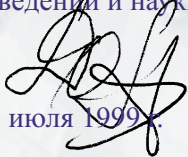


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

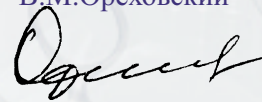
Заместитель начальника  
Главного управления кадровой политики,  
учебных заведений и науки Н.И. Доста



1 июля 1999 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель  
министра здравоохранения  
В.М.Ореховский



2 июля 1999 г.

Регистрационный № 39-9903

## КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Витебск 1999

***Учреждения-разработчики:***

Витебский государственный медицинский университет  
Витебская городская инфекционная клиническая больница

***Авторы:*** д-р мед. наук, проф. В.М. Семенов, канд. мед. наук,  
доц. В.М. Козин, Н.Ф. Акулич, канд. мед. наук, доц. Т.И. Дмитраченко, д-р мед. наук В.И.  
Морхат, Е.П. Проволоцкий, Д.М. Семенов

***Рецензенты:*** чл.-корр. АМН РБ, проф. В.М. Цыркунов, доц.  
П.К. Зубрицкий, проф. И.И. Протас, д-р мед. наук В.Ф. Еремин

Методические рекомендации по клинике, диагностике и лечению рецидивирующей герпетической инфекции предназначены для инфекционных, кожно-венерологических, акушерско-гинекологических, офтальмологических учреждений, кабинетов инфекционных заболеваний, клинических и вирусологических лабораторий.

Методические рекомендации выполнены по плану-заданию ГНТП «Разработать и внедрить в клиническую практику Республики Беларусь рациональные схемы использования этиотропных препаратов в инфекционных стационарах» (№ госрегистрации 19984131).

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа

# Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>4</b>
Этиология .....	6
Эпидемиология .....	7
Патогенез .....	9
Клиника .....	14
Herpes labialis и Herpes nasalis .....	16
Herpes genitalis .....	16
Герпетический стоматит (афтозный стоматит) .....	21
Рецидивирующая герпетическая инфекция глаз .....	21
Диагностика .....	28
<b>ЛЕЧЕНИЕ</b> .....	<b>30</b>
<b>СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ</b> .....	<b>43</b>
Первый этап — купирование рецидива .....	43
Второй этап — стартовый (пробный) курс вакцинации .....	44
Третий этап — вакцинотерапия .....	44
Четвертый этап — вакцинотерапия .....	45
Пятый этап — диспансерное наблюдение .....	45

## **ВВЕДЕНИЕ**

Рецидивирующая герпетическая инфекция представляет серьезную проблему для репродуктивного здоровья населения, поскольку с ней связаны разнообразная патология и большой социальный и моральный ущерб. Герпетические высыпания на половых органах, сопровождающиеся зудом, жжением или болезненностью, повторяющиеся в течение многих лет, часто препятствуют созданию семьи, нарушают нормальную половую жизнь, могут приводить к нервно-психическим расстройствам, неврастеническим и нервно-депрессивным состояниям.

Изученные в настоящее время иммунопатогенетические особенности рецидивирующей герпетической инфекции убедительно указывают на нарушения клеточного иммунного ответа у данной категории больных. Большинство механизмов иммунного ответа хозяина на ВПГ-инфекцию имеет защитный аспект, однако, иммунные реакции против инфицированных вирусом клеток или вирусных антигенов могут вызывать повреждение тканей. Во время устранения вируса вслед за Т-клеточным ответом развивается воспалительная реакция, которая может лежать в основе иммунопатологии. Многообразие иммунологических нарушений, особенности вируса герпеса вызывают большие сложности в диагностике, лечении и профилактике рецидивирующей герпетической инфекции. Только при условии изучения иммунопатологических изменений при данном заболевании возможно разработать эффективные методы лечения, способные повлиять на течение инфекции. Учитывая тот факт, что более 90% людей старше 20-летнего возраста инфицированы вирусом простого герпеса, а также то, что только у 10% из них наблюдаются стойкие рецидивы заболевания, основными методами лечения могут быть методы, направленные на коррекцию имеющих место иммунологических нарушений и, в меньшей степени, методы, направленные на уничтожение вируса герпеса. Разработанные вакцины (живые, убитые и рекомбинантные) не нашли широкого применения из-за отсутствия надежных методов оценки эффективности курсов вакцинации, критериев продолжительности вакцинации и дальнейшей реабилитации больных.

Не менее актуальным для Республики Беларусь является разработка эффективных лекарственных препаратов необходимых для купирования рецидивов герпетической инфекции. Применяемые сегодня препараты (ацикловир, валоцикловир, фамцикловир, пенцикловир и др.) являются не всегда эффективными при рецидивирующей герпетической инфекции и при этом обладают достаточно высокой стоимостью.

В настоящих методических рекомендациях представлены основные сведения по клинике, диагностике, лечению и профилактике рецидивирующей герпетической инфекции, основанные на 10-летнем опыте работы авторов с данной категорией больных.

### **Этиология**

Вирус простого герпеса (ВПГ) — облигатный внутриклеточный агент, принадлежащий к семейству герпесвирусов (*herpes simplex virus - D/2:92-102/8,5:Se/S:V/O*).

Процесс размножения вируса включает следующие этапы: 1) прилипание к клетке хозяина; 2) раздевание и разрушение вириона; 3) пенетрация в клетку; 4) продукция вирусных потомков (синтез и сбор вирусных компонентов); 5) освобождение новых вирионов.

Путем рецепторного пиноцитоза вирус проникает в клетку хозяина. При слиянии с цитоплазматической мембраной и стенкой вакуоли удаляется липопротеидная мембрана, затем освобожденный нуклеокапсид транспортируется к ядерным порам. Вирусная ДНК аккумулируется в ядре. Здесь происходит депротенинизация ДНК, ее транскрипция и репликация с помощью клеточных и вирусных ферментов.

При разрушении клетки хозяина вирус может включать часть ее мембраны в свою липопротеиновую оболочку. Нуклеиновая кислота, несущая всю генетическую информацию для репликации, и капсид составляют зрелую вирусную частицу, называемую вирионом. Вирион является наиболее инфекционной формой ВПГ, часто обнаруживаемой внеклеточно. Оболочка вириона способствует адсорбции вирусных частиц на поверхности эпителиальных клеток. Незрелые формы ВПГ — капсиды и нуклеокапсиды — выявляются чаще у больных со спокойным течением заболевания, тогда как во время рецидива в материале из очагов поражения находят зрелые вирионы с дополнительными мембранными слоями.

Геном ВПГ, представленный линейной двунитчатой молекулой ДНК с достаточно большой молекулярной массой —  $(80-150) \times 10^6$ , способен кодировать свыше 60 генных продуктов. В составе вирионов имеется более 30 полипептидов, в том числе, гликопротеиды gA, gB, gC, gD, gE, gG, находящиеся на наружной поверхности гликопротеидной оболочки. Вирус содержит ряд антигенов, связанных с внутренними белками и наружными гликопротеидами, но основными иммуногенами являются gB, gC и gD. Существуют два серологических типа ВПГ (1 и 2). Они имеют общие (gB и gD) и типоспецифические (gC и gG) антигены. Вирусы термолабильны (нагревание до  $56^\circ\text{C}$  разрушает их в течение 30 мин, при  $37^\circ\text{C}$  они инактивируются в течение нескольких часов), чувствительны к эфиру, детергентам, кислотам, алкоголю.

### **Эпидемиология**

Основными путями заражения ВПГ являются воздушно-капельный и половой. ВПГ вызывает различные клинические формы болезни, которые определяются воротами входа вируса и иммунным статусом хозяина. Болезнь, в основном, ограничивается воротами входа вируса и нервной тканью, иннервирующей место инокуляции. Диссеминация инфекции наблюдается довольно редко, за исключением случаев инфицирования иммунонезрелых и иммунонекомпетентных индивидуумов.

Первичное инфицирование во время беременности может привести к внутриутробному заражению, вызывающему повреждение, после которого дальнейшее развитие плода становится невозможным или сопровождается тяжелыми осложнениями. Следствием внутриутробного инфицирования новорожденного могут быть уродства, умственное недоразвитие ребенка и даже летальный исход. Инфицирование во время родов может быть причиной тяжелых неонатальных и постнатальных заболеваний новорожденных.

Основной путь инфицирования гениталий ВПГ — половой. У взрослых людей с повышением половой активности чаще встречается герпетическая инфекция, вызванная ВПГ-2. Заражение ВПГ-2 обычно происходит во время полового контакта с партнером, страдающим генитальным герпесом, или вирусоносителем, поэтому редко наблюдается до начала сексуальной активности. Прогрессивное увеличение числа инфицированных начинается в юности. Частота новых инфекций обоих типов снижается при переходе от среднего возраста к старости. Существует мнение, что клинические проявления инфекции ВПГ-1 наблюдаются выше пояса, а ВПГ-2 ниже пояса. Социальные условия и сексуальные взаимоотношения в настоящее время приводят к появлению ВПГ-1 в области локализации ВПГ-2 и наоборот. Наблюдается увеличение количества женщин с генитальным герпесом, у которых выделяется ВПГ-1.

Не исключается возможность первичного инфицирования гениталий бытовым путем — через одежду, санузлы, предметы обихода, но в эпидемиологическом процессе такой путь имеет очень малую роль. В ряде случаев возможно развитие поражений других органов путем аутоинфекции. Возможно инфицирование людей от медицинского персонала (при лечении зубов и других медицинских процедурах). Медицинский персонал в свою очередь может заражаться от больного при осмотре, проведении оперативных вмешательств. ВПГ сохраняет жизнеспособность на резиновых перчатках и инструментах в течение нескольких часов.



В Республике Беларусь в настоящее время рецидивирующая герпетическая инфекция не подлежит официальной регистрации. Широкомасштабных популяционных исследований по изучению его распространенности не проводилось. В тоже время, согласно данным отделения гинекологической эндокринологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, полученным при обследовании закрытой популяции в г. Москве, рецидивирующий генитальный герпес диагностирован у 19,6% женщин.

### **Патогенез**

Первичное поражение сопровождается репликацией вируса в месте инвазии (рис. 1). Вирус может проникать в ганглии гематогенным или аксоплазменным путем. Для ВПГ характерна пожизненная персистенция в виде двунитчатых кольцевых форм ДНК в нейронах чувствительных ганглиев. Кроме того, персистенция вируса возможна и в коже. Первичная и возвратная инфекции внутри нервной системы в ряде случаев могут вызывать быстро протекающие фатальные энцефалиты, однако, обычно у человека преобладает латентное состояние, при котором вирусный геном находится в нереплицирующемся виде. Первичная латентная инфекция не сопровождается продуктивным циклом развития вируса. Латентность связана с местоположением и механизмами персистенции, реактивации и репликации вируса. В установлении латентности участвует несколько генов вируса. Возможно, что переход вируса в латентное состояние и поддержание последнего регулируется не самим вирусом, а генным аппаратом клетки хозяина.

Сохранение вируса в организме инфицированного хозяина (латентность) является причиной периодических обострений заболевания. Приоритет в провоцировании рецидива заболевания принадлежит вирусам, сохраняющимся в ганглиях. Реактивация вируса является процессом, при котором снимается регуляторная блокировка, и репликация вируса возвращается на обычный активный уровень.



Рис. 1. Инфицирование клетки-хозяина вирусом простого герпеса

Экспрессия генов при активации герпесвирусов происходит каскадом. Первый белок, продуцируемый вирусом —  $\alpha$ -протеин. Этот белок является признаком раннего инфицирования и ответственен за активацию  $\beta$ -генов вируса.  $\beta$ -протеины экспрессируются во вторую очередь и включают ферменты, необходимые для репликации ДНК, такие, как тимидин-киназа и ДНК-полимераза.  $\gamma$ -протеины экспрессируются последними и формируют структурные компоненты новых вирусных частиц.

Вирусу простого герпеса в организме хозяина противостоят различные иммунные механизмы, включающие цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры, гуморальный иммунитет, мононуклеарные фагоциты и цитокины.

Общую схему иммунного ответа на герпетическую инфекцию можно представить следующим образом. Иммунный ответ организма человека на вирус делится на две фазы — фазу локализации вируса на ограниченной анатомической площади и фазу позднего специфического воздействия, в течение которой локализованная инфекция удаляется. Оставшийся вирус переходит в устойчивое, нереплицирующееся, латентное состояние.

В период фазы локализации, предотвращается широкое распространение вирусной репликации и диссеминации. Первая линия защиты при первичной инфекции обусловлена, в основном, неспецифическими защитными факторами организма. Специфические иммунные реакции также играют определенную роль в полном выздоровлении после первичной инфекции. Наибольшее значение они приобретают при вторичной инфекции. В этой фазе основная роль принадлежит фагоцитирующим клеткам — в основном полиморфноядерным лейкоцитам (ПЯЛ) и, особенно, клеткам моноцитомакрофагального ряда, которые поглощают и разрушают ВПГ, тем самым препятствуя инфицированию тканей. Выработка  $\alpha$ -ИФН и  $\beta$ -ИФН переводит чувствительные клетки хозяина в состояние резистентности к вирусной инфекции. Интерфероны повышают функции макрофагов и естественных киллеров. Существует три возможных источника ИФН и его влияния на макрофаги. Во-первых, это эндогенно продуцированный ИФН, приводящий к индуцированному ИФН антивирусному состоянию макрофагов; во-вторых, ИФН, индуцированный ВПГ в макрофагах; в-третьих, экзогенно продуцированный другими клетками ИФН, например, лимфоцитарный  $\gamma$ -ИФН, влияющий на макрофаги.

Имеет место два механизма резистентности, опосредованных макрофагами: 1) внешняя резистентность, т.е. способность макрофагов инактивировать внеклеточно расположенные вирусы, угнетать вирусную репликацию в окружающих клетках, чувствительных к вирусной инфекции, разрушать инфицированные клетки; 2) внутренняя резистентность, т.е. способность макрофагов угнетать вирусную репликацию внутри самих макрофагов. Оба механизма могут опосредоваться одними макрофагами, либо в кооперации их с другими иммунными эффекторными клетками или молекулами.

Кроме выше перечисленных механизмов при ВПГ-инфекции противовирусные эффекты макрофагов, ПЯЛ и других клеток модулируются цитокинами, которые вырабатываются самими этими клетками или другими клеточными элементами. Поздняя фаза инфицирования (фаза специфического иммунного воздействия) начинается с переработки антигена и представления его макрофагами Т-лимфоцитам и В-клеткам (последние дифференцируются в антителообразующие плазматические клетки), а также с секреции хелперных цитокинов активированными макрофагами (ИЛ-1, фактор некроза опухоли) и лимфоцитами (ИЛ-2, ИЛ-3 и др.). Ключевыми событиями, определяющими нормальный пролиферативный ответ, являются продукция клетками ИЛ-1, ответимость на него лимфоцитов, продукция лимфоцитами ИЛ-2 и ответимость на этот лимфокин. Нарушение какого-либо этапа приводит к дефекту функционирования различных эффекторных клеток. У больных рецидивирующей герпетической инфекцией наблюдается угнетение пролиферации в ответ на стимуляцию специфическим антигеном и Т-клеточным митогеном (ФГА) иммунокомпетентных клеток. Низкий пролиферативный ответ лимфоцитов на антигены ВПГ у больных без лечения связан с частыми рецидивами. На ранних стадиях рецидива пролиферация лимфоцитов угнетается в ответ на ВПГ-антигены, а затем в течение 2–3 недель увеличивается больше, чем во время ремиссии, после чего возвращается к первоначальному уровню. Увеличение Т-клеточного ответа на реактивированный ВПГ связано с продукцией  $\gamma$ -ИФН, что имеет прямое отношение к периодичности рецидивов. У больных с угнетенной Т-клеточной функцией может развиваться тяжелое герпесвирусное заболевание, тогда как лица с иммуноглобулиновыми дефектами компетентны в контроле ВПГ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных взрослых, у которых поражаются CD4<sup>+</sup>-лимфоциты, часто развиваются тяжелые герпетические поражения. Этот факт важен, если учесть, что большая часть ответа цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) человека на антигены ВПГ, возможно, опосредуется

клетками этого фенотипа. Однако подобные случаи трудно интерпретировать однозначно, поскольку истощение CD4+ -клеток имеет далеко идущие последствия в отношении компетентности иммунной системы, а не только клеток-эффекторов цитотоксической активности. При ВПГ-инфекции имеет место также значительный компонент иммуносупрессии, обусловленный CD8+ -Т-клетками.

Продукция и секреция специфических антител к ВПГ обеспечивает связывание внеклеточного вируса нейтрализующими антителами. У некоторых людей степень защиты может быть обусловлена предшествующими антителами к другому типу ВПГ (например, ВПГ-2 может частично связываться антителами к ВПГ-1), что в таких случаях приводит к развитию атипичных или бессимптомных форм герпетической инфекции.

Все вышесказанное подтверждает тот факт, что иммунные реакции играют существенную роль в развитии рецидивирующей герпетической инфекции, характере ее клинических проявлений и реактивации вируса.

### **Клиника**

Рецидивирующая герпетическая инфекция клинически протекает в следующих вариантах:

1. Герпетическая инфекция кожи и слизистых.
2. Герпетическая инфекция глаз.

### **Герпетическая инфекция кожи и слизистых**

Герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек довольно частое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением различных зон (табл. 1).

Таблица 1

**Классификация рецидивирующей герпетической инфекции  
кожи и слизистых**

<b>Заболевание</b>	<b>Форма</b>
Herpes labialis и Herpes nasalis	Типичная. Отечная.
Herpes genitalis у женщин	Герпетический вульвовагинит. Герпетический цервицит. Герпетический эндометрит. Герпетический сальпингит.
	Герпетический уретрит. Герпетический цистит. Герпес менструальный
Herpes genitalis у мужчин	Герпетический баланит. Герпетический баланопостит. Герпетический уретрит. Герпетический цистит.
Герпетическая инфекция кожных покровов	Герпетическая экзема (болезнь Капоши). Абортивная (папулезная, эритематозная и пруригинозно-невротическая). Зостериформная. Диссеминированная. Мигрирующая. Геморрагическая. Геморрагическо-некротическая. Элифантиазоподобная. Эрозивно-язвенная.
Герпетический стоматит	

## **Herpes labialis и Herpes nasalis**

Характеризуется появлением на слизистой и коже губ, крыльях носа тонкостенных мелких пузырьков. Пузырьки располагаются группами, окружены зоной гиперемии. Высыпанию предшествует субъективное ощущение зуда, жжения или боли. Содержимое пузырьков в начале прозрачное, постепенно мутнеет. Через 3–4 дня пузырьки подсыхают, на их месте образуются корочки. Общие проявления болезни отсутствуют, температура нормальная. В типичных случаях к 5–7 дню корочки отпадают и пораженные участки эпителизируются. В случаях, когда инфекция приобретает распространенный характер, может появляться общая симптоматика заболевания (повышение температуры тела, недомогание, общая слабость).

При данной локализации помимо типичного варианта наблюдаются атипичные формы *Herpes labialis*. Отечная форма *Herpes labialis* наблюдается при локализации процесса на участках кожного покрова с очень рыхлой подкожной клетчаткой (губы). При этом первичные элементы сыпи вследствие сильного отека могут быть не видны.

## **Herpes genitalis**

Герпетические высыпания обычно локализуются на слизистых оболочках половых органов, реже на коже мошонки, промежности. Высыпания могут сопровождаться умеренным повышением температуры тела, ощущением разбитости и познабливания, сильной болью в участках поражения. Возможно образование обширных эрозий, увеличение регионарных лимфатических узлов.



## **Herpes genitalis у женщин**

Основным местом первичной инфекции ВПГ у женщин является шейка матки. Локальная репликация ВПГ, наблюдаемая в эпителиальных клетках, продолжается 1–3 недели. Патоморфологические изменения слизистых оболочек и кожи характеризуются образованием пузырьков, подвергающихся ранней мацерации с вытеканием жидкости. Пузырьки мало склонны к слиянию. В соскобах-отпечатках из свежих пузырьков (в первые 10 дней заболевания) обнаруживаются многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями. При генитальном герпесе сосуды расширены, наблюдается небольшая воспалительная инфильтрация в сосочках и под сосочками, скопление серозного экссудата в мальпигиевом слое, клетки которого дегенеративно изменяются и вакуолизируются. С 11-го по 20-й день заболевания значительно снижается степень цитологических изменений и частота выявления внутриядерных включений.

В начале рецидива заболевания большинство больных ощущают зуд, жжение и боль в области гениталий. Пораженный участок припухает, краснеет, затем на слизистых оболочках половых органов и прилежащих участках кожи появляются группы везикул размером 2–3 мм на эритематозном фоне. Пузырьки через 1–2 дня вскрываются, образуя мокнущие эрозии или язвочки, которые в дальнейшем эпителизируются под коркой или без ее образования, не оставляя рубцов. У 12% больных язвы бывают покрыты гнойным экссудатом. Герпетические поражения у женщин локализуются на больших и малых половых губах (68,6%), в области вульвы (41,8%), клитора (35,7%), влагалища и шейки матки (84,4%). На малых половых губах и вульве у 19,8% пациенток возникает значительный стекловидный отек. Шейка матки при герпетическом эндоцервиците отечна, часто имеет эрозии, легко кровоточит при манипуляциях. У 66,6% пациенток наблюдается паховая лимфаденопатия.

Перед появлением видимых повреждений 96,4% женщин ощущают парестезии и жжение, иногда невралгические боли, отдающие в спину, бедра и ниже в ноги. Репликация ВПГ в сенсорных ганглиях у 35,6% женщин вызывает невриты, которые являются причиной сильных болей, испытываемых пациентами с генитальным герпесом. У 4,8% женщин имеет место очень болезненное мочеиспускание, или задержка мочеиспускания в результате инфекции уретры и слизистой оболочки мочевого пузыря. Нормализация функции мочевого пузыря у больных с задержкой мочеиспускания обычно происходит в течение 6–10 дней. У 3,2% женщин с атипичными формами рецидивирующего генитального герпеса на слизистых оболочках и коже гениталий характерные очаги поражения отсутствуют, а отмечаются лишь гиперемия и диффузный отек слизистой, иногда рецидивирующие болезненные трещины. У 0,1% женщин рецидивирующая форма, характеризуется лишь наличием зуда.

Рецидивирующая герпетическая инфекция может проявляться не только клиникой вульвовагинита и цервицита, но и вызывать поражения слизистой матки, труб и придатков.

Первичный генитальный герпес протекает тяжелее, чем его рецидивы. Принято считать, что генитальный герпес у женщин является причиной частых выкидышей, заражения плода и новорожденного, развития уродств и умственного недоразвития ребенка. Однако, в последние годы доказано, что заражение плода происходит лишь в случае первичного заражения матери во время беременности. При рецидивирующей герпетической инфекции заражение возможно лишь в родах. В связи с этим в ряде зарубежных стран рекомендовано родоразрешение женщин, страдающих рецидивирующей герпетической инфекцией путем операции кесарева сечения. Однако в последнее время уходят и от этого и таким женщинам в случаях обострения можно рекомендовать местное лечение и родоразрешение через естественные пути.

## **Herpes genitalis у мужчин**

У данной группы пациентов герпетические высыпания носят ограниченный характер. Локализуются они на внутреннем листке крайней плоти у 68,6% больных, в заголовочной борозде у 11,2% больных, на головке и стволе полового члена у 20,2% больных. У 35% больных наблюдается умеренно выраженный регионарный лимфаденит. У 6,2% больных рецидивы генитального герпеса протекают на фоне недомогания, субфебрилитета, головной боли. Субъективные расстройства (зуд, жжение, саднение, болезненность) встречались у большинства больных.

Необходимо отметить, что среди больных с рецидивирующими формами кожно-слизистого герпеса в последнее время у 69% обнаруживаются антитела к первому и второму типам вируса простого герпеса, что указывает на микст-инфекцию. Как правило, у таких больных рецидивы заболевания встречаются значительно чаще и более продолжительны по времени. У таких больных эффективность терапии значительно ниже по сравнению с лицами, у которых рецидивирующая герпетическая инфекция обусловлена одним типом вируса.

## ***Герпетическая инфекция кожных покровов***

Герпетическая экзема (болезнь Капоши) развивается обычно у детей первых лет жизни, страдающих экземой. Начинается внезапно с повышения температуры до 40°C и выше. Выражены симптомы интоксикации. На пораженных экземой или нейродермитом участках кожи появляются обильные везикулезные высыпания. Пузырьки быстро сливаются, лопаются, подсыхают и образуют сплошную, часто геморрагическую корку. Нередки повторные волны высыпаний, которые могут продолжаться от 1 до 9 дней. Течение болезни тяжелое и может заканчиваться летально.

Кроме данной формы встречается abortивная форма рецидивирующей герпетической инфекции на участках кожи с утолщенным роговым слоем (пальцы рук и др.). Проявляется она едва заметными папулезными элементами. Такая форма наблюдается преимущественно у медицинских работников, имевших контакт с больным герпесом.

Зостериформный простой герпес характеризуется расположением высыпаний по ходу того или иного нерва конечности, ягодицы, лица и сопровождается невралгией.

Кроме названных клинических разновидностей выделяются еще несколько форм: диссеминированная, мигрирующая, геморрагическая, геморрагическо-некротическая, элифантиазоподобная, эрозивно-язвенная. Для диссеминированной формы заболевания характерно одновременное появление сыпи на отдаленных друг от друга участках кожного покрова. При мигрирующей, сыпь во время каждого рецидива может располагаться на новом месте. Названия геморрагической и геморрагическо-некротической форм указывают на характер поражения и определяются кровавистым содержимым пузырьков и развитием очагов некроза. Элефантиазоподобную форму заболевания можно рассматривать как отечную форму с развитием стойкой слоновости в области очага поражения.

К abortивным проявлениям заболевания можно отнести, помимо папулезной, эритематозную и пруригинозно-невротическую форму. Последняя характеризуется локальными субъективными расстройствами без высыпаний.

### **Герпетический стоматит (афтозный стоматит)**

Данная форма возникает у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет, нередко при первичном заражении. Начало острое, выражены симптомы интоксикации, температура поднимается до 40–41°C, ребенок перестает есть, жалуется на боли во рту, типично обильное слюнотечение. Почти одновременно появляются очаговая гиперемия и отек слизистой оболочки щек, десен, языка, губ. На их месте вскоре возникают типичные герпетические высыпания, которые быстро вскрываются, образуя неглубокие язвочки — афты. Увеличены и болезненны регионарные лимфатические узлы. Продолжительность заболевания составляет 7–10 дней.

Рецидивирующий герпетический стоматит обычно протекает без выраженных общих явлений и отличается ускоренным разрешением высыпаний.

### **Рецидивирующая герпетическая инфекция глаз**

Поражения глаз ВПГ являются серьезными в прогностическом отношении заболеваниями. Чаще всего инфекция и ее рецидивы проявляются конъюнктивитом и кератоконъюнктивитом. Герпетические поражения глаз нередко сопровождаются развитием краевой язвы роговицы, паренхиматозного кератита, увеита, хориоретинита, катаракты (табл. 2). При продолжительном рецидивирующем течении может развиваться слепота.

При поверхностных формах офтальмогерпеса часто наблюдается сочетанное поражение конъюнктивы и век — *блефароконъюнктивит*. При этом признаки конъюнктивита сопровождаются появлением язвочек, реже везикул на коже века вблизи его ресничного края и в интермаргинальном пространстве. При локализации процесса в области внутренней трети век может развиваться *каналикулит* с последующей обструкцией слезных точек и канальцев, приводящий к слезотечению.

*Классификация рецидивирующей герпетической инфекции глаз*

Зона поражения	Заболевание
Поражения переднего отдела глаза: А. Поверхностные формы:	1. Блефароконъюнктивит, каналикулит 2. Конъюнктивит 3. Везикулезный (преддревовидный кератит) 4. Дрeвовидный кератит 5. Географический (ландкартообразный, амебовидный) кератит 6. Краевой кератит 7. Рецидивирующая эрозия роговицы 8. Эписклерит
Б. Глубокие формы:	1. Стромальный кератит (кератоиридоциклит) с изъязвлением: – метагерпетический гипопион– кератит (герпетическая язва роговицы с гнойной инфильтрацией) 2. Стромальный кератит (кератоиридоциклит) без изъязвления: – очаговый (передний, задний) – дисковидный – буллезный (увеакератит) – интерстициальный 3. Изолированный иридоциклит
Поражения заднего отдела глаза:	1. Ретинохориоидит новорожденных 2. Хориоретинит 3. Увеит 4. Неврит зрительного нерва 5. Периваскулит сетчатки (флеботромбоз) 6. Синдром острого некроза сетчатки 7. Центральная серозная ретинопатия 8. Передняя ишемическая нейропатия

*Герпетический конъюнктивит* протекает в трех формах: фолликулярной, катаральной, везикулезно-язвенной.

Фолликулярная форма герпетического конъюнктивита имеет сходство с аденовирусным поражением конъюнктивы. Однако отличается от него меньшей выраженностью воспалительных явлений, более упорным течением и склонностью к рецидивам.

Катаральная форма, в отличие от фолликулярной, характеризуется бурным началом и меньшей продолжительностью.

При везикулезно-язвенной форме конъюнктивита наблюдаются высыпания свежих герпетических пузырьков, с последующим их обратным развитием. Рубцовые изменения при этом на конъюнктиве, как правило, не возникают.

*Точечный кератит* протекает в виде двух основных вариантов. При первом из них выявляется диффузная мелкоточечная инфильтрация эпителия роговицы. При втором варианте появляются немногочисленные монетовидные инфильтраты диаметром 1–2 мм, расположенные в эпителии и поверхностных слоях стромы.

Среди поверхностных форм герпеса роговицы с воспалительной инфильтрацией эпителиального слоя и передних слоев стромы чаще диагностируются *везикулезный и древовидный кератиты*. При этих формах кератитов характерны высыпания в эпителиальном слое роговицы мелких пузырьков, которые имеют тенденцию вскрываться и оставлять после себя эрозированную поверхность. Пузырьки сливаются, образуя характерные фигуры в виде ветвей дерева. Образующаяся поверхностная язва (шириной в 1–1,5 мм), окружена мутным, отечным, слегка приподнятым эпителием. При древовидном кератите обычно слезотечение, светобоязнь, блефароспазм, перикорнеальная инъекция, невралгические боли, снижение чувствительности роговицы.

В случаях прогрессирования заболевания и при лечении кортикостероидами развивается географический кератит, представляющий собой поверхностную герпетическую язву с зазубренными краями, большую в размерах, чем древовидная.

*Краевой кератит*, как правило, развивается на двух глазах. При биомикроскопии удается обнаружить серые точечные эпителиальные инфильтраты в верхней половине роговицы, вблизи лимба,. В последующем они сливаются в один инфильтрат, напоминающий ленту шириной 1–2 мм, и приобретающий желто-белесоватый оттенок, продвигающийся в передние слои стромы роговицы, имеющий тенденцию к распространению концентрично лимбу, что сопровождается резкой светобоязнью, слезотечением и сильными болями в глазу. В зоне инфильтрации развивается выраженная васкуляризация лимба с вращением в роговицу поверхностных сосудов. Чувствительность роговицы сохраняется. Заболевание продолжается от 1 недели до 2 мес. На месте инфильтрата остается полупрозрачное помутнение.

Развитию рецидивирующей эрозии роговицы часто предшествует травма инородными телами. Рецидивы возникают, как правило, при открывании глаз после длительного смыкания век во время сна и сопровождается резкой болью, выраженным роговичным синдромом, смешанной инъекцией глазного яблока. На фоне измененной стромы роговицы определяется участок «вырванного» эпителия разнообразной формы. В межрецидивный период после эпителизации роговицы долгое время обнаруживаются дистрофические изменения в эпителии.

*Эписклерит* — изолированное герпетическое поражение протекающее клинически в виде диффузного эписклерита, нередко двустороннего, создает значительные трудности в установлении диагноза. Диагностика эписклерита чаще всего ограничивается случаями, когда поражение склеры пртекает одновременно с древовидным кератитом.



Большинство глубоких герпетических кератитов сочетаются с воспалением переднего отдела сосудистого тракта, т.е. являются *кератоиридоциклитами*. Общим для всех видов кератоиридоциклитов являются: торпидное течение и рецидивирующий характер, снижение чувствительности роговицы пораженного глаза. Если поверхностные кератиты сопровождаются, как правило, изъязвлением передней поверхности роговицы, то глубокие формы могут протекать как с изъязвлением, так и без него.

Серозный или серозно-фибринозный иридоциклит часто сопровождается крупными серыми или белесоватыми преципитатами и массивными наложениями на задней поверхности роговицы, гиперемией радужки, повышением внутриглазного давления.

*Метагерпетический кератоиридоциклит* тяжелое поражение стромы роговицы, сопровождающееся различными по форме и величине изъязвлением ее поверхности и сопутствующим иридоциклитом. Протекает с болевым синдромом, имеет торпидное течение и часто сопровождается васкуляризацией роговицы. Герпетическая язва роговицы с гнойной инфильтрацией вызывается действием двух патогенных агентов: ВПГ и патогенного микроорганизма, чаще всего гемолитического стрептококка или синегнойной палочки. Эта форма заболевания отличается тяжелым течением и частым развитием осложнений. Чаще бактериальная инфекция развивается у больных с рецидивирующим кератитом, что проявляется в усилении роговичного синдрома и появлением в центральной или парацентральной зоне роговицы фокуса инфильтрации, имеющего тенденцию к распространению. Развитую стадию этого кератоиридоциклита называют гипопион-кератит. При одновременном развитии бактериальной и вирусной инфекции роговицы, связанном с ее предшествующей травмой развивается прогрессирующая гнойная язва, которая при успешной антибактериальной терапии приобретает признаки герпетической инфекции, выражающиеся в виде древовидного или дисковидного инфильтрата.

*Дисковидный кератоиридоциклит* начинается с развития отека эпителия и стромы роговицы. В последующем формируется округлый очаг в ее толще в форме диска серовато-белого цвета, чаще в центральной зоне. Инфильтрат сопровождается выраженной воспалительной реакцией, резко снижается чувствительность роговицы. Нередки случаи прогрессирования заболевания на «спокойном глазу». Дисковидный кератоиридоциклит отличается упорным длительным течением (до 1–2 лет) с развитием в исходе глубокого рубцового помутнения роговицы и вследствие этого резким снижением остроты зрения.

Наиболее частым проявлением заднего герпеса роговицы является *буллезный кератоиридоциклит*, имеющий тенденцию к длительному рецидивирующему течению и грубому рубцеванию. Буллезному кератоиридоциклиту предшествует серозный или серозно-фибринозный иридоциклит. Данное заболевание проявляется отеком эндотелия и развитием нежной диффузной инфильтрации серого цвета в самых задних слоях роговицы, в местах непосредственного контакта с преципитатами и пылевидными наложениями. Как правило, эти изменения развиваются в центральной зоне роговицы. Оптический срез роговицы утолщается, а в эпителии уже в первые дни заболевания, соответственно зоне патологических изменений, появляются отдельные пузыри с прозрачным содержимым. В дальнейшем наблюдается увеличение количества преципитатов и наложений, диффузный инфильтрат в задних слоях роговицы увеличивается в размере и продвигается вперед — в средние слои роговицы, соответственно ему возникают многочисленные складки задней пограничной пластинки. Эпителий роговицы становится диффузно отечным, тусклым, количество пузырей в нем увеличивается. Некоторые из них самопроизвольно вскрываются, образуя точечные эрозии. Острота зрения в этот период резко снижается. Роговичный синдром и перикорнеальная инъекция более чем у половины больных выражены нерезко и не соответствуют тяжести поражения, сниженной остроте зрения. Преимущественно в начальном периоде заболевания

боле чем у половины больных отмечается повышение внутриглазного давления. В некоторых случаях заболевание осложняется развитием глубоких краевых язв роговицы. При прогрессировании процесса буллезный кератоиридоциклит может переходить в дисковидный или диффузный интерстициальный кератоиридоциклит, как конечный этап развития различных герпетических кератоиридоциклитов.

*Интерстициальный кератоиридоциклит* известен как конечный этап развития различных герпетических кератоиридоциклитов. Это самая тяжелая форма, которая часто сопровождается вторичной глаукомой и осложненной катарактой.

Атипичный кератоиридоциклит представляет собой наибольшие трудности для диагностики. Заболевание у большинства больных носит рецидивирующий характер. Инfiltrат стромы развивается обычно на фоне старых помутнений роговицы, маскирующих клиническую картину, и не имеет какой-либо определенной формы. Для атипичного герпетического кератоиридоциклита характерно торпидное и длительное течение. В отличие от метагерпетического кератоиридоциклита он протекает без изъязвлений стромы, но поверхностные ограниченные по площади дефекты эпителия роговицы могут иметь место. Для атипичного кератоиридоциклита свойственны многие черты, характерные вообще для герпетических кератоиридоциклитов.

По характеру клинического течения выделяют 3 формы *изолированного герпетического иридоциклита*: острую, подострую и вялотекущую. Наиболее распространенной формой заболевания является вялотекущий иридоциклит. Вялотекущий иридоциклит проявляется следующими симптомами: нерезко выраженными болями в глазу или отсутствием таковых, слабой интенсивностью перикорнеальной инъекции, наличием крупных «сальных» преципитатов, легкой ступешанностью рисунка и изменением цвета радужки, очаговой атрофией ее мезодермальной ткани на месте гранулемы. Изменяется структура стекловидного тела с образованием грубых волокон-тяжей, что приводит к снижению остроты зрения.

Рецидивирующие герпетические поражения заднего отдела глаза проявляются в виде таких заболеваний, как хориоретинит, увеит, периваскулит и флеботромбоз сетчатки, неврит зрительного нерва, синдром острого некроза сетчатки.

### **Диагностика**

В большинстве случаев диагностика рецидивирующей герпетической инфекции основывается на клинических данных.

Лабораторная диагностика рецидивирующей герпетической инфекции основывается на выявлении антигенов вируса и серологической диагностики — определении специфических противовирусных антител. Для этих целей применяются методы: флюоресцирующих антител, иммуноферментного анализа, разработанные целым рядом научно-исследовательских учреждений.

Применяется также цитологический метод диагностики, основанный на обнаружении в соскобах пораженных участков кожи и слизистых оболочек гигантских клеток с внутриядерными включениями.

Разработаны ДНК-зонды для молекулярной диагностики вируса простого герпеса в реакции гибридизации и полимеразной цепной реакции.

С целью контроля за эффективностью проводимого лечения в особенности при использовании иммунокорректирующей терапии, вакцинации целесообразно проводить исследование по определению напряженности клеточного ответа к антигенам вируса герпеса. С этой целью возможна постановка реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) с добавлением в культуры клеток антигенов вируса герпеса 1 и 2 типов. В обычных лабораториях вполне приемлемо проведение РБТЛ с морфологическим учетом полученных результатов

Для оценки уровня выработки интерлейкина-2 дополнительно ставятся опытные и контрольные культуры клеток, в которые вносится интерлейкин-2 (15 ед. интерлейкина на 1 мл). Можно использовать рекомбинантный интерлейкин-2, приготовленный в НИИ органического синтеза АН Латвии. В таких случаях учет реакции проводят путем сравнения значений РБТЛ в опытных и контрольных культурах при внесении интерлейкина-2 и без добавления данного медиатора иммунного ответа.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Лечение больных кожно-слизистыми формами рецидивирующей герпетической инфекции**

Для купирования кожно-слизистых поражений при рецидивирующей герпетической инфекции применяются местные средства, содержащие противовирусные препараты (табл. 3), антисептические средства: растворы бриллиантового зеленого и перманганата калия. В период угасания сыпи с целью ускорения эпителизации, пораженные участки смазывают маслом шиповника, облепиховым маслом, витамином А. Также применяются пероральные противовирусные препараты (табл. 4). Одновременно назначаются антиоксидантный комплекс (витамины А, С и Е), курсом 10–14 дней. В случае выраженного экссудативного компонента показаны ингибиторы простагландинов (индометацин и др.), курс 10–14 дней. Противовирусные препараты применяются в сочетании с иммунобиологическими средствами: индукторы интерферона, иммуномодуляторы.

*Местные противовирусные средства*

№ п/п	Название	Механизм действия	Способ применения
1.	<i>Ацикловир</i> Виролекс, Зовиракс (мазь, крем) <i>Медовир</i> (крем)	белок тимидинкиназа инфицированных вирусом клеток преобразует ацикловир в трифосфат ацикловира, который подавляет репликацию вирусной ДНК	наносится на пораженные участки 5 раз в сутки с интервалом в 4 ч, продолжительность лечения 5 дней, может быть увеличена до 10 дней
2.	<i>Бонафтон</i> (мазь)	обладает противовирусной активностью против вируса герпеса	на очаги поражения наносят 0,5% мазь 2–3 раза в день. В области гениталий делают 4–6 аппликаций в день
3.	<i>Гевизош</i> (эпервудин) (мазь, содержащая 80 мг эпервудина)	встраивается в ДНК инфицированной клетки-хозяина и препятствует репликации ДНК вирусов простого герпеса.	пораженные участки смазывают тонким слоем 3–5 раз в сутки в течение от 3–5 до 6–12 дней. После нанесения возможно легкое, быстро проходящее жжение. Следует избегать попадания на слизистые рта и глаз
4.	<i>Фоскарнет натрий</i> (мазь)	подавляет ДНК-полимеразу вируса.	назначается местно 6 раз в сутки на пораженные участки
5.	<i>Тромантадин</i> (мазь)	эффективна при ВПГ 1 и 2 типов. Показана при поражении кожи и слизистых оболочек	наносить на пораженные участки слегка втирая 3–5 раз в день (при необходимости можно и чаще). Если в течение 2 дней нет улучшения препарат отменяется. Противопоказан в стадии образования пузырьков и эрозий

№ п/п	Название	Механизм действия	Способ применения
6.	<i>Аллизарин</i> (мазь)	подавляет репродукцию вируса на ранних этапах его развития, индуцирует продукцию $\gamma$ -интерферона, проявляет умеренное бактериостатическое действие в отношении Грам+ и Грам- бактерий простейших микобактерий туберкулеза.	применяется 4–6 раз в сутки 5% мазь взрослым, 2% мазь детям и на слизистые
7.	<i>Эпиген</i> (глициризиновая кислота). Аэрозоль для наружного и местного применения	подавляет развитие ВПГ на разных стадиях	назначается 6 раз в сутки в течение 5 суток
8.	<i>Риодоксол</i> (мазь)	обладает противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса	наносят на очаги поражения тонким слоем 1–3 раза ежедневно
9.	<i>Теброфен</i> (мазь)	обладает вирусоцидным действием	применяют 2% мазь, смазывая пораженные участки 3–4 раза в день



Кроме местных препаратов применяются пероральные и парентеральные противовирусные (табл. 4) и иммуномодулирующие (табл. 5) препараты для купирования рецидивов кожно-слизистого герпеса. Наиболее эффективным из этиотропных средств является ацикловир (виролекс, зовиракс). Механизм действия препарата связан с тормозящим влиянием на вирусную ДНК-полимеразу (рис. 2). Ацикловир применяется при всех формах ВПГ-инфекции. Его назначают внутривенно капельно на физиологическом растворе в дозе 5 мг/кг массы через каждые 8 ч или внутрь (курс лечения 7–10 дней). Эффективны также цитарабин, видарабин, алпизарин, хелепин, бонафтон, рибавирин. В комплексную терапию больных с тяжелыми формами рецидивирующей ВПГ-инфекции наряду с этиотропными препаратами включают генно-инженерный интерферон для парентерального применения и иммуноглобулин с высоким титром анти-ВПГ антител внутримышечно по 1,5–3 мл через день или ежедневно в течение 5–10 дней.

Также возможно использование таких препаратов, как полигуацил, продигозан, имунофан.

*Пероральные противовирусные препараты в лечении больных рецидивирующей герпетической инфекции*

<b>Название</b>	<b>Механизм действия</b>	<b>Способ применения</b>
<i>Ацикловир</i> (Виролекс Зовиракс Медовир)	белок тимидинкиназа инфицированных вирусом клеток преобразует ацикловир в трифосфат ацикловира, который подавляет репликацию вирусной ДНК	взрослым разовая доза 200–800 мг, кратность приема 2–5 раз в сутки, детям старше 6 лет 3,2 г в сутки, от 2 до 6 лет 1,0–1,6 г в сутки, до 2 лет 500–800 мг в сутки, кратность приема 4 раза в сутки. Длительность лечения не менее 5 дней.
<i>Валацикловир</i> (Валтрекс)	является специфическим ингибитором ДНК-полимеразы вирусов герпеса. Блокирует синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов	назначается по 500 мг 2 раза в сутки. Длительность лечения 5 дней.
<i>Магниферин</i> (Алпизарин)	подавляет репродукцию вируса на ранних этапах его развития, индуцирует продукцию $\gamma$ -интерферона	назначается взрослым и детям старше 12 лет по 1–2 таб. 3–4 раза в сутки, детям 6–12 лет по 1 таб. 2–3 раза в сутки, детям 1–6 лет – 1 таб. 2–3 раза в сутки.
<i>Фамцикловир</i> (Фамвир)	трансформируясь в организме в активное противовирусное соединение — пенцикловир. Пенцикловир достигает инфицированных вирусом клеток, где он превращается в трифосфат под действием индуцированной вирусом тимидинкиназы который и ингибирует репликацию вирусной ДНК	взрослым при рецидиве герпетической инфекции назначают по 250 мг — 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней
<i>Флакозид</i>	обладает активностью против ДНК-содержащих вирусов	назначают внутрь по 1 таб. 3 раза в сутки. Максимальная разовая доза 2 таб. 3–4 раза в сутки. Курс лечения не менее 5 сут.

**Иммуномодулирующие препараты и индукторы интерферона  
в лечении рецидивирующей герпетической инфекции**

Название	Механизм действия	Способ применения
<b>Полудан</b> (комплекс полиадениловой и полиурациловой кислот)	препарат индуцирует интерферон- $\alpha$ и $\gamma$ -типов	вводится внутримышечно по 2 мл (200 мкг в 1 мл) ежедневно течение 10 дней
<b>Ларифан</b>	препарат индуцирует $\alpha/\beta$ -тип ИФН, максимальное значение ИФН регистрируется в крови через 6–8 ч и достигает 60–120 МЕ/мл; через 24 ч Обладает выраженным иммуностропным действием: стимулирует специфические и неспецифические звенья иммунитета.	выпускается в ампулах по 10 мг лиофилизированного стерильного порошка; в виде мази 0,05% в тубах по 25 г.
<b>Ридостин</b>	высокомолекулярный индуктор ИФН природного происхождения. Индуцирует в организме ранний $\alpha/\beta$ -интерферон. Максимум накопления в сосудистом русле отмечено через 6–8 ч и составляет 30–130 МЕ/мл	выпускается в лиофилизированном виде в ампулах по 8 мг. Вводится в/м или п/к растворив содержимое флакона в 2 мл 0,5% новокаина или воды для инъекций. Для лечения герпетических заболеваний вводится 8 мг 1 раз в 3 дня под лопатку. Курс лечения 3 инъекции

Название	Механизм действия	Способ применения
<b>Неовир</b>	активность препарата связана с его способностью индуцировать в организме высокие титры эндогенных интерферонов, в особенности интерферона альфа. Инъекция 500 мг неовира по сывороточным титрам интерферона эквивалентна введению 6–9 млн МЕ рекомбинантного интерферона альфа (реоферон). Пик активности интерферонов в крови и тканях наблюдается через несколько часов после внутримышечного введения неовира и сохраняется в течение 16–20 ч после введения. Отмечена иммуномодулирующая активность неовира. Неовир активирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток	неовир вводится внутримышечно по 250 мг (4–6 мг/кг) курсом 5–7 инъекций с интервалом в 48 ч. Продолжительность 10–15 дней. Доза может быть повышена до 500 мг через 18–36 ч. Курсовая доза уменьшается или увеличивается в зависимости от клинической ситуации. При длительном и профилактическом применении рекомендуется интервал между введениями 3–7 сут
<b>Циклоферон</b>	препарат влияет на показатели Т-клеточного иммунитета и макрофагально-фагоцитарную систему, а также на индукцию в организме раннего типа интерферона и $\gamma$ -интерферона.	вводится в/м по 250 мг (2 мл) ежедневно (с интервалом 24 ч), затем 250 мг через 48 ч. Затем 250 мг раз в неделю. Повторный курс назначается через 6–12 мес.
<b>Интерлок</b>	содержит не менее 5 000 МЕ $\alpha$ -интерферона, который подавляет размножение вируса простого герпеса.	вводится 500 000 МЕ ежедневно в/м в течение 2 недель.

окончание табл. 5

Название	Механизм действия	Способ применения
<b>Тактивин</b>	является иммуномодулятором. Нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета. Стимулирует продукцию лимфоцитов, интерферона, восстанавливает активность Т-киллеров	вводится п/к в верхнюю треть плеча 1 мл (100 мкг) 0,01% раствора. Курс состоит из 8 инъекций с интервалом через день. Доза препарата в период ремиссии 50 мкг. Курс 5 инъекций через день.
<b>Титмоптин</b>	оказывает иммуномодулирующее действие. Индуцирует пролиферацию и дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов в зрелые иммунокомпетентные клетки, нормализует взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Активирует фагоцитарную активность нейтрофилов.	препарат вводится п/к по 100 мг (для взрослого больного). На курс лечения 4–5 инъекций с интервалом между введениями 4 дня.



Рис. 2. Механизм противовирусного действия ацикловира, показывающий путь его активации внутри герпесвирусиной инфицированной клетки

## Лечение больных офтальмогерпесом

При герпетических поражениях глаз местно применяют 5-1-2-дезоксисуридин в виде капель и мази и целый ряд других препаратов (табл. 6).

Таблица 6

### *Противовирусные препараты в лечении поражений глаз при рецидивирующей герпетической инфекции*

Название	Механизм действия	Способ применения
<i>Ацикловир</i> (Зовиракс)	белок тимидинкиназа инфицированных вирусом клеток преобразует ацикловир в трифосфат ацикловира, который угнетает репликацию вирусной ДНК, подавляя репликацию вируса. Препарат эффективен в лечении поверхностных и глубоких кератитах.	ацикловир (глазная мазь) 5 раз в сутки столбик мази длиной 10 мм закладывается в нижний конъюнктивальный мешок, лечение продолжают минимум 3 дня после исчезновения местных проявлений
<i>Бонафтон</i>	обладает противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса. Препарат может применяться как при поверхностных, так и при глубоких формах герпетического кератита	назначают взрослым внутрь по 0,1 г 3–4 раза в день, детям по 0,025 г от 1 до 4 раз в зависимости от возраста. Одновременно закладывают за веки 0,05% глазную мазь 3–4 раза в день. При поверхностных герпетических кератитах применяют только мазь — 0,05% 3–4 раза в день в течение 7–10 дней
<i>Флореналь</i>	препарат эффективен при поверхностных формах герпетического кератита, менее при глубоких	закладывают за веки 0,5% мазь вначале 3 раза в день, а к концу лечения 1–2 раза в день. Длительность лечения при поверхностных кератитах 10–4 дней. При глубоких кератитах до 1 — 1,5 мес. При отсутствии эффекта в течение 10 дней препарат отменяют

Название	Механизм действия	Способ применения
<i>Теброфен</i>	при непосредственном контакте с вирусом оказывает вирусоцидное действие. Теброфен эффективен при поверхностных формах герпетического кератита	при кератитах закладывают первые 3–4 дня 0,25% мазь, в последующие дни — 0,5–1% мазь 3–4 раза в день. Длительность лечения 2–4 недели
<i>Оксалин</i>	применяется при поверхностных формах герпетического кератита	при кератитах с изъязвлениями роговицы закапывают первые 3–4 дня 0,1% раствор по 2 капли 3–4 раза в день и на ночь закладывают 0,25% мазь. По мере эпителизации роговицы применяют 0,2% раствор 4–5 раз в день и один раз закладывают в конъюнктивальный мешок на ночь 0,25% мазь
<i>Керцид (Идоксуридин, Офтан, ИДУ)</i>	применяют в офтальмологической практике как местное противовирусное средство при кератитах, вызванных вирусом простого герпеса. Вызывает изменение процесса синтеза ДНК, что приводит к нарушению репродукции вируса Herpes simplex. Препарат показан при поверхностных формах герпетического кератита типа «древовидного», профилактике герпетического кератита в раннем послеоперационном периоде (после лечебной кератопластики).	закапывают по 2 капли 0,1% раствора в конъюнктивальный мешок каждый час в течение дня и через каждые 2 ч ночью. При улучшении состояния по 1 капле каждые 2 ч днем и каждые 4 ч ночью. При отсутствии клинического эффекта после 3–5 дней лечения дальнейшее применение препарата нецелесообразно. После исчезновения клинических симптомов с целью профилактики рецидивов продолжают лечение препаратом в той же дозе в течение 3–5 дней. Длительность лечения определяется индивидуально, но не более 21 дня.
<i>Аденин-арабинозид (Видабин)</i>	эффективен при ИДУ-резистентных штаммах ВПГ	при герпетическом кератите используют в виде 3% мази 5 раз в сутки



Название	Механизм действия	Способ применения
<i>Трифлюоротимидин</i>	по структуре и механизму действия (аналог тимидина) сходен с ИДУ, но менее токсичен и лучше растворим	применяется в виде инстилляций 1% раствора в конъюнктивальный мешок каждые 2 ч (до 8–10 раз в сутки), а 2% мазь — в аппликациях (5–6 раз в сутки).
<i>Риодоксол</i>	обладает противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса	применяется в виде 0,05–0,12% мази 3–4 раза в день
<i>Госсипол</i>	препарат обладает химиотерапевтической активностью в отношении различных штаммов вируса простого герпеса. Применяют при герпетическом кератите	закапывают 0,1% раствор госсипола (в 0,07% раствор натрия бората) в конъюнктивальный мешок глаза по 1 капле 5–6 раз в день в течение 11–15 дней.
<b>Индукторы интерферона</b>		
<i>Полудан</i>	обладает интерферогенной активностью. Препарат эффективен как при поверхностных, так и при глубоких формах герпетического кератита.	раствор готовят, растворяя 200 мкг (0,2 мг) порошка в 2 мл дистиллированной воды. Закапывают при конъюнктивитах и поверхностных кератитах по 6–8 раз в конъюнктивальный мешок. По мере стихания воспалительного процесса сокращают число инстилляций до 3–4 раз в день.

Название	Механизм действия	Способ применения
<i>Пирогенал</i>	применяют для стимулирования восстановительных процессов в комплексной терапии инфекционных заболеваний при их затяжном, рецидивирующем течении. Пирогенал применяется при поверхностных формах герпетического кератита	вводится через день (возможно через 2–3 дня). Начальная доза 25–50 МПД. Устанавливают дозу, повышающую температуру до 37,5–38,0С и повторяют ее введение до прекращения повышения температуры. После чего дозу увеличивают на 25–50 МПД. Максимальная разовая доза 100 МПД. Курс лечения состоит из 10–30 инъекций. Перерыв между курсами должен быть не менее 2–3 мес.
<i>Интерлок</i>		содержимое ампулы растворяют в 1 мл стерильной воды и инстиллируют в конъюнктивальный мешок 3–8 раз в день.
<i>Продигиозан</i>	активирует Т-систему иммунитета и функцию коры надпочечников. Препарат может использоваться при поверхностных формах герпетического кератита	назначается по 25–30 мкг (0,5–0,6 мл 0,005% раствора). Вводят с интервалом в 4 дня. Курс лечения составляет 3–6 инъекций.
<b>Интерфероны</b>		
<i>Лейкоцитарный альфа-интерферон</i>	может применяться при поверхностных формах герпетического кератита, менее эффективен при глубоких формах	используют раствор для закапывания при вирусных заболеваниях глаз.
<b>Специфические иммунные средства</b>		
<i>Нормальный иммуноглобулин</i>	содержит антитела, встречающиеся в норме в донорском контингенте. Эффективен при поверхностных формах герпетического кератита	доза составляет от 100 до 500 мг/кг в неделю.

## **Методы профилактики рецидивов герпетической инфекции**

Для профилактики рецидивов герпеса используются герпетические вакцины (живые, убитые, рекомбинантные). Герпетическая культуральная инактивированная вакцина представляет собой инактивированный формалином вирус простого герпеса I и II антигенных типов, выращенный на культуре клеток ткани фибробластов куриных эмбрионов. Введение вакцины показано при любых формах рецидивирующей герпетической инфекции. Противопоказаниями для вакцинации являются: рецидив герпетической инфекции, острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение или декомпенсация хронических заболеваний, злокачественные новообразования, беременность, обострение аллергических заболеваний, аллергия к гентамицину и другим аминогликозидам, а также к белку куриного яйца.

Вакцинацию целесообразно проводить в условиях дневного стационара.

## **СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ**

### **Первый этап — купирование рецидива**

В период данного лечения проводится обследование больного на наличие антител к 1 и 2 типам вируса герпеса, постановка РБТЛ с антигенами вирусов, желательно и с добавлением рекомбинантного интерлейкина-2 в бластные культуры клеток. Подобное иммунологическое обследование позволит на первом этапе с определенной степенью вероятности определить прогноз вакцинотерапии. При имеющейся возможности целесообразно определить уровень интерлейкина-2 в сыворотке крови, обследуемого пациента.

## **Второй этап — стартовый (пробный) курс вакцинации**

Вакцина назначается не ранее, чем через 2 недели после излечения рецидива. При герпетическом поражении глаз этот срок увеличивается до 1 мес. После острых заболеваний вакцина может быть назначена через 1 мес.

Для проведения вакцинации можно использовать культуральную герпетическую вакцину (НИИ вакцин и сывороток, Санкт-Петербург), которая вводится внутрикожно по 0,2 мл один раз в 4 дня в количестве 5 доз. Больным с офтальмогерпесом для стартового курса вакцина вводится в 5-кратном разведении. В месте введения вакцины может появляться местная реакция — кратковременное жжение и гиперемия.

По окончании курса вакцинации вновь проводится иммунологическое обследование пациента с постановкой РБТЛ и определением концентрации интерлейкина-2. При получении положительного результата РБТЛ и увеличении уровня интерлейкина-2 в сыворотке крови не менее чем в 1,5 раза назначается повторный курс вакцинотерапии. В случае отрицательного результата (отрицательный результат РБТЛ, неизменный уровень интерлейкина-2) больным целесообразно назначить бемитил (производное бензимидазола) в течение 14–20 дней.

## **Третий этап — вакцинотерапия**

Данный этап, как правило, начинается через 8–10 дней после первого курса вакцинации, что обусловлено временем, затраченным на иммунологическое обследование. Вновь вводится герпетическая вакцина внутрикожно по 0,2 мл один раз в 4 дня в количестве 5 доз. Затем повторяется иммунологическое обследование, включающее в себя постановку РБТЛ с антигенами вируса герпеса. Полученные результаты сопоставляются.

#### **Четвертый этап — вакциноterapia**

Данный этап проводится через 3–4 мес. после окончания третьего этапа. Вновь вводится герпетическая вакцина внутрикожно по 0,2 мл один раз в 4 дня в количестве 5 доз. Если в межвакцинный период у больного были рецидивы кожно-слизистого герпеса, проводится их лечение. В межвакцинный период желательно проведение 20-дневного курса лечения с использованием бемитила или бемактора, относящихся к группе актопротекторов.

Эффективность вакцинотерапии увеличивается в случае применения во время вакцинации пациентами антиоксидантного комплекса, содержащего селен (АОКселен). АОКселен назначается пациентам по 1 таблетке 1 раз в день (таблетку растворяют в 1 стакане воды) в течение курса вакцинации. В результате такого комплексного лечения усиливается степень сенсibilизации лимфоцитов к антигенам вируса герпеса, улучшается физическая и умственная работоспособность пациентов, уменьшается выраженность и частота рецидивов.

#### **Пятый этап — диспансерное наблюдение**

Диспансерное наблюдение за пациентом проводится в течение 3-х лет при эффективном лечении. В этот период больному проводится каждый год один курс вакцинотерапии. В течение каждого года наблюдения желательно проводить 2–3 20-дневных курсов с использованием бемитила.

После проведения стартового курса вакцинации и получения отрицательных результатов иммунологического обследования, больным после 20-дневного курса лечения бемитилом вновь проводят вакцинацию герпетической вакциной. В случае отрицательных значений иммунологических показателей (РБТЛ с антигенами вируса герпеса, уровень интерлейкина-2 в сыворотке крови), отсутствии клинического эффекта дальнейшее введение вакцины нецелесообразно. В таких случаях больным можно рекомендовать длительный (6–10 мес.) курс лечения препаратами ацикловира, индукторами интерферона, методами физической активации крови (УФО, лазерное облучение крови).

Для профилактики рецидивов герпеса можно также использовать длительные курсы противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир и пенцикловир), что экономически не всегда приемлемо.