

Белорусский государственный медицинский
университет
Кафедра инфекционных болезней

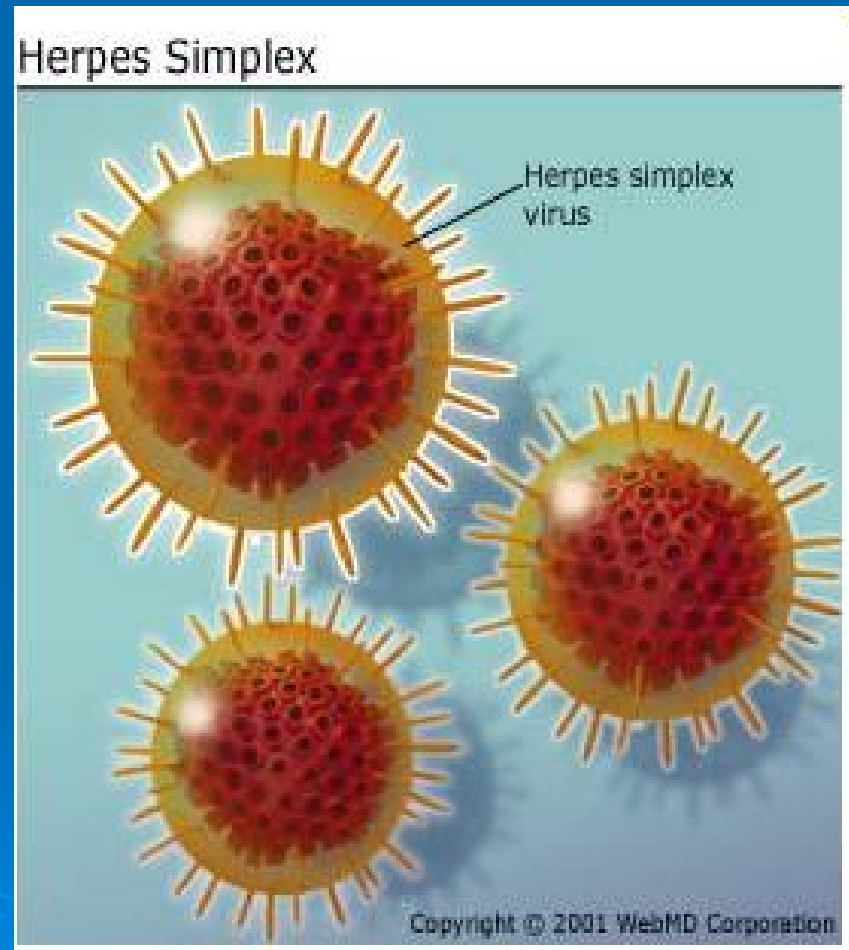
Герпес-вирусные инфекции — клиника и лечение



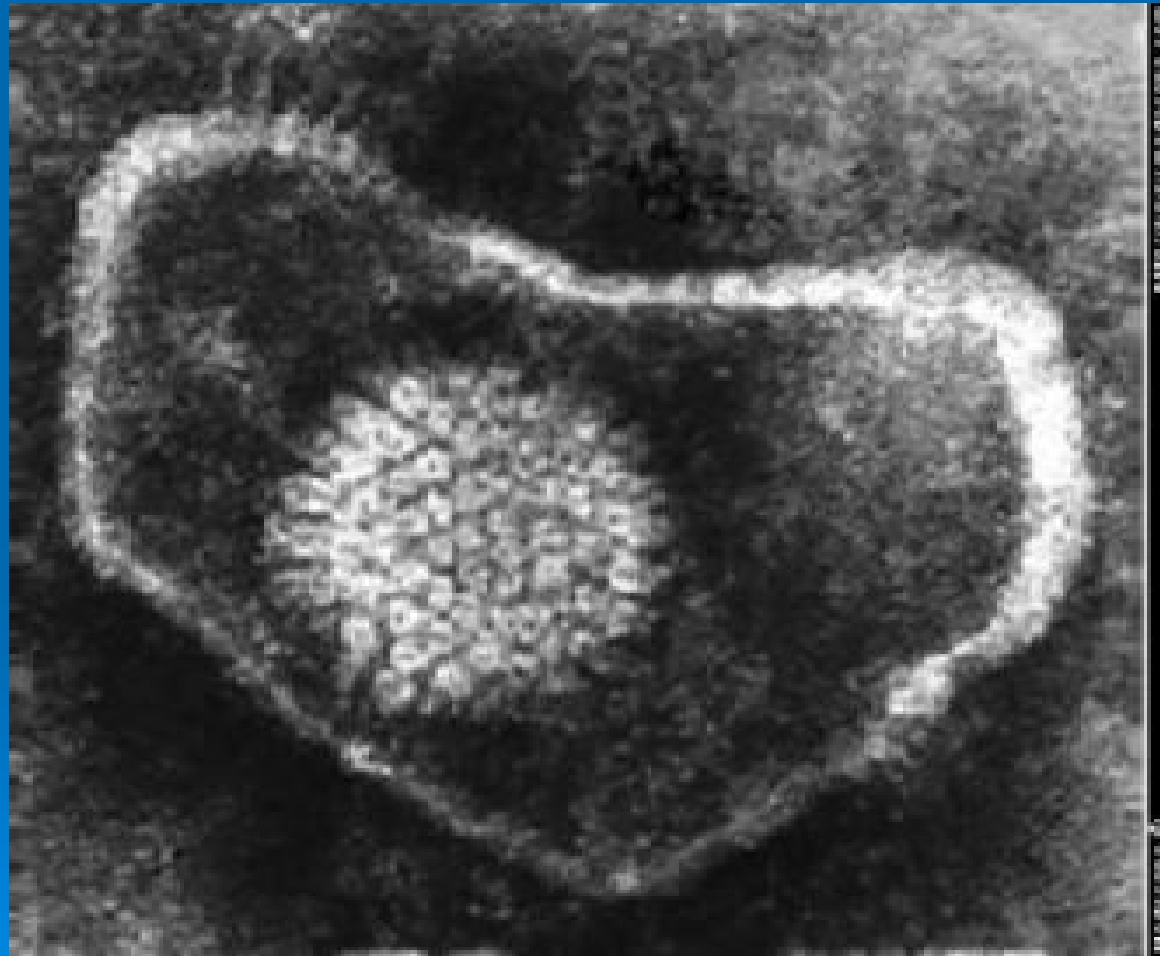
М.Л.Доценко



- Вызываются ДНК-содержащими вирусами из семейства герпесвирусов. Они пожизненно персистируют в организме человека и способны вызывать многообразные формы заболеваний в условиях возникновения иммунодефицита.



WIRUS HERPES SIMPLEX



ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

- группа инфекционных болезней, вызываемая представителями семейства *Herpesviridae*.
- Насчитывается более 80 представителей.
- Вирусы имеют общую структуру и ряд общих Аг.
- На основании особенностей структуры генома, репродукции и действия на клетки вирусы герпеса подразделяются на подсемейства.
- Поражения у человека вызывают 8 видов.

| Подсемейство | Род | Тип | Нозологические формы |
|----------------------------|--|--|---|
| <i>Alphaherpesvirinae</i> | <i>Simplex virus</i> <i>Varicellovirus</i> | ВПГ 1 и 2 типов <i>Varicella-zoster</i> вирус (вирус герпеса человека 3 типа) | Простой герпес Ветряная оспа, опоясывающий лишай |
| <i>Betaherpesvirinae</i> | <i>Cytomegalovirus</i> <i>Roseolovirus</i> Неклассифицированные вирусы | ЦМВ (вирус герпеса человека 5 типа) Вирусы герпеса человека 6А, 6В и 7 типов Вирус герпеса человека 8 типа | ЦМВ-инфекция Синдромы внезапной экзантемы и хронической усталости (предположительно) Саркома Капоши |
| <i>Gammapherpesvirinae</i> | <i>Lymphocryptovirus</i> | Вирус Эпштейна- | Инфекционный |

8 ВИРУСОВ:

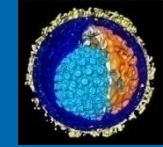
- **ВГЧ-1/ HSV1, ВГЧ-2 /HSV2 (ВПГ-1, ВПГ-2)** – простой герпес (собственно герпетическая инфекция);
- **Вирус varicella-zoster (ВГЧ-3/VZV):**
 - ветряная оспа,
 - опоясывающий лишай;
- **Вирус Эпштейна - Барр (ВЭБ, ВГЧ-4/EBV)** – инфекционный мононуклеоз, лимфому Беркитта, волосатую лейкоплакию языка, назофарингеальную карциному, В-клеточную лимфому, синдром хронической усталости и иммунной депрессии;
- **Цитомегаловирус (ЦМВ, ВГЧ-5/CMV)** – цитомегаловирусная инфекция;
- **ВГЧ-6, ВГЧ-7**
 - синдром внезапной экзантемы,
 - синдром хронической усталости;

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

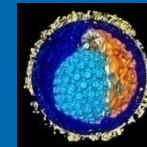
- **Восприимчивость** населения к ВПГ необычайно высока.
- **Первичное заражение обычно происходит внутриутробно или в раннем возрасте** и у большинства протекает бессимптомно, оставляя после себя выраженный гуморальный иммунитет.
- **Входные ворота ВПГ** - неповрежденные или травмированные кожные покровы и слизистые оболочки губ и ротовой полости, желудочно-кишечного тракта, носа и конъюнктивы, гениталий.
- **Заражение новорожденного** возникает через плаценту или при прохождении через родовой канал инфицированной матери.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Передача инфекции может осуществляться контактно-бытовым, воздушно-капельным путем.
- Передача ВПГ путем прямого контакта предполагает физическую близость: **ВПГ-1 чаще всего передается при поцелуе, со слюной**, а ВПГ-2 - в основном половым путем.
- Установлена определенная эпидемиологическая значимость выделения ВПГ при кашле, чихании и из "лихорадочных пузырьков" на коже.
- Во внешней среде вирус выживает на поверхности кожи, тканей и других материалов в течение 1 часа.



➤ Чем отличается
Любовь от Герпеса?



➤ Герпес навсегда!



Уникальными биологическими свойствами являются

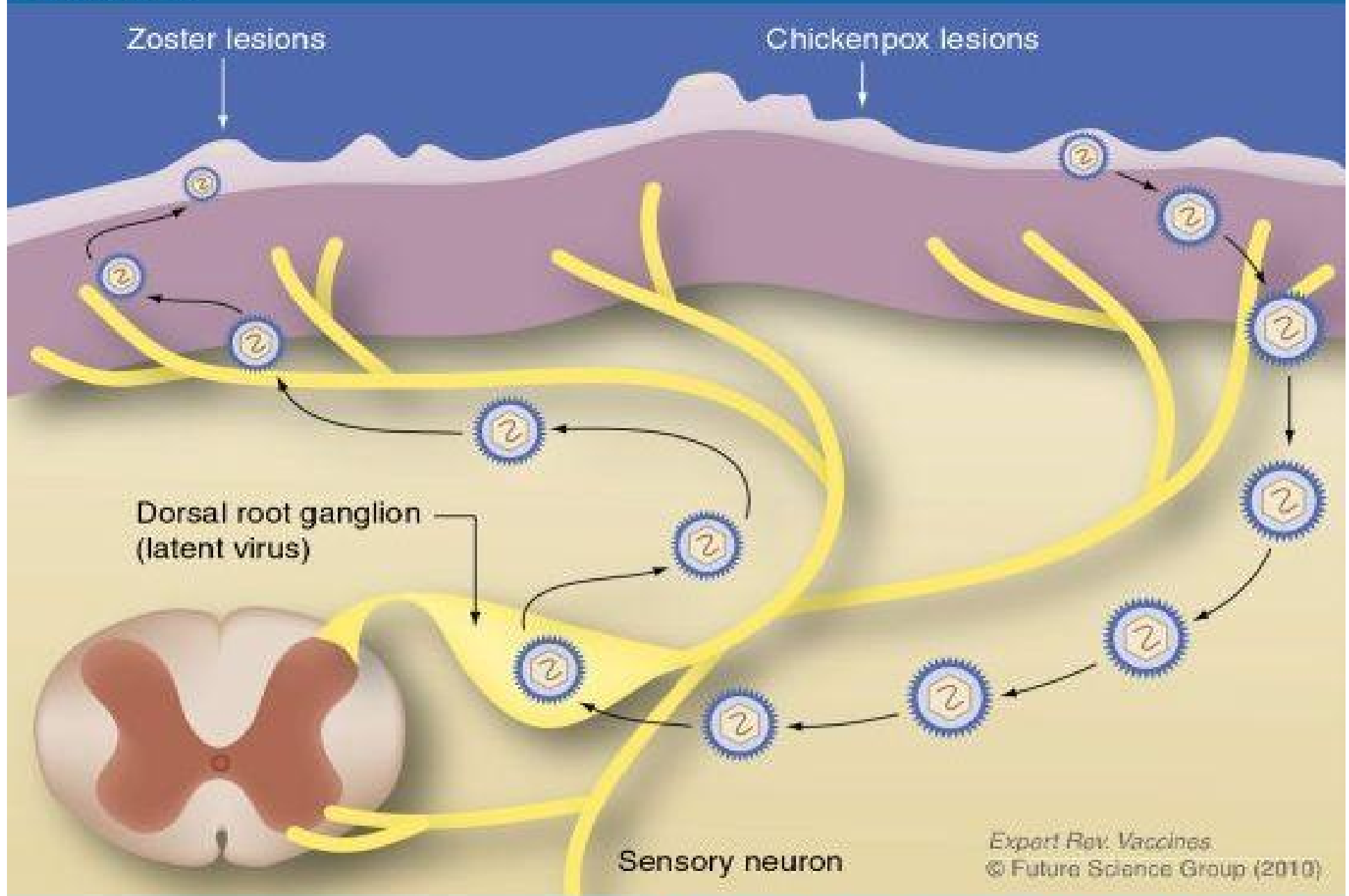
Тканевой тропизм

**Способность
к персистенции**

**Латенция
в
организме
инфицированного
человека.**

патогенез

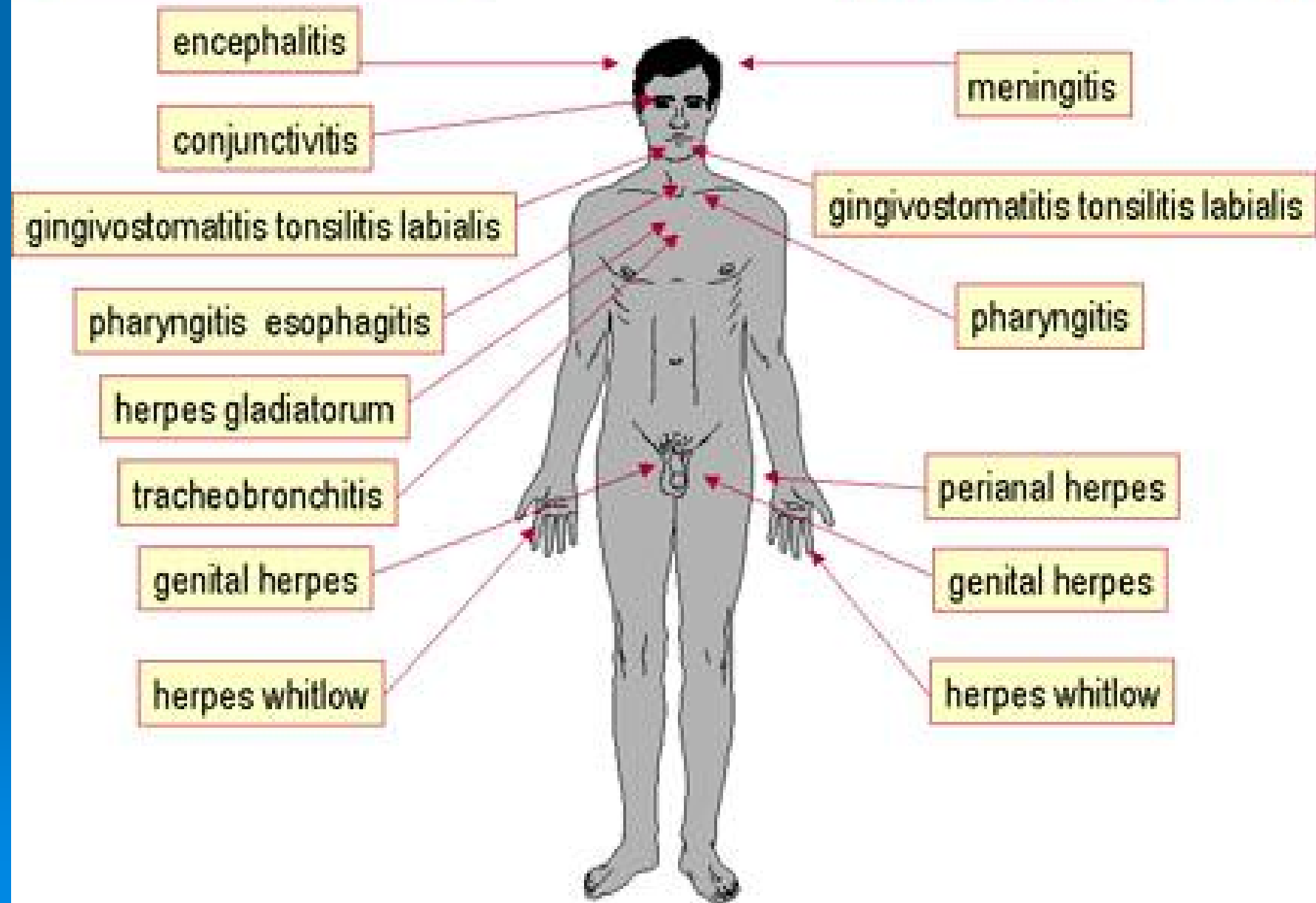
- После внедрения в организм вирус герпеса проникает по нервным окончаниям в ядро нервной клетки.
- Кратковременное размножение (репликация) вируса в нервной клетке, после чего вирус погружается в "дремлющее" состояние.
- Последняя стадия - активация размножения вируса и его перемещение по нервным окончаниям к месту вхождения, где и появляются герпетические высыпания.
- Стимуляцией активации могут служить физические перегрузки, эмоциональный стресс, прием некоторых гормонов и лекарств, менструация, повреждение тканей организма, перенесенное заболевание другой природы, иммунодефицитное состояние.



Expert Rev. Vaccines
© Future Science Group (2010)

Herpes Simplex Virus 1

Herpes Simplex Virus 2



Классификация

➤ По механизму заражения

1. Приобретенная:

- Первичная
- Рецидивирующая

2. Врожденная (внутриутробная)

По форме течения инфекционного процесса

- Латентная
- Локализованная
- Распространенная
- Генерализованная (висцеральная, диссеминированная)

Герпес простой (пузырьковый лишай) кожных покровов и слизистых оболочек – наиболее часто встречающееся в популяции заболевание

- ДНК содержащий вирус.
- Источник инфекции – люди, инфицированные вирусом, независимо от того, протекает у них инфекция бессимптомно или манифестно.

Herpes simplex HSV1



© 1996, Dermatology, University of Iowa







VARICELA



Chicken Pox

©RCH Clinical Practice Guidelines (www.rch.org.au/clinicalguide) / Kids Health Info



Chicken Pox

©RCH Clinical Practice Guidelines (www.rch.org.au/clinicalguide) / Kids Health Info



Макула



Папула



Везикула



Корочка



Пигментное пятно

Опоясывающий герпес (herpes zoster)

- Опоясывающий герпес (опоясывающий лишай) — вирусная инфекция человека, поражающая кожные покровы и нервную систему, имеющая общую этиологию и тесную патогенетическую связь с ветряной оспой;
- Острая инфекционная болезнь, обусловленная реактивацией возбудителя – латентного вируса varicella-zoster. Характеризуется пузырьковыми высыпаниями по ходу чувствительных нервов, невралгиями и общей интоксикацией.

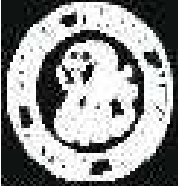
Патогенез

- Опоясывающий герпес - вторичная эндогенная инфекция у лиц, перенёсших ветрянную оспу в клинически выраженной или латентной форме.
- Причина — реактивация возбудителя после его длительной (от нескольких месяцев до десятков лет) латентной персистенции в организме, вероятнее всего в спинальных ганглиях и ганглиях черепных нервов.
- Патогенез латентной инфекции и лабораторные методы её выявления пока не изучены. Принято считать, что реактивация вируса и развитие клинических проявлений в виде опоясывающего герпеса происходят при ослаблении иммунитета (прежде всего клеточного) и могут быть спровоцированы различными факторами: стрессовыми состояниями, физическими травмами, переохлаждением, инфекционными заболеваниями и т.д.
- Риск возникновения опоясывающего лишая значительно возрастает у лиц пожилого и преклонного возраста, а также у больных, страдающих онкологическими и гематологическими заболеваниями, получающих гормональную, лучевую терапию и химиотерапию, ВИЧ инфицированных.

- **Геморрагическая форма** часто сочетается с развитием некроза и изъязвлений, формированием рупиоидных слоистых корок и последующим рубцеванием тканей.

Herpes Zoster





DOIA

(c) University Erlangen,
Department of Dermatology







- **Отечная форма простого герпеса** чаще развивается на участках тела, богатых рыхлой клетчаткой: на веках, губах, мошонке. При распространении отека вглубь и по периферии может развиваться слоновость (элефантиаз).



DOIA


<http://www.dermis.net>
University Erlangen

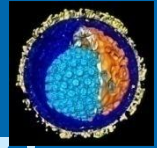
- Боли в области экзантемы при опоясывающем лишае имеют выраженный вегетативный характер: они жгучие, приступообразные, усиливаются в ночные часы и нередко сопровождаются выраженными эмоциональными реакциями.
- Часто наблюдают локальные парестезии и расстройства кожной чувствительности.
- Возможны корешковые парезы лицевого и глазодвигательных нервов, конечностей, брюшных мышц, сфинктера мочевого пузыря.
- Заболевание может протекать с развитием серозного менингита; воспалительные изменения в ликворе не всегда сопровождаются выраженной менингеальной симптоматикой.
- В редких случаях в острый период наблюдают энцефалит и менингоэнцефалит.
- Описаны случаи полирадикулоневропатии и острой миелопатии.

Герпетический энцефалит

- Герпетический энцефалит (ГЭ) составляет 10 – 20% от общего числа вирусных энцефалитов и встречается с частотой 0,3 – 1,8 на 100 000 населения.

Герпетический энцефалит (HSE)

- развивается остро или подостро, вызывает общие и координационные признаки мозговой дисфункции.
 - Инфицирование, как полагают, происходит путем прямой передачи вируса через тройничный нерв или обонятельный.
 - Точный патогенез остается неясным, и факторы, которые приводят к HSE неизвестны.
- 



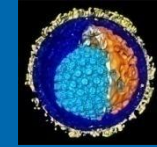
ГЭ развивается в двух вариантах:

- У детей старше 3 месяцев и у взрослых, поражает лобную и височные доли и связан с ВПГ 1 типа;
- У новорожденных на фоне генерализованной инфекции, связан с ВПГ 2-го типа, заражение происходит во время родов



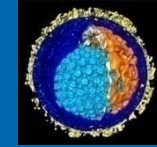
КЛИНИКА

- В продроме - недомогание, лихорадка, головная боль, тошнота и,
- затем острое или подострое начало - симптомы энцефалопатии, включают летаргию, путаница, бред .
- Нет патогномоничных клинических симптомов, которые отличают HSE от других неврологических расстройств с аналогичными симптомами.



СИМПТОМЫ :

- **Нарушение сознания (97%)**
- **Лихорадка (92%)**
- **Дисфазия (76%)**
- **Атаксия (40%)**
- **судороги (38%): очаговые (28%); генерализованная (10%)**
- **Гемипарезы (38%)**
- **Поражение черепных нервов (32%)**
- **Выпадение полей зрения (14%)**
- **Отек зрительного нерва (14%)**



Опорные точки ГЭ

- Острое развитие лихорадки, нарушение сознания, неврологическая симптоматика,
- LP → CSF PCR for HSV, увеличение белка, лимфоцитарный цитоз, глюкоза-норма
- Поражение лобно-височных долей
- Высокий уровень летальности без лечения

Герпетический менингоэнцефалит

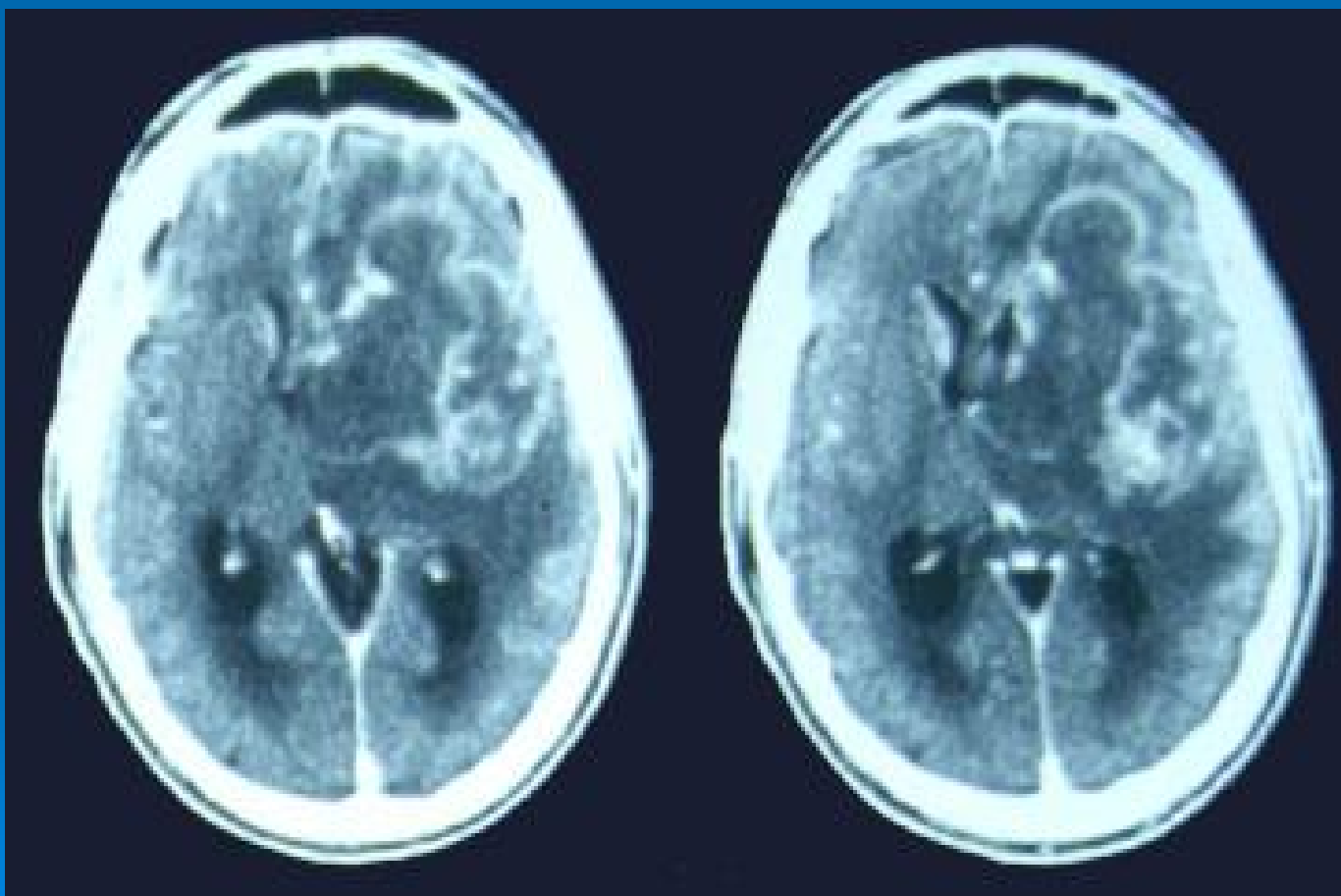
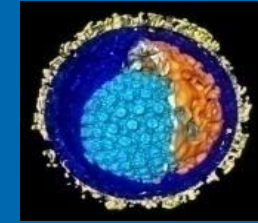


Table II-2. Laboratory Diagnosis of Encephalitis

| Etiologic Agents | Diagnostic Procedures | Optimum Specimens | Transport Issues; Optimal Transport Time |
|---|--|---------------------------------------|---|
| Viral | | | |
| Herpes simplex virus (HSV) | HSV 1 and 2 NAAT | Cerebrospinal fluid | Closed container, RT, 2 h |
| Enteroviruses (nonpolio) | Enterovirus NAAT | Cerebrospinal fluid | Closed container, RT, 2 h |
| Parechoviruses | Parechovirus NAAT | Cerebrospinal fluid | Closed container, RT, 2 h |
| West Nile virus (WNV) | WNV IgM antibody ^a | Cerebrospinal fluid and/or 1 mL serum | Closed container or clot tube (blo RT, 2 h |
| | WNV NAAT ^b | Cerebrospinal fluid and/or 1 mL serum | Closed container, RT, 2 h |
| Other arboviruses ^c | Virus specific antibodies, IgM and IgG | Cerebrospinal fluid and/or 1 mL serum | Closed container or clot tube (blo RT, 2 h |
| Varicella-zoster virus (VZV) ^d | VZV NAAT | Cerebrospinal fluid or 1 mL plasma | Closed container or EDTA tube (b RT, 2 h |
| | VZV antibodies, IgM and IgG | Cerebrospinal fluid and/or 1 mL serum | Closed container or clot tube (blo RT, 2 h |
| Epstein-Barr virus (EBV) | EBV NAAT ^e | Cerebrospinal fluid or 1 mL plasma | Closed container or EDTA tube (b RT, 2 h |
| | EBV antibodies, VCA IgG and IgM, EBNA | Cerebrospinal fluid and/or 1 mL serum | Closed container or clot tube (blo RT, 2 h |
| Cytomegalovirus (CMV) ^f | CMV NAAT ^g | Cerebrospinal fluid or 1 mL plasma | Closed container or EDTA tube (b RT, 2 h |
| | CMV antibodies, IgM and IgG | Cerebrospinal fluid and/or 1 mL serum | Closed container or clot tube (blo RT, 2 h |
| Human herpes virus 6 (HHV-6) | HHV-6 NAAT | Cerebrospinal fluid | Closed container, RT, 2 h |
| JC virus | JC virus NAAT | Cerebrospinal fluid | Closed container, RT, 2 h |
| Mumps virus | Mumps virus antibodies, IgM and IgG | Cerebrospinal fluid and/or 1 mL serum | Closed container or clot tube (blo RT, 2 h |
| | Mumps culture | Cerebrospinal fluid, urine | Sterile container, on ice, immedia |
| | Mumps NAAT | | |
| | Mumps NAAT | Buccal swab | Viral transport device, on ice, immediately |
| Measles (Rubeola) | Measles antibodies, IgM and | Cerebrospinal fluid and/or 1 mL | Closed container or clot tube (blo |



Диагностика лабораторная

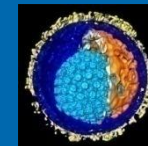


- PCR для определения ДНК ВПГ в ликворе (внедрен в 1990-х)
- Это наиболее широко используемый метод (в сравнении с биопсией!) – **золотой стандарт диагностики.**

(Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the Immunocompromised. Neurology 2012;79:2125–2132).

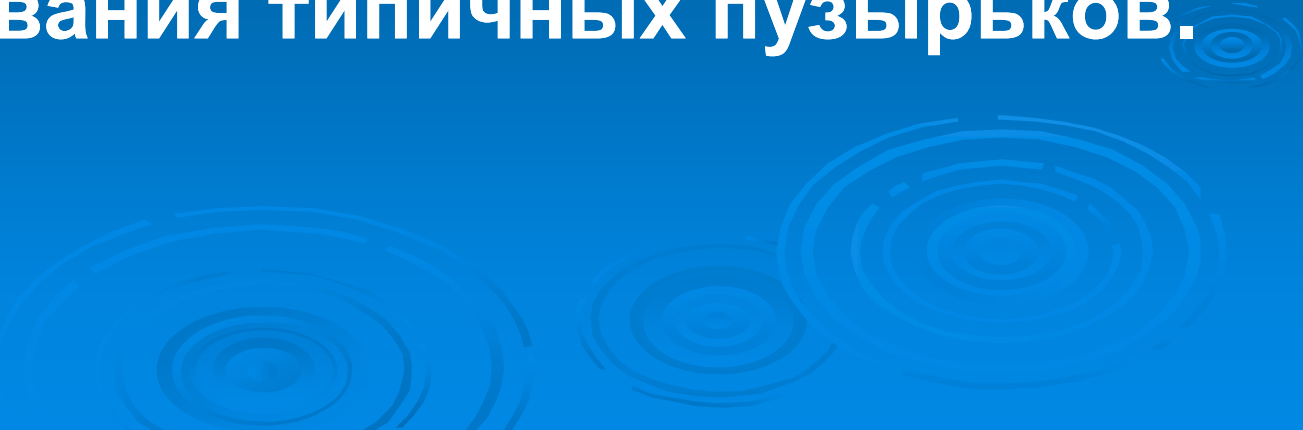
A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)a/Clinical Infectious Diseases Advance Access published July 10, 2013

Диагностика лабораторная



- Рутинные лабораторные тесты не помогут в диагностике ГЭ , но могут указать на наличие инфекционного заболевания
- **Диагноз ГЭ подтверждает ТОЛЬКО ПЦР(PCR) или биопсия мозга!**

➤ **Абортивное течение простого герпеса отличается неполной эволюцией высыпаний или их атипичностью. Воспалительный процесс может ограничиться развитием эритемы и отека, без формирования типичных пузырьков.**



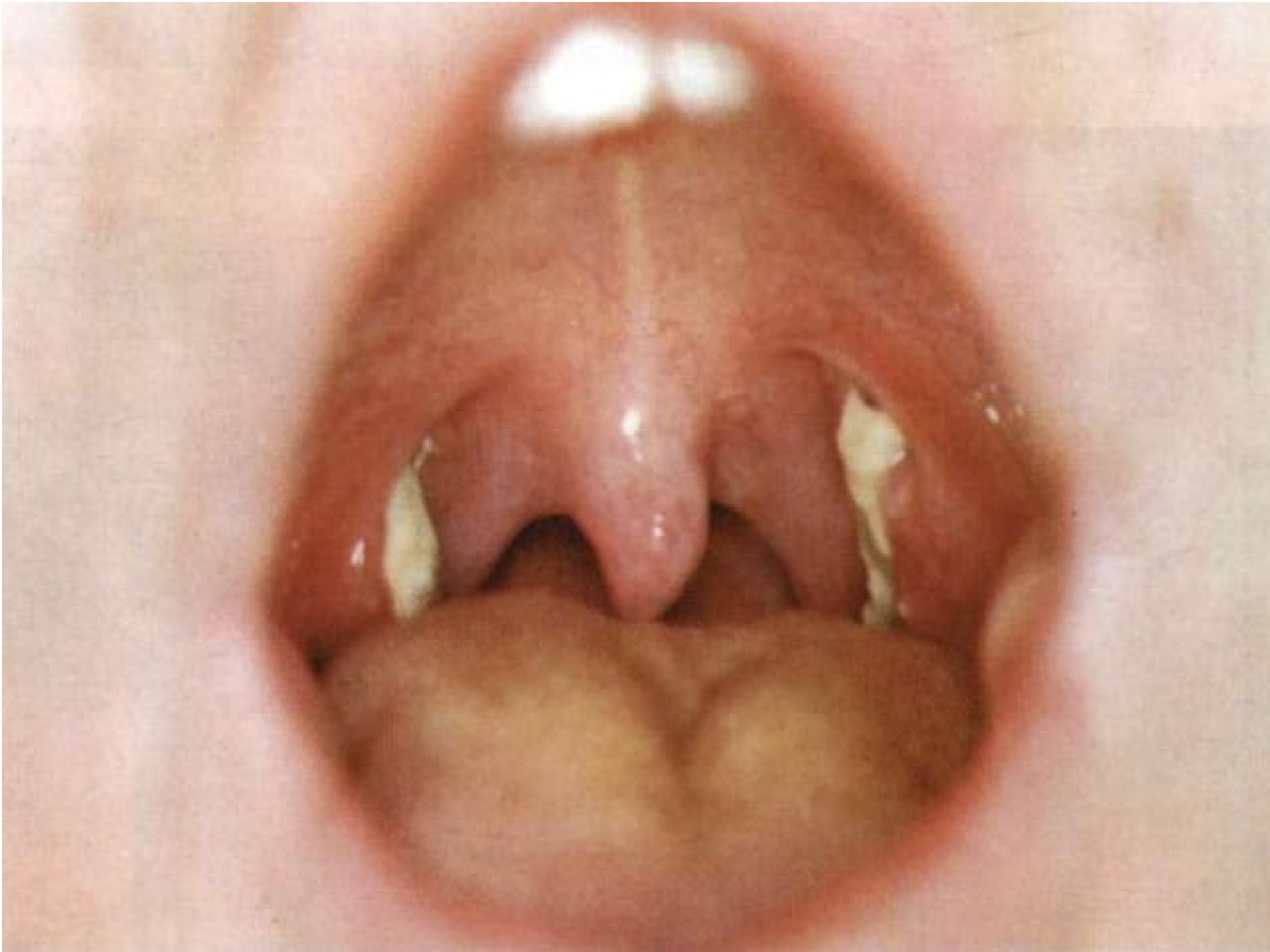


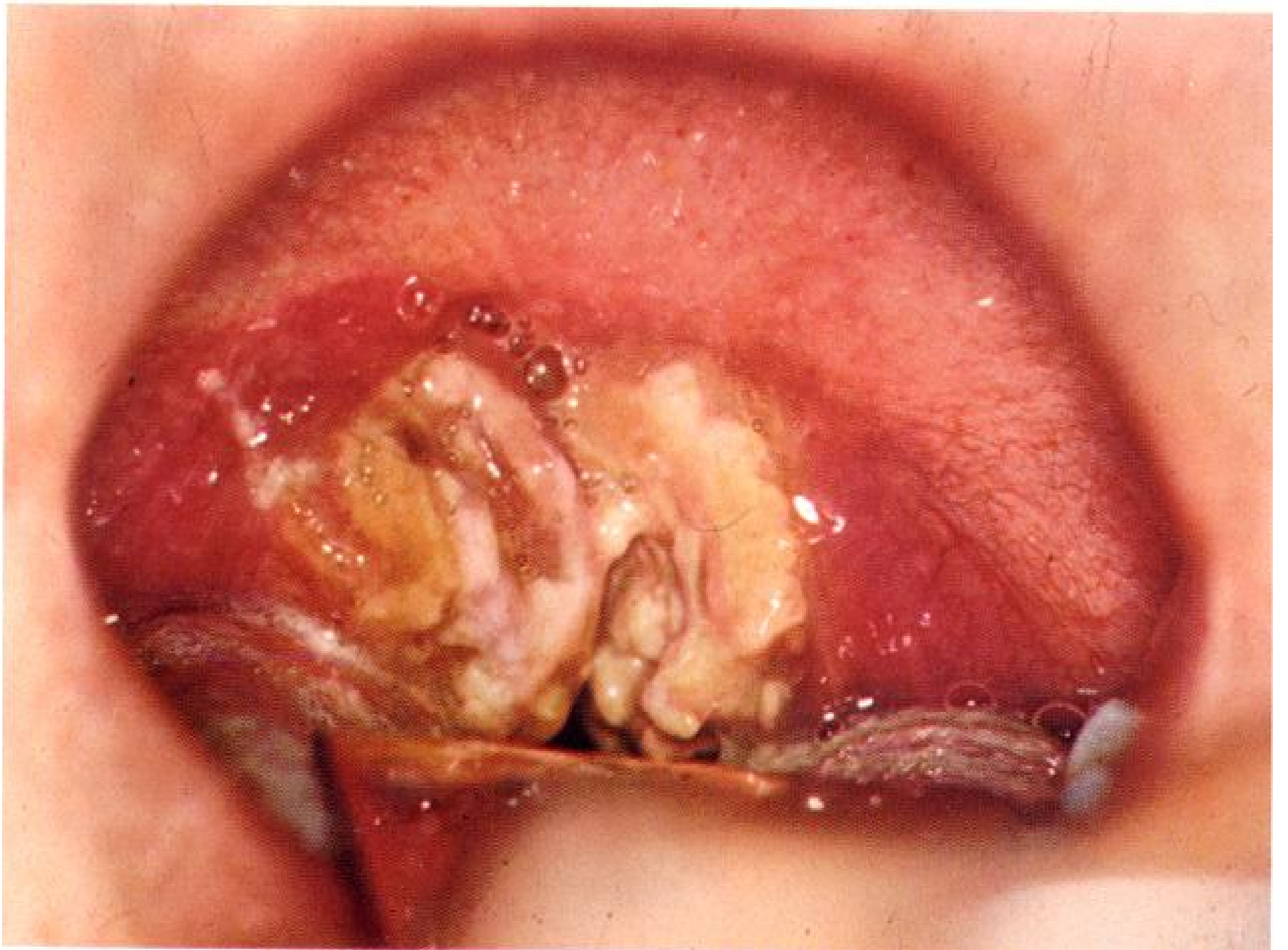
Pápulas y vesículas en las palmas de las manos

DERMATITIS HERPETIFORME

Инфекционный мононуклеоз

- Острая антропонозная вирусная болезнь с аспирационным механизмом передачи возбудителя, вызываемая вирусом Эпштейна – Барр. Характеризуется лихорадкой, поражением лимфатической системы, циклическим течением, ангиной, фарингитом, гепатолиенальным синдромом и своеобразными изменениями гемограммы.





CMVR



Поражение кожи CMV

Medscape®

www.medscape.com



Source: AIDS Read © 2002 Cliggott Publishing, Division of SCP Communications

Поражение кожи CMV



Поражение кожи CMV



Саркома Капоши (ВГЧ-8)



Саркома Капоши (ВГЧ-8)



Саркома Капоши (ВГЧ-8)



Саркома Капоши (ВГЧ-8)



Саркома Капоши и пиодермия



DOIA

(c) University Erlangen,
Department of Dermatology



принципы лечения простого герпеса

- **Современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека.**
- **Цель лечебных мероприятий :**
- **подавление репродукции ВПГ в период обострения (купирование рецидива);**
- **формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции.**



- **1. Использование противовирусной химиотерапии**, которая занимает ведущее место при острой герпетической инфекции, протекающей с поражением кожи, слизистых оболочек, ЦНС и других систем и органов, а также при герпесе новорожденных.
- *Основное место в противовирусной терапии отводится ациклическим нуклеозидам и, в первую очередь, препаратам, содержащим ацикловир (АЦВ):*
- В случаях непереносимости АЦВ-препаратов используются лекарственные средства с другим механизмом противовирусного действия.

Рекомендации CDC при первом эпизоде

- Acyclovir 400 mg orally 3 times a day for 7-10 days,
or
- Acyclovir 200 mg orally 5 times a day for 7-10 days,
or
- Famciclovir 250 mg orally 3 times a day for 7-10 days,
or
- Valacyclovir 1 g orally twice a day for 7-10 days

CDC-рекомендации при рецидивирующем течении

- Асyclovir 400 mg per/os 3 раза в день 5 дней, или
- Асyclovir 800 mg per/os 2 раза в день 5 дней, или
- Асyclovir 800 mg per/os 3 раза в день 2 дня, или
- Famciclovir 125 mg per/os 2 раза в день 5 дней, или
- Famciclovir 1000 mg per/os 2 раза в день 1 день, или
- Valacyclovir 500 mg per/os 2 раза в день 3 дня, или
- Valacyclovir 1 g per/os в день 5 дней

Тяжелое течение заболевания

- В/в введение ацикловира рекомендуется при тяжелом течении, когда требуется госпитализация
- Режимы терапии (CDC):
 - Acyclovir 5-10 mg/kg IV every 8 hours for 2-7 days or until clinical improvement
 - Follow with oral antiviral therapy to complete at least 10 days total therapy

Герпес у HIV-инфицированных лиц

- У ВИЧ инфицированных пациентов ВПГ любой локализации может протекать атипично, иметь тяжелое течение
- ВПГ широко распространен среди HIV-инфицированных пациентов

CDC-рекомендации при рецидивирующем течении у ВИЧ инфицированных пациентов

- Асусловир 400 мг пер/ос 3 раза в день 5-10 дней, или
- Фамсисловир 500 мг пер/ос 2 раза в день 5-10 дней, или
- Валасусловир 1 г пер/ос 2 раза в день 5-10 дней

Herpes Simplex Virus Encephalitis

- 10-15 mg/kg в/в каждые 8 часов 10 дней; возможно до 14-21 дня
- У тучных пациентов пересчет на идеальный вес

Varicella Zoster (Chickenpox)

- >40 kg (immunocompetent): 800 mg PO q6hr for 5 days
- Immunocompromised patients: 10-15 mg/kg IV q8hr for 7-10 days
- У тучных пациентов – пересчет на идеальный вес

<http://www.manuelsweb.com/IBW.htm>

male

female

weight kg ▾

height cm ▾

Solve

IBW

IBW + 30%

ABW

Reset

Formula

IBW

Estimated ideal body weight in (kg)

Males: $IBW = 50 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg for each inch over 5 feet.}$

Females: $IBW = 45.5 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg for each inch over 5 feet.}$

ABW

Estimated adjusted body weight (kg)

If the actual body weight is greater than 30% of the calculated IBW, calculate the adjusted body weight (ABW):

$ABW = IBW + 0.4(\text{actual weight} - IBW)$

The IBW and ABW are used to calculate medication dosages when the patient is obese.

Immunocompromised patients

- 10 mg/kg IV q8hr for 7 days
- In obese patients, use IBW
- CrCl 25-50 mL/min: Full recommended IV dose q12hr
- CrCl 10-25 mL/min: Full recommended IV dose once daily
- CrCl 0-10 mL/min: 50% of recommended IV dose once daily

INOSINE PRANOBEX

включен в Национальный Формуляр Великобритании

Раздел 5.3.2.1 – инфекционные заболевания –
противовирусные средства – показания :

- ✓ *Герпетическая
инфекция*
- ✓ *Папилломавирусная
инфекция*

При непереносимости (не эффективности) препаратов группы ацикловира

- Препараты группы инозина (гроприносин) по 2 табл x 3-4 раза в день 10-14 дней

Схемы лечения рецидивирующей генитальной герпетической инфекции

✓ В период обострения:

Гроприносин - по 2 таблетки

3 раза в день 5-7 дней

(монотерапия или комбинация с другими

противовирусными препаратами)

✓ период ремиссии (супрессивная терапия):

Гроприносин - по 2 таблетки 1 раз

в день от 2-х до 6-12 месяцев

Как диагностируется герпес

- Материалом для исследования может служить любой биоматериал: содержимое герпетических пузырьков, отделяемое из уретры, влагалища, шейки матки, моча, слюна, сперма, кровь, ликвор, мазки-отпечатки с высыпаний, биопсийные материалы. В основном применяют следующие методы диагностики:
- Культуральное исследование - выделение вирусов в клеточной культуре. Дорогой и длительный по срокам метод. Применяется в основном в научных целях

Методы диагностики

- Полимеразная цепная реакция ПЦР - самый точный и достоверный метод детекции вируса в организме.
- Иммуноферментный анализ (ИФА) - в основном применяется для определения антител класса М, G. Широко распространен, но большого практического значения не имеет, так как антитела класса G к герпесу выявляются у значительной части здорового населения (контакт организма с вирусом герпеса в прошлом)
- Цитологическая диагностика - метод мазков отпечатков с очагов поражения и определения многоядерных клеток Тцанка и клеток Унна - также довольно достоверный метод диагностики герпеса. Проба Цанка. Содержимое свежей невскрытой везикулы тонким слоем наносят на предметное стекло. Когда мазок подсохнет, его окрашивают по Райту или Гимзе. Проба Цанка считается положительной, если в мазке обнаружены гигантские многоядерные клетки (кератиноциты). В острой стадии результат положительный у 75% больных, как при первичном герпесе, так и при рецидивах.