

Попруженко Т. В., Терехова Т. Н., Боровая М. Л., Белая Т. Г. Современные аспекты герпетической инфекции с проявлениями в полости рта // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2021. – № 2. – С. 173-200.

УДК 616.31-002-07:616.523

Попруженко Т. В., Терехова Т. Н., Боровая М. Л., Белая Т. Г.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Papruzhenka T.V., Terechova T.N., Borovaya M.L., Belaya T.G.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА

MODERN ASPECTS OF HERPETIC INFECTION WITH MANIFESTATIONS IN THE ORAL CAVITY

Резюме

Пандемический характер вызываемой вирусами простого герпеса (ВПГ) пожизненной инфекции, широкий диапазон патогенных эффектов ВПГ в организме человека, риск тяжелого течения первичной и рецидивирующей ВПГ-инфекции при недостаточной иммунной защите пациента требуют от каждого врача уверенной компетентности в области герпетической инфекции. В публикации приведены базовые и современные сведения о ВПГ-инфекции с акцентом на ее проявлениях в полости рта у детей и взрослых из общей популяции и с выраженным иммунодефицитом. Цель работы – обновить и систематизировать знания врачей-стоматологов о патогенезе первичной и хронической ВПГ-инфекции, ее оральных и системных признаках, об особенностях клинической и лабораторной диагностики ВПГ-патологии с проявлениями в полости рта, а также о стратегии и тактике лечения пациентов с герпетической поражением слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ на основе принципов доказательной медицины и действующих в Республике Беларусь клинических протоколов, а также о доступных в настоящее время мерах профилактики распространения ВПГ I и ВПГ II.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, слизистая оболочка полости рта, красная кайма губ, патогенез, диагностика, лечение

Resume

The pandemic nature of lifelong infection caused by herpes simplex viruses (HSV), a wide range of pathogenic effects of HSV in the human, the risk of a severe course of primary and recurrent HSV infection with insufficient patient's immune defense require every doctor to have confident competence in the field of herpes infection. The publication provides basic and current information about HSV infection with an emphasis on its manifestations in the oral cavity in children and adults from the general population and with severe immunodeficiency. The purpose of the work is to update and systematize the knowledge of dentists on the pathogenesis of primary and chronic HSV infection, its oral and systemic signs, on the features of clinical and laboratory diagnosis of HSV pathology with manifestations in the oral cavity, as well as on the strategy and tactics of treating patients with herpes simplex. lesions of the oral mucosa and the red border of the lips based on the principles of evidence-based medicine and clinical protocols in force in the Republic of Belarus, as well as the currently available measures to prevent the spread of HSV I and HSV II.

Key words: herpes simplex virus, oral mucosa, red border of lips, pathogenesis, diagnosis, treatment

Патогенез, клиника, диагностика ГИ с проявлениями в полости рта

В патологии человека значительное место занимают заболевания, обусловленные вирусами многочисленного семейства Herpesviridae. Герпетическая инфекция (ГИ)¹ с поражением эпителия полости рта и губ в основном ассоциирована с представителями α -подсемейства: чаще всего с вирусом простого герпеса I типа (ВПГ I), реже – с вирусом простого герпеса II типа (ВПГ II) и вирусом ветряной оспы (ВПГ III) [1].

К характерным особенностям герпесвирусов α -подсемейства относят

- высокую контагиозность,
- выраженную тропность к тканям эктодермального происхождения (кожа, слизистые оболочки, клетки нервной системы),
- короткий (8-10 ч) цитопатический цикл размножения в перmissивных клетках,
- пожизненную персистенцию в нервных ганглиях хозяина в условиях нестерильного иммунитета в форме хронической инфекции без рецидивов или, чаще, в форме латентной инфекции с субклиническими и / или клиническими рецидивами [2].

Источниками инфекции являются носители ВПГ, продуцирующие и выделяющие вовне вирусные частицы в период острой инфекции или рецидивов латентной инфекции, чаще

¹ Здесь и далее в тексте ГИ означает ВПГ-инфекцию.

всего протекающих без клинических проявлений (по данным мировых регистров, в настоящее время ВПГ I и ВПГ II инфицировано более 70 % населения) [3].

Инфицирование ВПГ обычно происходит контактным и воздушно-капельным путями, т.е. при контакте биологических жидкостей источника, содержащих эффективный вирусный заряд (достаточное количество активных вирусных частиц вирулентного штамма), с восприимчивыми тканями нового хозяина. Средний возраст первичного инфицирования ВПГ в популяциях находится в обратной связи с показателями уровня и качества жизни [4].

Восприимчивость хозяина к ВПГ-инфекции при первой встрече с ней определяется состоянием врожденной иммунной системы хозяина (механической прочностью межклеточных связей в покровных эпителиальных тканях, противомикробной активностью эпителиоцитов, тканевых макрофагов, дендритных и т.п. клеток), в т.ч. мукозального иммунитета [5].

Характер течения первичной² ВПГ-инфекции (бессимптомное, легкое, средней тяжести или тяжелое) определяется

- свойствами заряда ВПГ,
- иммунной реакцией пациента (наличием и уровнем эффективности пассивного, материнского иммунитета у детей в возрасте младше 6-9 мес.; характеристиками врожденного иммунитета; скоростью и качеством формирования адаптивного, главным образом, Т-лимфоцитарного иммунитета), а также
- типом воспалительного ответа (нормо-, гипо- или гиперэргического) хозяина [6].

Дальнейшее течение персистентной ВПГ-инфекции (истинно латентной без рецидивов, или хронической, т.е. латентной с рецидивами различной степени тяжести с различной частотой) в настоящее время рассматривается как результат динамического баланса между многочисленными факторами вируса и хозяина [7].

Заболевания, вызванные ВПГ, обычно проявляются как локализованные (нередко сочетанные) нетяжелые «самоограниченные» изменения, но могут приобрести изнуряющий или даже угрожающий жизни характер. Нередко проявления в полости рта могут оказаться лишь верхушкой айсберга, что требует от стоматолога настороженности в отношении риска одновременного со стоматитом герпетического поражения различных органов и систем пациента [8, 9]. В МКБ-10 выделено несколько нозологических форм, связанных с ВПГ.

B00 Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса.

B00.0 Герпетическая экзема

Зостериформные высыпания Капоши

² Строго говоря, различают первичную и не-первичную ВПГ-инфекцию: во втором случае пациент впервые получает один тип ВПГ, уже будучи инфицированным (и отчасти иммунизированным) другим типом ВПГ [1].

- V00.1 Герпетический везикулярный дерматит:
facialis;
labialis.
Везикулярный дерматит, вызванный ВПГ-2:
уша;
губы.
- V00.2 Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит.
- V00.3 Герпетический менингит.
- V00.4 Герпетический энцефалит.
- V00.5 Герпетическая болезнь глаз.
- V00.7 Диссеминированная герпетическая болезнь.
- V00.8 Другие формы герпетической инфекции:
герпетический гепатит;
гнойное воспаление мякоти дистальной фаланги пальца.
- V00.9. Герпетическая инфекция неуточненная.
- A60. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (ВПГ).
- R35.2. Врожденная герпесвирусная (ВПГ) инфекция.

В традиции отечественной стоматологии изменения в полости рта и на красной кайме губ при ВПГ-инфекции классифицируют как острый и хронический рецидивирующий герпетический стоматит [10].

Первичная ГИ с проявлениями в полости рта

Острый³ герпетический стоматит в основной популяции

Обращения за медицинской помощью при остром герпетическом стоматите (ОГС) составляют 85 % всех посещений пациентов-детей с изменениями слизистой оболочки полости рта (СОПР) в стоматологической амбулаторной практике [11]. Около 70% пациентов с клиническим диагнозом ОГС – дети в возрасте от одного до трех лет; в последние годы в развитых странах отмечена тенденция к более позднему оральному инфицированию ВПГ и, соответственно, росту количества подростков и даже взрослых, страдающих ОГС [6, 12].

К причинным факторам возникновения ОГС относят ВПГ I и, реже, ВПГ II [12, 13].

Инфицирование СОПР и красной каймы губ происходит при контакте с влажным биоматериалом человека, выделяющего ВПГ [3]. Постнатальными источниками ВПГ для детей могут быть члены семьи или детского коллектива, воспитатели, медработники и т.д. с ВПГ-

³Первый клинический эпизод ГИ в жизни пациента может быть не только результатом первичной или непервичной острой ГИ, но и первым клиническим рецидивом хронической ГИ [14].

инфекцией оральной, кожной, генитальной, офтальмологической и т.п. локализации [11]; для подростков и взрослых к обычным бытовым рискам ВПГ-инфицирования тканей челюстно-лицевой области добавляют орогенитальные контакты [15].

В большинстве случаев инфицирование ВПГ остается незамеченным [2]; клинически значимые изменения, в том числе ОГС, у детей раннего возраста наступают в случае отсутствия / дефицита материнской иммунной поддержки в условиях незрелой противоинфекционной защиты ребенка, в старшем возрасте – при недостаточной эффективности системы иммунитета [16, 17].

Этапы патогенеза

Клинический эпизод ОГС протекает по алгоритмам патогенеза инфекционного заболевания.

Инкубационный период длится от 2 до 17 (чаще 3-6) дней в течение которых происходят следующие события:

- в зараженных эпителиоцитах «входных ворот» организуется репродукция ВПГ; одновременно инфицируются свободные окончания чувствительных нервов, что дает старт хронической инфекции;
- массовый выход новых вирусных частиц приводит к повреждению и/или гибели зараженных эпителиальных клеток;
- частицы ВПГ распространяются в организме с кровью (первичная вирусемия) и лимфой, используют восприимчивые клетки различных тканей для интенсивного воспроизводства;
- продолжается организация местной и системной иммунной защиты [10].

Инкубационный период клинически не проявляется.

Продромальный период (1-3 дня) – период вторичной вирусемии: новое, многочисленное поколение частиц ВПГ выходит в ток крови и заселяет перmissive клетки, в т. ч. оральные эпителиоциты. Эти события сопровождаются явлениями интоксикации и диффузными воспалительными изменениями СОПР ребенка [11].

В период разгара болезни (период высыпаний) к системным изменениям добавляются локальные, характерные для ОГС: гибель эпителиоцитов и накопление воспалительного экссудата приводит к формированию элементов поражения красной каймы губ (пятно → бляшка /папула → пузырек /везикула → корка) и/или СОПР (пятно → бляшка /папула → эрозия, язва), при поражении свободной десны развивается некроз сосочков и десневого края. Вирионы, высвобождающиеся из вскрывающихся везикул и открытых участков поражения, могут перемещаться с ротовой жидкостью “по протяжению” – на прилежащие и другие

участки СОПР, кожу приротовой области, в пищевод, дыхательные пути; возможно аутозаражение конъюнктивы, кожи пальцев, ушей и т.д. [9, 11, 12, 17]. Для ОГС характерны изменения десны, не связанные с локализацией на ней элементов поражения: диффузное катаральное воспаление проявляется значительным увеличением объема тканей (нередко десна закрывает вестибулярные / оральные поверхности коронок зубов) и выраженной, часто спонтанной кровоточивостью, что объясняют вызванными ВПГ дисбалансом гемостаза и угнетением стволовых клеток, участвующих в синтезе коллагена [11]. В части случаев в этот период ОГС развивается регионарный лимфаденит.

Период угасания (стадия эпителизации, выздоровления) ОГС соответствует снижению, а затем прекращению размножения и, соответственно, литической активности ВПГ в эпителиоцитах. Интенсивность интоксикации и системных защитных реакций снижается, выраженность и площадь гиперемии и отечности тканей сокращаются. В зоне элементов поражения начинается восстановление тканей: эрозии СОПР трансформируются в афты, которые постепенно становятся все меньше и мельче, превращаясь в пятна; под корками, покрывающими поверхностные поражения на красной кайме губ и коже, происходит эпителизация; на месте язв формируются рубцы. Явления гингивита и лимфаденита исчезают последними, часто спустя неделю или две по завершении эпителизации в зоне элементов ВПГ-поражения тканей челюстно-лицевой области (ЧЛО) [11].

Клиническое течение ОГС в основной популяции

В отечественной стоматологии выделяют три формы клинического течения ОГС (легкую, среднетяжелую и тяжелую) с характерными для каждой особенностями течения продромального периода, стадий разгара и эпителизации [18].

Легкая форма ОГС. Продромальный период начинается с повышения температуры тела до 37,0-37,5°C при сохранении удовлетворительного общего состояния. Появляются признаки диффузной гиперемии СОПР.

В стадии разгара сохраняется субфебрильная температура тела и удовлетворительное самочувствие. На гиперемированной СОПР появляются одиночные эрозии, при механическом, термическом и химическом воздействии на эпителий в этих участках возникает резкая боль, что ограничивает меню пациента. Длительность стадии разгара (до нормализации температуры тела и проявления признаков трансформации эрозий в афты) в таких случаях не превышает двух дней.

Стадия эпителизации характеризуется восстановлением нормального общего состояния пациента и постепенным снижением болезненности при приеме пищи. Афты превращаются в пятна в

течение одного-двух дней.

Среднетяжелая форма ОГС. Продромальный период начинается с изменений общего состояния: появляются слабость (родители детей младшего возраста расскажут врачу о том, что ребенок стал капризным, потерял интерес к играм, просит взять его на руки, часто плачет и т.д.), снижение аппетита (сокращение дозы съеденного или отказ от любой пищи), нарушение сна (ребенок вялый после пробуждения, трудно засыпает и часто просыпается в обычное для сна время); температура тела повышается до 37,0-37,5°C. Подчелюстные лимфоузлы увеличиваются до 1 см и становятся болезненными при пальпации. В полости рта развивается диффузная гиперемия, появляются признаки катарального гингивита [11].

В период разгара симптомы и признаки интоксикации организма становятся более выраженными: температура достигает 38,0–39,0°C, что сопровождается ознобом и бледностью кожных покровов; усугубляются изменения поведения детей раннего возраста; старшие дети, подростки и взрослые могут жаловаться на отсутствие аппетита, головную боль и тошноту. В этот период усиливается саливация, у детей возможна сиалоррея. На пике подъема температуры тела на гиперемизированной СОПР появляется 10-25 элементов поражения, которые становятся заметными глазу на стадии эрозии; у подростков и взрослых нередко определяются некротические (серые) участки свободной десны с выпотом инееподобного фибринозного экссудата на прикрепленной десне⁴; одновременно формируются пузырьки на красной кайме губ. При среднетяжелой форме ОГС случаются эпизоды ухудшения состояния, сопровождающиеся повторными высыпаниями, что обуславливает ложный полиморфизм элементов поражения: при осмотре полости рта находят как афты, так и свежие эрозии (диагноз определяют последние). Катаральный гингивит принимает ярко выраженный, нередко генерализованный характер [11]. Поражение тканей СОПР и губ резко затрудняет кормление и питье (губы могут быть склеенными геморрагическими корками, прикосновение к СОПР и / или ее деформация в зоне элементов поражения вызывает боль, десна кровоточит), что может привести к обезвоживанию. Риск возникновения обезвоживания и обусловленная им угроза жизни особенно высоки для детей раннего возраста: сокращение объема выделяемой мочи ребенка («легкий подгузник») и ее темный цвет в сообщениях родителей, небольшое количество слюны во рту ребенка при осмотре свидетельствуют о легком или среднем обезвоживании; анурия, резкое похудание (ребенок «спадает с лица»), запавшие глаза, бледность, холодные руки и ноги, сухой плач, выраженная заторможенность – признаки тяжелого обезвоживания [19, 20]. Продолжительность периода разгара у пациентов общей

⁴ Такая совокупность признаков интоксикации и изменений тканей десны соответствуют диагностическим признакам язвенно-некротического гингивита Венсана; современные исследования [9, 19] дают основания предполагать, что ведущую роль в развитии этой патологии играет не бактериальная, но вирусная (герпетическая) инфекция.

популяции, не получающих противовирусную терапию, обычно составляет 5-8 дней.

Течение стадии эпителизации зависит от объема поражения тканей и от темпа их регенерации, более высокого в раннем возрасте. После заживления тканей в участках поражения признаки гингивита и лимфаденита сохраняются в течение 5-7 дней.

Тяжелая форма ОГС в общей популяции встречается реже других форм, так как обусловлена выраженным иммунодефицитом.

Продромальный период характеризуется апатией, адинамией, головной болью, артралгией, кожно-мышечной гиперестезией, снижением аппетита и соответствующими изменениями поведения. В некоторых случаях наблюдаются признаки поражения сердечно-сосудистой системы (бради- или тахикардия, приглушение тонов сердца), носовые кровотечения [11].

Стадия разгара болезни начинается с подъема температуры тела до 39,0-40,2°C. Слизистая оболочка полости рта диффузно отечна, ярко гиперемирована, выражен катаральный гингивит. Спустя 1–2 дня в полости рта появляются десятки эрозий; высыпания в полости рта многократно рецидивируют; элементы могут сливаться в обширные участки некроза СОПР с неровными контурами [10, 15]; при тяжелом иммунодефиците разрушение эпителия достигает базальной мембраны, формируя язвы [9]. Нередко развивается язвенно-некротический гингивит, сочетающийся с диффузным катаральным вне участков непосредственного ВПГ-поражения [9, 19, 21]. Отмечается гнилостный запах изо рта, сиалоррея с примесью крови. Выражено воспаление не только подчелюстных, но и шейных лимфоузлов. Больной отказывается от пищи и питья, что означает высокий риск тяжелого обезвоживания. Тяжелый ОГС нередко сочетается с герпетическим поражением кожи, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, глаз; возможно развитие диссеминированной герпетической болезни; герпетическое поражение центральной нервной системы (энцефалит, менингит) редко связывают с ВПГ I и с полостью рта как первичным очагом заражения [3], но такие случаи описаны [9, 16].

Период угасания тяжелой формы ОГС длительный. Аппетит возвращается, но прием пищи и жидкости в течение нескольких дней может быть затруднен болезненностью СОПР в очагах поражения. Глубокие язвенные участки восстанавливаются медленно, с образованием рубцов [9]. Признаки гингивита и лимфаденита сохраняются в течение 7-10 дней после заживления СОПР.

Врожденная герпетическая (ВПГ) инфекция новорожденных

Рубрика МКБ-10 «Врожденная герпесвирусная (ВПГ) инфекция» объединяет различные случаи герпетической инфекции (ГИ) плода и новорожденного, регистрируемые с

частотой от 1:400 000 до 60:100 000 живорожденных (у недоношенных втрое чаще, чем у родившихся в срок) [22]. Развитие ГИ в I триместре антенатальной жизни приводит к множественным порокам развития и, как правило, завершается спонтанным абортom. Герпетическая инфекция, инициированная во II, III триместрах антенатального развития, интра- или постнатально, протекает как локализованная (с изолированным поражением кожи, слизистых оболочек полости рта, глаз; с поражением центральной нервной системы) или как диссеминированная. Поражение СОПР новорожденного возможно при каждой из форм (в 20 % случаев при локализованных формах ГИ, в 80 % случаев при диссеминированной) и служит важным диагностическим признаком неонатальной ВПГ-инфекции [23].

Значимость врожденной ГИ определяется высоким риском энцефалита (в т. ч. при генерализации локализованной ГИ с поражением кожи и СОПР) и диссеминации ГИ, что в 40-90 % случаев завершается летальным исходом [23, 24].

Врожденную ГИ традиционно связывают с генитальной инфекцией беременной, вызванной ВПГ II, однако в последние годы каждая четвертая врожденная ГИ новорожденных ассоциируется с ВПГ I [6, 25].

Источником ВПГ в подавляющем большинстве случаев является мать ребенка (беременная / роженица / родильница). Риск развития клинически манифестированной врожденной ГИ в основном зависит от ВПГ-статуса беременной ко времени родов и растет в ряду «бессимптомный рецидив хронической генитальной ВПГ-инфекции (0,05 %) → очередной клинический рецидив хронической ВПГ-инфекции (3 %) → первый клинический эпизод хронической ВПГ-инфекции (33 %) → бессимптомная первичная ВПГ-инфекция, приобретенная в период беременности (40 %) → первичная клиническая ВПГ-инфекция (50 %)» [22]. К возможным путям заражения плода относят трансплацентарный перенос в период вирусемии у беременной, трансцервикальное или трансвариальное восхождение ВПГ из генитального тракта беременной в матку; в 90 % случаев заражение ребенка происходит в родовых путях; не исключена передача ВПГ новорожденному с грудным молоком, а также контактное заражение в ранний постнатальный период. Входными воротами для перинатального ВПГ-инфицирования новорожденного служат, как правило, слизистые оболочки глаз, носа, полости рта или кожа, мацерированная при родовспоможении и диагностических процедурах [11, 23].

Врожденная ГИ у недоношенных новорожденных регистрируется в три раза чаще, чем у рожденных в срок [22].

Общее состояние новорожденного с ГИ определяется формой ГИ и варьирует от удовлетворительного с нормальной или субфебрильной температурой тела при

локализованном поражении кожи и СОПР — до крайне тяжелого при энцефалите и диссеминации ГИ [22, 23].

В зависимости от обстоятельств инфицирования и развития врожденной ГИ, изменения в полости рта новорожденного могут быть заметны уже при рождении (5 %), появиться на 4-6-е сутки (50 %) или 10-30-е сутки (45 %) после рождения. На СОПР, сохраняющей обычную окраску, усиливается сосудистый рисунок, появляются петехии на мягком нёбе и в зеве. Эрозии с диаметром от 1 до 10 мм локализуются, как правило, на границе твердого и мягкого нёба или на мягком нёбе, образуя симметричную пару⁵; реже регистрируют одиночные эрозии или россыпь из 3-6 элементов на небных дужках, десне, спинке языка, на красной кайме губ; возможны повторные высыпания. Регионарные лимфоузлы не увеличиваются. Часто стоматит сочетается с везикулярным поражением кожи лица и конечностей, что считают патогномичным (но не обязательным) признаком врожденной ГИ. При локализованной ГИ без вовлечения центральной нервной системы в условиях адекватной противовирусной терапии СОПР восстанавливается в течение 4-8 суток и новорожденный выздоравливает [11, 23].

Вторичная ГИ (рецидив) при реактивации вируса

Патогенез хронической ГИ

Как известно, первичное инфицирование ВПГ, как клинически манифестное, так и бессимптомное, в подавляющем большинстве случаев сопровождается установлением латентной («невидимой») ВПГ-инфекции в телах чувствительных нейронов зоны входных ворот, в т. ч. в ганглиях тройничного нерва, которые становятся пожизненным резервуаром ВПГ [7]. В период латенции устанавливается обратимая «молчащая» модификация хроматина генома ВПГ и поддерживается постоянная экспрессия только двух небольших сегментов вирусного генома (LAT), что сопровождается продукцией нескольких видов вирусных микроРНК, принимающих участие в организации клеточной блокады экспрессии остальных, литических генов ВПГ. Значительную роль в удержании генома ВПГ в латентном состоянии отводят силам врожденного и адаптивного иммунитета, придавая особое значение клеткам памяти T CD 8+, входящим в состав инфицированных ВПГ нервных узлов [26].

Для латентной ВПГ-инфекции характерны эпизоды реактивации – включения

⁵Описанные местные и общие признаки совпадают с таковыми, составляющими клиническую картину афты Беднара, регистрируемой у детей первого года жизни, что, как и сходство с течением герпетического стоматита у пациентов с иммунодефицитом, в сочетании с данными анамнеза жизни, результатами лабораторной диагностики и, главное, эффективностью системного лечения ацикловиром пациентов с афтой Беднара [27] служат основаниями предполагать, что изменения в полости рта, традиционно относимые к сугубо травматическим, могут быть гипореактивным вариантом герпетической инфекции.

экспрессии литических генов с последующей репликацией вирусной ДНК⁶. В настоящее время реактивацию ВПГ связывают с реакцией клеточных механизмов нейрона на значительную угрозу ему, тканям в зоне его ответственности или организму в целом [7].

Индукторами реактивации ВПГ могут быть

- вещества / события, воздействующие на чувствительные нервные окончания (никотин, капсаицин, повышение температуры, провоспалительные цитокины и простагландины, анестетики, и т.п.),
- ситуации в организме и/ или в нейроне, изменяющие активность нейронных белковых центров, интегрирующих информацию о нарушениях гомеостаза (дефицит факторов роста, аминокислот или энергии, стресс, нарушение целостности нейрона и т.п.) или
- эпигенетические трансформации в нейроне [26].

Недостаточная эффективность иммунного контроля (незрелость, снижение эффективности) – необходимое условие для того, чтобы реактивация ВПГ реализовалась в рецидив: становятся возможными репликация ДНК вируса и сборка новых вирусных частиц, которые затем высвобождаются из нервных окончаний в области входных ворот, внедряются в клетки орговевающего и неорговевающего эпителия СОПР, красной каймы губ и запускают здесь свой литический цикл размножения [5, 7, 8, 26].

Рецидивы могут протекать бессимптомно, в abortивной форме (с завершением на стадии продромальных признаков или начальных изменений без нарушения целостности тканей) или в виде клинической более или менее тяжелой инфекции. Как правило, клинические рецидивы протекают относительно легко и однотипно, однако в условиях значительного иммунодефицита происходит увеличение объема разрушений тканей, становится возможной диссеминация ВПГ-инфекции [3, 28]. Частота клинических рецидивов широко варьирует – от полного отсутствия или случайных эпизодов («раз в несколько лет») до перманентной инвалидизирующей формы [1, 11].

Факторы риска реактивации и развития рецидива ГИ

Для успешного менеджмента пациента с ГИ важно стремиться при обследовании выявить системные и локальные факторы, определяющие риск рецидива.

Прежде всего необходимо получить прямые или косвенные сведения о состоянии иммунитета пациента. Для новорожденных и детей раннего возраста негативным

⁶ Современная биология представляет фазу поддержания латенции ВПГ в организме человека как динамическое состояние, обеспечивающее сохранение генома вируса в благополучной для него среде вне вируцидного иммунного доступа; рецидивы рассматриваются как адаптивная реакция ВПГ, позволяющая распространить геном вируса на других хозяев (в том числе в ситуациях, потенциально опасных для дальнейшего существования нынешнего хозяина) для сохранения вида [7].

прогностическим фактором является отсутствие истории ГИ и, соответственно, иммунитета к ВПГ у матери; искусственное вскармливание обуславливает отсутствие / недостаток пассивного иммунитета у ребенка даже при наличии иммунитета к ВПГ у матери [23]. Частые рецидивы ГИ у родителей и сиблингов пациента расценивают как вероятный признак низкого контроля вируса иммунитета генетическом уровне. Высокая частота острых респираторных вирусных заболеваний – свидетельство неэффективности иммунитета пациента и, соответственно, предиктор рецидивов ВПГ-инфекции [11]. Предполагают наличие связи между низким уровнем иммунитета и неудовлетворительным рационом (дефицитом животного белка, витаминов) [2]. Высокий риск рецидивов ГИ характерен для пациентов с заболеваниями, связанными с врожденными первичными ошибками иммунной системы, прежде всего с дефицитом естественных киллеров или Т-клеток (X-сцепленный рецессивный синдром Вискотта-Олдрича, циклическая нейтропения, иммунодефицит вследствие мутации генов CXCR4, IKBKG, AO GOF STAT1 и др.) [5], подавлением иммунного ответа опухолевым ростом (острый лимфобластный лейкоз) [9, 31] или инфекционным процессом (СПИД) [28]. Важным аспектом анамнеза соматической патологии являются особенности терапии пациента: назначение иммуносупрессивных лекарственных средств при аутоиммунных заболеваниях (например, при бронхиальной астме), коллагенозах (ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и т.д.), злокачественных опухолях, при трансплантации органов и тканей может быть причиной неблагоприятного течения ГИ [26, 30, 32]. Среди преходящих условий снижения уровня иммунитета, обуславливающих реактивацию ВПГ у подростков, называют пубертатный гормональный дисбаланс; у девушек и женщин – колебания активности гормонов (в частности, снижение эстрогена) в течение менструального цикла [7].

Среди потенциальных причин реактивации ВПГ в ЧЛО, связанных с изменениями состояния инфицированного нейрона, в истории жизни и заболевания пациента можно найти острые или хронические заболевания тройничного нерва, а также применение анестезирующих (в т. ч. аппликационных) средств для манипуляций в зоне его ответственности [7, 11]. В последние годы актуальными факторами риска активирования ГИ в ЧЛО стали косметологические вмешательства на коже лица [1].

При сборе анамнеза, при наблюдении за пациентом следует обратить внимание и на факты, отражающие уровень его тревожности: эмоциональный стресс – «комплексный» фактор, подавляющий иммунный ответ и изменяющий активность нейронов [7]; характерные для тревожных детей и подростков повторяющееся прикусывание щек, губ и другие парафункции на базе сосательного рефлекса – причины воспалительных изменений СОПР и, соответственно, запуска реактивации ВПГ [11].

Собирая сведения об образе жизни пациента, страдающего от рецидивов ВПГ, важно иметь в виду риски, связанные с пристрастием к острой пище, потреблением никотин-содержащих продуктов (в т. ч. нового на белорусском рынке снюса), а также с высокой экспозицией ультрафиолетового облучения красной каймы губ в отсутствие эффективной защиты тканей: в таких ситуациях вероятно воздействие (прямое или опосредованное посттравматическим воспалением) на нервные окончания, которое может запустить механизмы, допускающие реактивацию ВПГ [7].

При осмотре полости рта в поисках триггеров рецидивов ГИ уделяют внимание потенциально травмирующим СОПР объектам: разрушенным зубам, неудовлетворительным реставрациям, элементам ортодонтических аппаратов и т.д. [11].

Клиническое течение рецидивов ГИ с проявлениями в полости рта

Клиническое течение рецидивов ГИ с проявлениями в полости рта в общей популяции

Около 20–70 % ВПГ-серопозитивных лиц имеют периодические клинические рецидивы инфекции в полости рта и приротовой области – хронический рецидивирующий герпетический стоматит (ХРГС) [15].

У большинства пациентов первый клинический рецидив ГИ наступает в течение первого же года после инфицирования. В последующем рецидивы могут повторяться (как правило, весной и летом) с частотой, обусловленной активностью острой ГИ, уровнем иммунитета и наличием факторов, активизирующих ВПГ из латентного состояния [17]. В отечественной стоматологии в зависимости от частоты рецидивов выделяют три формы течения ХРГС: легкая форма (с одним-двумя рецидивами в течение трех лет); среднетяжелая (с одним-двумя рецидивами в течение года); тяжелая форма (с частыми рецидивами или перманентным течением ХРГС) [11].

Период клинического рецидива ХРГС при поражении СОПР проходит все пять стадий инфекционного заболевания. Тяжесть рецидива в основном определяется качеством иммунного ответа; у большинства пациентов из общей популяции рецидив протекает нетяжело. В продромальном периоде рецидива ХРГС у части пациентов могут появиться признаки ухудшения общего состояния: повышение температуры до 37,0–37,5°C, снижение аппетита, слабость, раздражительность. Опытные пациенты могут заметить появление локальных продромальных симптомов (покалывание, пощипывание, боль, жжение или зуд), продолжающихся обычно около шести часов в месте последующего образования элементов. В стадии разгара рецидива признаки нарушения общего состояния могут усугубляться,

появляются жалобы на боль во рту при приеме пищи, при разговоре. На фоне слегка отечной, локально гиперемизированной неороговевающей СОПР появляется один или несколько элементов поражения: обычно это небольшие эрозии, чаще округлые, а при локализации на переходной складке и на уздечках губ – щелевидные; нередко элементы поражения располагаются на ороговевающей СОПР, в т.ч. на десне и твердом небе⁷. Катаральный гингивит, патогномичный для ОГС, отсутствует; регионарные лимфоузлы, как правило, не увеличены. Переход заболевания в стадию эпителизации обычно наступает в течение двух-трех дней, афты эпителизируются за 2-5 суток [6, 11].

При локализации проявлений рецидива ГИ на красной кайме губ (*herpes labialis*) в продромальном периоде многие пациенты ощущают симптомы-предвестники – зуд, жжение с наиболее частой локализацией на красной кайме кожи вблизи границы с кожей. Возможно легкое недомогание, температура тела может подняться до субфебрильной. В период разгара на красной кайме губ развивается локальный отек, затем на его фоне быстро формируются папулы, сменяющиеся пузырьками. После вскрытия пузырьков на красной кайме образуются эрозии, покрытые мягкой коркой подсыхающего серозного, серозно-геморрагического или фибринозного экссудата светло-желтого, черного или серого цвета соответственно; возможно присоединение бактериального воспаления, что обусловит появление гнойного экссудата и медово-желтых корок [17]. В это время пациента беспокоит боль и кровоточивость, ограничивающие питье, прием пищи и речь; для подростков и взрослых клинические признаки *herpes labialis* создают эстетические и социальные проблемы [3, 24]. При переходе в стадию эпителизации отек и зуд уменьшаются, корка, покрывающая зону некроза, подсыхает и уплотняется. Спустя несколько дней на месте поражения заметна только остаточная гиперемия.

Геометрический герпетический глоссит – относительно редкое проявление ХРГС у практически здоровых пациентов, обычно встречающееся при снижении иммунной защиты. После продромального периода, сопровождающегося ухудшением самочувствия и дискомфортом в полости рта, появляется и нарастает боль в языке, интенсивная даже в покое и во сне: в период разгара в течение нескольких суток на спинке отечного языка формируются обширные, глубокие поля некроза вдоль боковых поверхностей, линейных складок и разветвленных фиссур. Продолжительность стадии разгара до перехода в стадию эпителизации определяется возможностями иммунитета или назначением этиотропного лечения. Заживление (часто неполное, с выраженной атрофией тканей) происходит в течение 5–10 дней [11].

⁷ Гиперэргическое течение ХРГС, сопровождающееся бурным отеком тканей, в последнее время рассматривают как компонент инфекционного варианта многоформной экссудативной эритемы [33].

Клиническое течение рецидивов ГИ с проявлениями в полости рта при иммунодефицитных состояниях

В современной литературе подробно описано течение ГИ при нескольких заболеваниях, сопровождающихся дефицитом иммунитета – синдроме приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) и остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ).

ХРГС при СПИДе. Рецидивы хронической α -герпесвирусной инфекции являются самой частой вирусной патологией больных СПИДом на стадии дебюта, что придает им значение индикатора СПИДа [8]. До широкого распространения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) рецидивы ХРГС развивались у 25 % больных СПИДом; в настоящее время этот уровень снизился до 5-10 %. Рецидивы ГИ возникают, как правило, когда количество Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+) составляет менее четверти от нормального. Для рецидивов ХРГС при низком уровне лимфоцитов CD4+ характерно тяжелое течение с образованием обширных язв на ороговевающей и неороговевающей СОПР, геометрического глоссита, некроза в зоне удаленного зуба и на участках механически поврежденной СОПР (например, в связи с введением назогастрального зонда) [28]. Herpes labialis часто распространяется на прилежащую кожу, при этом язвенное поражение достигает диаметра 10–20 мм, превращаясь в полициклический очаг с мокнущим дном или корками. Длительность существования и объем элементов герпетического поражения тканей определяется состоянием иммунитета пациента (т.е. приверженности ВААРТ), а также характером противогерпетической терапии; при неблагоприятных обстоятельствах ХРГС может протекать в перманентной форме. Рецидивы ХРГС у больных СПИДом часто сочетаются с герпетическими фарингитом, эзофагитом, бронхитом, дерматитом; частота генерализации герпетической инфекции в эпоху ВААРТ значительно снизилась и составляет 0,9 на 100 человеко-лет [28].

ХРГС при ОЛЛ вне ремиссии. Патогенез ОЛЛ предполагает злокачественное изменение функции кроветворных органов – пролиферацию лимфобластов с более или менее выраженным угнетением созревания всех ростков кроветворения. Для ОЛЛ характерен иммунодефицит, который определяет реактивацию ВПГ-инфекции в периоды разгара, рецидива и терминальной стадии болезни. Рецидивы ХРГС могут протекать с разной степенью тяжести, однако, как правило, имеют особенности, отражающие патогенез ОЛЛ и потому имеющие диагностическое значение:

- СОПР может оставаться бледной вследствие анемии даже в период разгара;
- элементы поражения СОПР и красной каймы вследствие иммунодефицита могут достигать значительных размеров (поля некроза, язвы);
- элементы поражения приобретают «пьедестал» и «бордюры» из-за инфильтрации зоны

воспаления лимфобластами;

- элементы поражения покрыты темным налетом или (на красной кайме губ и коже) мощными черными корками, при травме налета или корок возможно длительное кровотечение вследствие тромбоцитопении;
- увеличение регионарных лимфоузлов, инфильтрированных лимфобластами, может сохраняться до выхода в ремиссию ОЛЛ [9, 30].

При ОЛЛ вне ремиссии эпизод рецидива герпетической инфекции, как правило, не имеет тенденции к саморазрешению; без эффективной противовирусной терапии клиническая картина в полости рта стагнирует или ухудшается в течение недель и месяцев; высока вероятность генерализации ВПГ-инфекции [9, 11].

Хронический рецидивирующий герпетический стоматит в период противоопухолевой химиотерапии и лечения методом трансплантации органов и тканей. Традиционная противоопухолевая химиотерапия сопровождается угнетением не только опухолевых клеток, но и наиболее активно обновляющегося пула здоровых клеток, в т. ч. клеток крови; при выполнении протокола агрессивной химиотерапии период ятрогенной анемии, тромбоцитопении и лейкопении может длиться несколько недель. Процедура трансплантации органов и тканей предусматривает химиотерапевтическое или лучевое угнетение иммунитета реципиента в течение недели, предшествующей операции, и на протяжении 2–3 недель после нее. Ятрогенная лейкопения у большей части пациентов осложняется рецидивами ВПГ-инфекции, при этом характер течения эпизода определяется глубиной лейкопении: так, при лечении ОЛЛ рецидив ХРГС протекает относительно легко при $L \geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, со средней тяжестью при $1,5 > L \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тяжело — при $L < 1,5 \times 10^9/\text{л}$ [9, 13].

Особенности клинической картины в стадии разгара эпизода ХРГС в период цитостатического и/или лучевого воздействия определяются степенью уменьшения количества эритроцитов (бледная СОПР в зоне разрушений), тромбоцитов (черный налет на элементах поражения, кровоточивость при попытке местной обработки СОПР, при разговоре, приеме пищи) и лейкоцитов (при тяжелой и длительной лейкопении занимают большую площадь и достигают значительной глубины; среднетяжелое и тяжелое поражение СОПР часто сочетается с герпетическим поражением других органов). Переход в стадию эпителизации возможен при назначении эффективной противовирусной терапии или при восстановлении пула лейкоцитов до $L \geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$. Длительность стадии определяется объемом разрушений; возвращение к цитостатической терапии препятствует восстановлению тканей [9, 13, 16].

Диагностика ГИ с проявлениями в полости рта

Клиническая диагностика

В большинстве случаев для диагностики ОГС и ХРГС достаточно эпидемиологических, анамнестических и клинических данных, характерных для той или иной формы и стадии герпетического стоматита [1, 6].

Изменения в полости рта при ОГС и ХРГС следует дифференцировать с проявлениями ряда заболеваний и состояний:

а) у детей раннего возраста:

- с изменениями, связанными с прорезыванием временных зубов;
- с болезнью Рига-Феде;

б) у пациентов в любом возрасте:

- с острой и хронической механической травмой (в т.ч. ауотравмой) СОПР и красной каймы губ;
- ветряной оспой;
- герпангиной;
- инфекционным мононуклеозом;
- ящуром;
- афтозным стоматитом;
- тяжелым течением псевдомембранозного кандидозного стоматита;
- химиотерапевтическим и лучевым мукозитом;
- первичным и вторичным сифилисом;
- милиарным туберкулезом;
- пузырчаткой;
- с болезнью Крона [6, 11, 12, 17, 27, 34].

Назначение пациенту с предварительным диагнозом ОГС или ХРГС селективных противогерпетических лекарственных средств может играть роль диагностики *ex juvantibus* [31], положительные результаты которой определяют выбор окончательного диагноза.

Лабораторная диагностика ГИ

В неясных случаях для диагностики ГИ с проявлениями в полости рта можно использовать дополнительные методы, основанные

- на подтверждении присутствия в организме вирионов или их компонентов (ДНК, антигенных структур);
- обнаружении ВПГ-индуцированных изменений в эпителиоцитах;

– на регистрации иммунных реакций организма на герпетическую инфекцию (продукции специфических антител).

Детекция ДНК ВПГ с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР). В настоящее время роль золотого стандарта лабораторной диагностики ГИ в медицинской практике перешла от метода выделения вирионов ВПГ в клеточной культуре к молекулярно-биологическому методу определения в биоматериале фрагментов ДНК искомых вирусов с помощью ПЦР в острой фазе первичной инфекции или ее рецидива [35]. Классический качественный ПЦР-анализ позволяет выявить / исключить наличие в исследуемом материале типа вируса герпеса, указанного в запросе врача; количественный ПЦР-анализ с детекцией результатов в режиме «реального времени» направлен на определение уровня вирусной нагрузки, что приносит дополнительную пользу для планирования и мониторинга лечения пациента. Методика выполнения ПЦР-анализа позволяет проводить в одном образце материала одновременную детекцию ДНК различных типов герпесвирусов и даже бактерий.

Для исследования пригодны биоматериалы, взятые из зоны поражения (в т. ч. содержимое пузырьков на красной кайме губ и коже; материал соскобов и мазков-отпечатков, забранных со дна эрозий СОПР; образцы слюны), а также кровь и другие биожидкости. Уровень чувствительности метода достигает 90 %, однако зависит от времени и условий забора материала: наиболее высокие результаты получают при изучении образцов, полученных в первые несколько суток от появления элемента поражения вне противовирусной терапии (до начала или спустя две недели после нее). Забор материала из полости рта пациента лучше поручить лаборатории; при необходимости процедуру можно выполнить и на стоматологическом приеме, используя для мазков / соскобов одноразовый аппликатор, для хранения и доставки материала в лабораторию – специальные емкости с транспортной средой или одноразовые закрывающиеся пробирки объемом 3-5 мл; свежий материал следует передать в лабораторию незамедлительно; отсроченная доставка требует хранения материала в холоде (до 24 ч при +2-8°C, до 1 мес — при -20°C).

Автоматизированный ПЦР-анализ проводится в лаборатории в течение 4-5 часов. Результат качественного ПЦР-анализа оформляется как «+» или «-», количественного – как «N копий ДНК ВПГ / 10⁵ клеток эпителия» [35].

Метод обнаружения антигенов ВПГ при помощи прямой иммунофлюоресценции основан на явлении флюоресценции, возникающей при связывании антигена ВПГ, присутствующим в материале, со стандартным реагентом – антителом к ВПГ, меченым флюорохромом; результат регистрируют с помощью флюоресцентной микроскопии. Чувствительность метода достигает 70 %, специфичность – 95 % [1].

Рекомендации по выбору материала, сроками и технике его забора совпадают с таковыми для ПЦР. Забор материала лучше поручить лаборатории; если процедуру приходится выполнять в клинике, свежесобранный материал необходимо распределить тонким слоем на предметном стекле, фиксировать в чистом ацетоне в течение 10 мин, высушить на воздухе и передать в лабораторию для проведения иммуногистохимической реакции.

Исследование занимает меньше часа. Результат оформляют как «+» или «-» [1].

Проба Цанка — цитоморфологическое исследование эпителиоцитов для выявления в них изменений, специфических для литической активности всех α -герпесвирусов.

Исследование может быть выполнено в условиях стоматологической клиники. Материал для исследования забирают скальпелем в технике соскоба со дна свежей герпетической везикулы, образец помещают на предметное стекло, высушивают и окрашивают по Гимзе, Райту или Папаниколау.

Свидетельством ГИ считают наличие в образце многоядерных гигантских клеток-симпластов с внутриклеточными включениями и хроматином, смещенными к периферии («пустые» клетки). Чувствительность метода составляет 40-77 %, что ограничивает его популярность [36].

Выявление антител IgM и IgG к ВПГ при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) – наиболее совершенный доступный метод для выявления антител (качественный ИФА) и оценки их концентрации (количественный ИФА). Метод основан на реакции между антителами к ВПГ, содержащимися в сыворотке крови пациента, и стандартными антигенами ВПГ диагностикума. ИФА полезен для дифференциации острой и хронической ГИ, может быть использован для выявления хронической ГИ вне клинических рецидивов.

Кровь для исследования (натошак!) забирают в лаборатории. Количественный ответ получают, определяя титр антител. Автоматизированное исследование завершается в течение часа. Результат представляют как индекс позитивности ($< 0,8$ – отрицательный, $0,8-1,1$ – сомнительный, $> 1,1$ – положительный); при сомнительном результате предлагают повторить исследование спустя 5-7 дней (для IgM) или 10-14 дней (для IgG). Диагностическая интерпретация результатов основывается на современных знаниях особенностей формирования гуморального противогерпетического иммунитета [26]⁸.

⁸IgM против ВПГ I и ВПГ II формируются в ответ на первую встречу с вирусом и определяются в крови в течение 7-10 дней с момента заражения. IgM имеет традиционный статус маркера первичной инфекции; однако недавно появились данные о росте титра IgM и при рецидиве, т.е. на фоне уже имеющихся IgG к ВПГ [2].

IgG формируются в течение 2-3 недель после заражения и циркулируют в крови пожизненно при всех вариантах течения ГИ. Диагноз первичной ГИ у иммунокомпетентных пациентов подтверждается четырехкратным ростом уровня IgG в парных сыворотках, взятых с интервалом 7-14 суток. При латентной ГИ вне реактивации уровни IgG могут быть как высокими (1:400-1:800), так и низкими или даже не доступными определению [2]. В период рецидива возможно сохранение уровня IgG или рост, сходный с таковым при первичной ГИ – в этих случаях

Стратегия лечения пациентов с проявлениями ГИ в полости рта

Лечение пациентов, страдающих от ГИ с проявлениями в полости рта, должно быть основано на этиотропной противогерпетической терапии и дополнено мерами патогенетической и симптоматической помощи. Лечение должно обеспечить

- прекращение размножения ВПГ в тканях и средах организма для минимизации ущерба пациенту и выделения вируса вовне;
- ослабление интоксикации и ее симптомов,
- контроль воспалительных, в т.ч. аллергических реакций;
- достаточную гидратацию и адекватное питание пациента,
- восстановление целостности тканей,

а также, при возможности, минимизировать риск реактивации ВПГ в будущем [6, 11].

Этиотропное лечение при ГИ

Противовирусные средства

До 1970-х годов попытки контролировать ГИ опирались на использование неселективных цитостатических лекарственных средств (ЛС) (бонафтон, алпизарин, хелепин, теброфен и т.д.) преимущественно в форме мазей, что не имело доказанного клинического эффекта [11]. Применение местных форм цитостатических ЛС на основе аналогов нуклеозидов аденина (видарабин), уридина (идоксуридин), тимина (бривудин) и цитозина (циторабин), действующих как ингибиторы ДНК-полимеразы после активирования герпесвирусной тимидинкиназой, поддерживалось офтальмологами [37], однако высокая токсичность действующих веществ ЛС не позволяла широко использовать их ни для обработки СОПР, ни для системного назначения при ГИ. С середины 1980-х гг. на фармацевтическом рынке стал доступен другой, высокоэффективный и безопасный селективный ингибитор синтеза ДНК α -

различить первичную инфекцию и ее рецидив помогает оценка avidности IgG (при первичной ГИ антитела связаны с антигенами менее прочно, чем при хронической), выполняемая при проведении ИФА: значение индекса avidности ≥ 60 расценивают как свидетельство хронической ГИ [22].

Для новорожденных результаты ИФА интерпретируют с учетом возможного наличия в крови ребенка материнских антител: в пользу ВПГ-инфекции ребенка свидетельствуют не только появление и рост титра IgM и IgG, но и недостаточное снижение исходного титра высокоавидных IgG (менее, чем на 40 %) в течение первых шести недель жизни [22].

Результат ИФА дает возможность судить о наличии /течении ГИ, но вне клинического рецидива не позволяет определить локализацию (оральная vs генитальная). Выявление IgG к ВПГ II принято интерпретировать в пользу генитального герпеса, при выявлении IgG к ВПГ I вопрос остается открытым [24].

У 1-3 % носителей ВПГ-инфекции антитела не обнаруживают, что связывают с особенностями антигенного набора штамма ВПГ или с особенностями иммунитета хозяина: эффективной врожденной защитой (процесс инфицирования нейронов успевает завершиться в организме, так и не развившем гуморальный адаптивный ответ за ненадобностью) или формированием Т-клеточного контроля инфекции без последующего формирования гуморального. Ложноотрицательные результаты ИФА возможны также при обследовании ВПГ-инфицированных пациентов с выраженным иммунодефицитом, в т. ч. новорожденных [7].

герпесвирусов — ациклогуанозин (ацикловир)⁹, который до настоящего времени служит золотым стандартом ЛС для лечения пациентов с ГИ любой локализации [38]. В последние десятилетия, в т. ч. с ростом количества и продолжительности жизни пациентов с иммунодефицитом, все более актуальной становится проблема резистентности мутантных штаммов α -герпесвирусов к ЛС группы ацикловира [39] применение в таких случаях прямых неселективных ингибиторов ДНК-полимеразы (фоскарнета) крайне ограничено их высокой токсичностью [4]. Поиски ЛС с иными, чем у ацикловира, механизмами вирустатического действия, привели к обнаружению возможности селективного ингибирования комплексов хеликазы-праймазы ВПГ I, ВПГ II и вируса ветряной оспы; к перспективным ЛС этой группы относят аменамевир и прителивир [40, 41, 42].

Лекарственные средства на основе аналогов нуклеозидов

Ацикловир — аналог гуанина, который, пройдя селективное фосфорилирование с обязательным участием тимидинкиназы герпесвируса¹⁰, средство ацикловира к которой многократно выше, чем к аналогичному ферменту человека, превращается в ацикловир-трифосфат и конкурентным образом ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, так как становится дефектным терминальным звеном вновь синтезируемой цепи ДНК герпесвируса [43]. Таким образом ацикловир может остановить активность вируса при первичной ГИ и при ее реактивации / рецидиве, но не может ни предупредить активирование вируса при хронической ГИ, ни ликвидировать вирус в местах его латенции. Ацикловир разрешен для лечения всех возрастных групп пациентов, в различных лекарственных формах: доступны растворы для внутривенного капельного введения, суспензия для проглатывания, таблетки, а также мази и кремы для наружного (!) применения и офтальмологической практики; системное применение значительно эффективнее местного. Базовые ЛС средства на основе ацикловира, как правило, назначают внутрь с учетом массы тела пациента в режиме 5-15 мг/кг каждые 8 или 5 часов с ростом дозы и частоты приема при иммунодефиците; при назначении дженериков, нередко уступающих оригиналу в эффективности, следует ориентироваться на рекомендации добросовестных производителей [1]. Наибольшая статистическая эффективность ацикловира отмечена при назначении в течении 72-96 ч от клинического начала

⁹ Ацикловиром человечество обязано американке с русско-литовскими корнями Гертруде Белл Элайон (Gertrude Belle Elion, 1918-1999 гг.), удостоенной в 1988 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине «за открытие важных принципов лекарственной терапии с использованием антиметаболитов пуринового метаболизма».

¹⁰ То, что ацикловир является про-лекарством, активность которого реализуется только активными ВПГ I, ВПГ II и, в меньшей степени, вирусом ветряной оспы, не только обеспечивает его низкую токсичность (в клетках без активного вируса ацикловир-трифосфат практически не образуется; минимальные концентрации ацикловира, ингибирующие размножение здоровых клеток и ВПГ, различаются в 3000 раз [43]), но и создает возможность диагностики *ex juvantibus* в неясных случаях: резкое улучшение состояния пациента в курсе терапии ацикловиром (в отсутствие других причин для перемен) подтверждает герпетическую природу заболевания [31].

эпизода [19]. Стандартная длительность курса лечения ацикловиrom пациента с ОГС и ХРГС составляет пять-семь суток; при выраженном длительном иммунодефиците прием средства продлевают в соответствии с ситуацией. Ацикловир успешно применяют для супрессивной терапии хронической ГИ [29] (см. далее).

Валацикловир отличается от ацикловира наличием остатков аминокислоты валина, что придает средству лучшие, чем у ацикловира, фармакокинетические характеристики (высокая биодоступность позволяет увеличить интервал между приемами доз и, соответственно, снизить количество приемов до одного-двух в сутки), но не изменяет механизм противовирусного действия. [39]. ЛС на основе валацикловира рекомендованы пациентам старше 12 лет, выпускаются в таблетках. Принципы выбора дозы и режима приема валацикловира соответствуют таковым, описанным для ацикловира; назначение в конкретных случаях выполняют, следуя рекомендациям производителя. В настоящее время валацикловир лидирует среди ЛС, применяемых для супрессивной терапии хронической ГИ [1].

Пенцикловир – ациклический аналог гуанозина, имеющий большее, чем ацикловир, сродство к вирусной ДНК; как и ацикловир, после фосфорилирования с участием вирусной тимидинкиназы конкурентным образом ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, но не встраивается в цепочку ДНК вируса. Разрешен для лечения пациентов старше 16 лет. Доступен только в форме крема для нанесения на кожу и красную кайму губ. Рекомендовано нанесение крема каждые два часа бодрствования, до образования сухой корочки в месте поражения [39].

Фамцикловир – биодоступное при приеме внутрь диацетильное производное пенцикловира. Есть данные о способности фамцикловира к более эффективному, чем у ацикловира, контролю ВПГ, в т. ч. на этапе установления латентной инфекции; фамцикловир может быть эффективным против некоторых штаммов ВПГ, резистентным к ацикловиру вследствие мутации ДНК-полимеразы. Применение в педиатрической практике строго ограничено недостатком данных об эффективности и безопасности средства; противопоказан при беременности и лактации [4, 39].

Отсутствие клинического эффекта после назначения ЛС на основе аналогов нуклеозидов может быть следствием нескольких причин:

- невыполнения пациентом назначения (отсрочка начала курса, применение ЛС в неприемлемой лекарственной форме, выбор неэффективного дженерика, нарушение режима приема ЛС и т.д.);
- нарушения всасывания ЛС при приеме внутрь в связи с поражением желудочно-кишечного тракта;
- резистентности штамма ВПГ к ЛС, обычно связанной с формированием штаммов ВПГ,

мутантных по тимидинкиназе и / или ДНК-полимеразе, при длительной терапии ацикловиром; резистентность предполагается при отсутствии эффекта адекватного приема ЛС в течение пяти суток в случаях с подтвержденным диагнозом ГИ [6]; верифицируется вирусологическими методами [37].

Прямые ингибиторы ДНК-полимеразы – аналоги пирофосфата, которые связываются с активным центром ДНК-полимеразы, имитируя уходящую пирофосфатную группу, и препятствуют связыванию входящего нуклеозидтрифосфата, что блокирует размножение вируса.

Фоскарнет – неорганический пирофосфат, прямой ингибитор ДНК-полимеразы, вирустатическое ЛС. Фоскарнет входит в состав кремов для наружного применения и растворов для внутривенного капельного введения. Разрешен к системному применению для лечения пациентов в возрасте от 3 до 65 лет при доказанной резистентности ГИ к ЛС из группы аналогов нуклеозидов; противопоказан при беременности и лактации. Как правило, доступен в качества орфанного средства [37].

Ингибиторы хеликазы и праймазы – новый класс ЛС, селективно блокирующих активность комплекса ферментов, необходимых на старте воспроизводства ДНК вируса для расщепления двойной цепи ДНК вируса (хеликазы) (и создания затравки для ее репликации (праймазы); таким образом размножение может быть остановлено сразу после транскрипции очень ранних генов. К преимуществам ингибиторов хеликазы и праймазы перед ацикловиром относят независимость от характеристик вирусных тимидинкиназы и ДНК-полимеразы (что определяет активность этого класса ЛС против большинства резистентных к ацикловиру штаммов ВПГ I и ВПГ II); селективность действия рекомендованных к применению ингибиторов хеликазы и праймазы обеспечивает их низкую токсичность [40, 41, 42].

Аменакевир (ASP2151, производное оксадиазолилфенила) – ингибитор хеликазы-праймазы, имеющий равно высокую эффективность контроля как ВПГ I и ВПГ II, так и вируса ветряной оспы; В клинических исследованиях доказана вирустатическая эффективность аменакевира при генитальной и кожно-слизистой ГИ, значительно превосходящая таковую валацикловира. С 2017 г. применение таблеток аменакевира рекомендовано для лечения пациентов с инфекцией вирусом ветряной оспы в Японии [41].

Прителивир (AIC316, ВАУ 57-1293, тиазолиламид) – ингибитор хеликазы-праймазы, которому, по результатам I и II стадий клинического исследования, FDI¹¹ придал статус ЛС прорывной терапии для пациентов с иммунодефицитом и генитальной ГИ, в т.ч. связанной с резистентными к ацикловиру штаммами ВПГ I и ВПГ II; в 2020 г. началась III фаза

¹¹ Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

клинических испытаний прителавира, но FDI уже одобрил его избирательное применение в лечении пациентов с кожно-слизистой герпетической инфекцией, устойчивой к ацикловиру, при невозможности использовать фоскарнет [42].

Иммунотерапия пациентов с острой и хронической герпетической инфекцией ориентирована на поддержку контроля активности ВПГ иммунными силами –

- замещение предположительно дефицитных факторов (иммунное донорское молоко и молоко для новорожденных; назначение лекарственных средств, содержащих интерфероны, иммуноглобулины, лизоцим) [11, 23];
- стимулирование иммунитета (назначение традиционных средств из групп адаптогенов, интерферогенов, стимуляторов лейкопоэза, иммунокорректоров, современных гемопоэтических факторов роста) [11].

Заместительная и традиционная стимулирующая иммунотерапия для пациентов с ГИ из общей популяции пользовалась популярностью в доацикловировую эру; перспективы этого направления определяются необходимостью совершенствования его доказательной базы, в т.ч. с решением вопросов, связанных с безопасностью и эффективностью назначения иммуностропных ЛС в стоматологической практике. Пациентам с ГИ на фоне иммуносупрессии назначают ЛС, содержащие факторы роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.) могут быть назначены терапевтом, гематологом, иммунологом в условиях строгого клинико-лабораторного контроля состояния пациента [16, 28, 30].

Разработка эффективной терапевтической вакцины для контроля ВПГ II, так и ВПГ I обозначена ВОЗ как одна из приоритетных задач по защите здоровья населения [3], однако усилия, прилагаемые для решения этой задачи более полувека, до сих пор не принесли ожидаемых результатов [25]. С 2010-х гг. до настоящего времени из двух десятков предназначавшихся для взрослых терапевтических вакцин, успешно прошедших доклиническую фазу исследований, к III фазе клинических исследований были допущены две, и лишь одна из них, нацеленная на ВПГ II, проявила некоторую активность, но только против ВПГ I [44]; сведений о разработке терапевтических вакцин против ВПГ I ВПГ II для детей нет.

Средства и методы патогенетического и симптоматического лечения

Дезинтоксикация, гидратация. Врач должен разъяснить пациенту или тем, кто за ним ухаживает, жизненную важность достаточной гидратации организма, рекомендовать домашние меры по ее обеспечению и обучить распознаванию признаков тяжелого обезвоживания, требующих неотложной госпитализации. Важно, чтобы пациент потреблял

обычное для него (в возрасте от одного до двух лет – 600 мл, позже – 1,5 л) или большее количество воды [19]. При легком обезвоживании рекомендуют активнее пить воду и жидкости, содержащие углеводы и минеральные соли (некрепкий чай, легкий компот из свежих или сухих фруктов, негазированная минеральная вода), или официальные средства для оральной регидратации; при позывах на рвоту переходят на дробный режим выпаивания (по 1-2 глотка каждые 5-10 мин в течение 6-10 часов). Невозможность напоить больного ребенка, подростка или взрослого диктует необходимость парентеральной регидратации пациента [20].

Контроль гипертермии. Применение жаропонижающих методов и средств рекомендовано при температуре тела $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$; для пациентов, страдающих гипертермическими судорогами – при $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ [11]. Врач должен быть уверен в том, что пациент и / или его семья знают правила домашнего контроля лихорадки: важно обеспечить регулярный обмен воздуха в помещении, использовать физические методы охлаждения, при применении нестероидных противовоспалительных средств (парацетамола, а при его неэффективности – ибупрофена) не выходить за пределы рекомендованной совокупной суточной дозы [12]. При адекватной противогерпетической терапии температура тела нормализуется в течение одних-двух суток.

Противовоспалительная терапия. Назначение нестероидных противовоспалительных средств (парацетамола, ибупрофена) внутрь в период разгара помогает ограничить масштаб деструкции тканей и, соответственно, минимизировать время восстановления тканей после инактивирования вируса, а также снизить уровень боли [29]. При проявлениях аллергического характера рекомендовано назначение антигистаминных средств [17]. В отечественной стоматологии традиционно рекомендуют обработку полости рта ЛС на основе лекарственных растений с противовоспалительными, а также антисептическими и эпителизирующими свойствами (настоями цветков ромашки, календулы, шалфея и т.д., соответствующие официальные ЛС) [11].

Обезболивание СОПР аппликационными средствами для местной анестезии с высокой вероятностью может осложниться аутотравмой, особенно вероятной у детей; кроме того, проглатывание значительных доз местного анестетика (прежде всего лидокаина) может привести к интоксикации; использование в раннем возрасте средств на основе бензокаина ассоциируют с риском метгемоглобинемии. Пользу приносят системные нестероидные противовоспалительные средства¹²; боль, возникающую при приеме пищи, можно минимизировать, составляя меню пациента из блюд, нейтральных по вкусу и температуре, с нежной однородной структурой и обволакивающими свойствами (киселей, творожных муссов,

¹² В зарубежной педиатрической практике в таких ситуациях широко применяют кодеин, трамадол; комбинацию ибупрофена и парацетамола дополняют оральными формами морфина [45].

каш из измельченной крупы, овощных, мясных, рыбных пюре и т.д.) [11]; в роли обезболивающего может выступать мороженое [6].

Фотобиостимуляция СОПР – метод физиотерапии, основанный на передаче тканям энергии низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) красного света ($\lambda = 633 \text{ нм}$, мощность до 30 мВт/см^2) для поддержки эффективного уровня митохондриальной энергии, антиоксидантной защиты и синтеза ДНК на этапах воспалительной реакции. Клиническими эффектами курса НИЛИ состоящего из 3-7 сеансов ежедневного облучения элементов поражения СОПР и красной каймы губ, является снижение уровня боли и ускорение восстановления тканей; сообщают о некотором противорецидивном эффекте НИЛИ [9, 11].

Средства, стимулирующие эпителизацию (официальные ЛС и приготовленные в домашних условиях ЛС из цветков аптечной ромашки и календулы, масло облепихи, масляный раствор витамина А, винилин, желе и дентальный адгезив солкосерила и т.п.) традиционно рекомендуют для ускорения восстановления СОПР [11], однако эффективность этих средств не доказана.

Туалет полости рта пациента в период герпетического стоматита заключается в обработке (орошении, полоскании) СОПР и зубов антисептическими средствами на водной основе (0,05 % раствор хлоргексидина, 0,01 % раствор мирамистина) и средствами, приготовленными на основе цветков календулы и ромашки [11], чистке зубов щеткой методом Басса или, как минимум, протирании зубов салфетками.

Уход за губами. Во избежание склеивания губ геморрагическими корками элементы поражения на красной кайме и прилежащей коже целесообразно покрывать барьерными средствами (например, вазелином) [1].

Тактика лечения пациентов с острым герпетическим стоматитом

Пациент с ГИ, проявляющейся в полости рта, может обратиться за помощью как к стоматологу, так и врачу общей практики / педиатру; при среднетяжелом и особенно тяжелом течении эпизода ОГС /ХРГС рационально организовать сотрудничество этих специалистов. При невозможности обеспечить оральное поступление жидкости, пищи и лекарственных средств, при тяжелой дегидратации, диссеминированном течении ГИ и других обстоятельствах, требующих постоянного врачебного наблюдения пациента, лечение следует организовать в больничном учреждении стоматологического или (лучше) инфекционного профиля [46].

В Республике Беларусь действуют клинические протоколы, определяющие порядок лечения с детей и взрослых с герпетическим гингивостоматитом. Клинический протокол

диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями ограничивается рекомендациями о парентеральном назначении ацикловира в режиме 10-15 мг/кг трижды в сутки курсом 5-7 дней [47]¹³. Клинический протокол диагностики и лечения стоматологических больных (детей до 18 лет) рекомендует назначать внутрь противовирусные, антигистаминные и витаминные препараты в режимах, описанных производителями ЛС, местно – противовирусные, ферментные, антисептические и эпителизирующие средства [48]. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с инфекционными и паразитарными заболеваниями» для случаев герпетического гингивостоматита рекомендует лечебное питание (диету М с повышенным содержанием белка), назначение ацикловира / валацикловира внутрь, а также нестероидных противовоспалительных средств (парацетамола внутрь, кеторолака и метамизола внутрь или во внутримышечных инъекциях) [46].

В традициях отечественной стоматологической школы принято дифференцировать назначения в соответствии с периодом заболевания ОГС и рецидива ХРГС (в стадии разгара – противовирусные и противовоспалительные средства, контроль гипертермии, дегидратации и боли, туалет полости рта и уход за губами; в стадии эпителизации – НИЛИ, эпителизирующие средства, туалет полости рта), при этом интенсивность и продолжительность фармакотерапии определяют в соответствии с состоянием пациента, т.е. степенью тяжести течения стоматита [11].

Стратегии лечения пациентов с хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом

В эпизодах клинического рецидива ХРГС тактика лечения пациента совпадает с таковой при ОГС с той разницей, что история болезни и опыт пациента позволяют предвидеть начало рецидива, заметить его в продромальной стадии или на самой ранней стадии изменений тканей - и поэтому начать противовирусное лечение в ранние, оптимальные сроки [19]. При том, что в большинстве случаев рецидивы ХРГС протекают легко, всегда следует помнить о риске тяжелого течения ГИ, связанном с иммунодефицитом (в т.ч. прежде не диагностированном, или ятрогенном), и планировать лечение в соответствии с такой настороженностью [9].

Противорецидивное лечение пациентов с ГИ остается нерешенной проблемой. Как наглядно показывает опыт наблюдения пациентов с устойчивыми или повторяющимися

¹³ Результаты многочисленных исследований по проблеме ГИ новорожденных обосновывают целесообразность более продолжительного назначения ацикловира (до 14 и даже 21 суток) в высоких суточных дозах (до 80 мг/кг в три-четыре приема) с последующей супрессивной терапией (300 мг/м² внутрь трижды в день) в течение полугода [22].

проблемами иммунитета, рассчитывать на то, что успешное подавление активности ВПГ в эпизоде ОГС или рецидива ХРГС ацикловиром / валацикловиром / фамвиром гарантирует прекращение рецидивов ГИ, не приходится [38]¹⁴, хотя известны сообщения о некотором снижении частоты рецидивов ГИ после рационального назначения аналогов нуклеозидов [4].

На стоматологическом приеме пациента с ХРГС важно выявить и устранить факторы, провоцирующие микротравмы СОПР: контролировать «седативное» прикусывание СО и предметов; минимизировать риск, связанный с приемом пищи (в т. ч. со «щелканьем» семечек и орехов); оптимизировать травмирующие выступы коронок аномально расположенных, травмированных, кариозных зубов; санировать полость рта; обеспечить атравматичность ортодонтических аппаратов и ортопедических конструкций) и красной каймы губ (избегать высушивания, воздействия экстремальных температур окружающей среды и интенсивного ультрафиолетового света на ткани губ) [1, 29].

В ситуациях, когда рецидив ГИ можно достаточно точно предвидеть, пациенту рекомендуют «упреждающий» прием противовирусных средств на период предполагаемого иммунодефицита (так, в протоколы сопровождающей терапии онкологических педиатрических пациентов входит назначение ацикловира на период цитопении, длящийся несколько недель) [16, 28, 30].

При тяжелом и перманентном течении хронической ГИ, существенно снижающем уровень здоровья и качество жизни, пациентам (как взрослым, так и детям) рекомендована длительная т.н. супрессивная противовирусная терапия, предполагающая ежедневный прием ЛС группы ацикловира в течение 3, 6, 12 и более месяцев для пресечения прогрессирования реактивации ВПГ до уровней выделения вируса и клинического рецидива [6, 29, 30]. Супрессивная терапия ацикловиром и валацикловиром признана безопасной (описан опыт 15-летнего лечения группы пациентов без негативных последствий для их здоровья [38]) и умеренно эффективной (в гинекологии сообщают о снижении частоты рецидивов ВПГ на 40-50 %, частоты клинических рецидивов ГИ – на 40-80 % в период приема ЛС [1]); ограничения в назначении супрессивной терапии обусловлены ее высокой стоимостью и потенциальным риском селекции мутантных по тимидинкиназе и ДНК-полимеразе штаммов ВПГ [38, 39].

В традициях отечественной школы пациентам с высоким риском рецидивов ХРГС рекомендуют принимать иммуностропные средства, однако доказательств эффективности и безопасности назначения такого рода ЛС в амбулаторной практике недостаточно.

¹⁴ Важно, чтобы пациент или ухаживающие за ним лица понимали возможности и ограничения современной противовирусной терапии, в противном случае наступление рецидива после курса ацикловира может быть ошибочно расценено как доказательство его полной неэффективности, что повлечет за собой рискованный отказ пациента от приема ЛС и, таким образом, отсутствие контроля ГИ в период следующего рецидива.

Эффективные терапевтические вакцины, стимулирующие иммунный ответ на инфекцию ВПГ I и ВПГ II, в настоящее время не доступны.

Первичная профилактика ГИ

В отсутствие профилактической вакцинации против ВПГ I и ВПГ II более или менее доступными возможностями контроля над распространением ИГ в популяции и, что особенно важно, предупреждения заражения наиболее уязвимых ее членов (новорожденных, детей раннего возраста, серонегативных иммунодепрессивных пациентов) сегодня остаются следующие:

- обеспечение / организация приемлемых санитарных условий для жизни;
- просвещение населения, обучение работников учреждений образования и медицинского персонала по вопросам эпидемиологии ГИ;
- сокращение интенсивности и продолжительности выделения ВПГ пациентами с активной острой и хронической ГИ эффективным назначением противогерпетических ЛС;
- минимизация риска вертикальной передачи ВПГ специальными усилиями врачей, оказывающих медицинскую помощь беременным, новорожденным.

Стоматолог, наблюдающий беременную, должен проявлять настороженность в отношении вероятности первичного и «не-первичного» инфицирования женщины ВПГ I и ВПГ II, что особенно опасно в третьем триместре [6]. Пациентке, не имевшей клинической истории ГИ, следует рекомендовать определить свой иммунный ВПГ-статус и в случае отсутствия антител принять меры во избежание заражения в период беременности в быту и при половых (в т. ч. орогенитальных) контактах с ВПГ-серопозитивным партнером [22]. При появлении клинических признаков активности ВПГ важно прояснить историю инфекции беременной: для оценки уровня риска ГИ у плода /новорожденного, дальнейшего ведения беременности и родов важно отличить острую инфекцию от первого явного рецидива хронической инфекции, используя возможности ИФА с оценкой индекса авидности антител. Лечение ацикловиром или валацикловиром в эпизоде ОГС или рецидива ХРГС назначает стоматолог в сотрудничестве с акушером и инфекционистом (белорусские клинические протоколы наблюдения и лечения беременных разрешают это с 32-й недели [49], тогда как зарубежные эксперты не считают ацикловир тератогенным и настаивают на его назначении с первых часов эпизода вне зависимости от срока беременности, что важно и для сокращения риска ГИ новорожденных [22]). Для профилактики ГИ у новорожденного беременной с историей генитального герпеса назначают супрессивную терапию ацикловиром с 36-й недели и, в отсутствие признаков активной ГИ, разрешают естественные роды. В случае выявления

подтвержденного первичного генитального герпеса у беременной в поздние сроки (за ≤ 6 недель до родов) ей назначают противогерпетическое лечение и планируют кесарево сечение; то же производят при выделении ВПГ в родовых путях накануне родов без возможности уточнить историю ГИ; сразу после появления на свет у новорожденного, не имеющего признаков ГИ, забирают материал из полости рта, носоглотки, глотки, прямой кишки и с конъюнктивы для исследования на ВПГ и, еще до получения результатов, назначают ему двухнедельный курс ацикловира [22].

Поскольку для детей раннего возраста источником герпетической инфекции является семья, важно контролировать случаи с активным выделением ВПГ у матери (назначать ей ацикловир, в том числе в период грудного вскармливания) и других ухаживающих за ним людей (как и матери, рекомендовать закрыть все элементы поражения покровов; следить за мытьем рук; при поражении СОПР и красной каймы губ не пробовать пищу, не целовать и не нюхать ребенка, носить лицевую маску до полного заживления тканей), изолировать ребенка от других лиц с проявлениями ГИ [22, 23].

Сотрудники детских образовательных и лечебных учреждений, имеющие клинические проявления активной ГИ с различной локализацией, должны по возможности минимизировать свои контакты с детьми /пациентами, принимать противогерпетические средства для сокращения интенсивности и продолжительности выделения ВПГ, изолировать элементы поражения на красной кайме губ, коже лица и рук, строго выполнять требования санитарной безопасности. Этический кодекс ADA оговаривает правила поведения стоматолога в период проявлений у него активной ГИ: врач должен приостановить прием пациентов или, как минимум, предварительно сообщить им о своем состоянии и предложить выбор даты и времени приема; по достижении информированном согласии пациента врач с активной ГИ при сохранении нормального самочувствия может вести прием, строго соблюдая санитарные правила [50].

Заключение

Участие авторов: концепция и дизайн – Попруженко Т.В., сбор материала – Попруженко Т.В., Боровая М. Л., Белая Т. Г. обработка, написание текста – Попруженко Т.В., редактирование – Терехова Т. Н..

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Ballyram R., Wood N. H., Khammissa R. G et al. (2016) Oral diseases associated with human herpes viruses: aetiology, clinical features, diagnosis and management. *SADJ*, vol. 71, no 6, pp. 253-259.
2. Richman D. D., Whitley R. J., Hayden F. G. (2017) *Clinical Virology*, 4th Edition. Washington DC, ASM Press, 1483 p.
3. WHO. Herpes simplex virus. (2020) Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus#hsv1>
4. Shiraki K. Antiviral Drugs Against Alphaherpesvirus (2018) // *Human Herpesviruses, Advances in Experimental Medicine and Biology*, Kawaguchi Y. et al. (eds.), Springer Nature Singapore Pte Ltd, pp. 103-122.
5. Jouanguy E., Béziat V., Mogensen T. H. et al. (2020) Human inborn errors of immunity to herpes viruses. *Curr Opin Immunol*, vol. 62, no 2, pp. 106-122.
6. Whitley R., Baines J. (2018) Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Rev*, vol. 7, no 1726, pp. 1-9.
7. White D. W., Beard R. S., Barton E. S. (2012) Immune Modulation During Latent Herpesvirus Infection. *Immunol Rev*, vol. 245, no 1, pp. 189–208.
8. Yuan L., Wang F., Chen X. et al. (2020) Analysis of Human Herpes Viruses-Activated Infection Spectra in Patients with Various Immunodeficiencies. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, vol. 28, no 1, pp. 314-319.
9. Papruzhenka T. V., Borys S. P. (2020) Pathology of the oral mucosa in children in acute lymphoblastic leukemia in research of Department of Pediatric Dentistry. *Jubilee scientific-practical conference with international participation, dedicated to 60th anniversary of the Faculty of Dentistry of BSMU, Minsk, April 2-3, 2020*, Minsk, BSMU, pp. 434-438.
10. Melnichenko E. M., Bintsarovskaya G. V., Mikhailovskaya V. P. (1992) Combined manifestations of primary herpes infection in children. *Zdravoohranenie Belarusi*, no 11, pp. 24-26.
11. Mikhailovskaya V. P., Papruzhenka T. V., Belaya T. G. (2009) Herpes viruses in the pathology of the maxillofacial region in children. Minsk, BSMU, 75 p.
12. George A. K., Anil S. (2014) Acute herpetic gingivostomatitis associated with herpes simplex virus 2. *J Int Oral Health*, vol. 6, no 3, pp. 99-102.
13. Aggarwal R., Bansal D., Naru J. et al. (2014) HSV-1 as well as HSV-2 is frequent in oral mucosal lesions of children on chemotherapy. *Support Care Cancer*, vol. 22, no 7, pp. 1773-1779.

14. Harmenberg J., Oberg B., Spruance S. (2010) Prevention of ulcerative lesions by episodic treatment of recurrent herpes labialis: A literature review. *Acta Derm Venereol*, vol. 90, no 2, pp. 122-130.
15. Aslanova M., Ali R., Zito P. M. (2020) Herpetic Gingivostomatitis. *StatPearls [Internet]. Treasure Island [FL]*. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252324/>
16. Tang F F., Zhao X.S., Xu L.P. et al. (2017). Risk factors for herpes simplex virus-1/2 viremia and clinical outcomes following unmanipulated haploidentical haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol*, vol. 95, no 10, pp. 20-25
17. Usatine R. P., Tinitigan R. (2010) Nongenital Herpes Simplex Virus. *Am Fam Physician*, vol. 82, no 9, pp. 1075-1082.
18. Melnichenko E.M. (1976) Etiotropic therapy of viral stomatitis. *Stomatologiya*, no 2, pp. 87-81.
19. Goldman R. D. (2016) Acyclovir for herpetic gingivostomatitis in children. *Canadian Family Physician*, vol. 62, no 5, pp. 403-404.
20. Santillanes G, Rose E. (2018) Evaluation and Management of Dehydration in Children. *Emerg Med Clin North Am.*, vol. 36, no 2, pp. 259-273.
21. Huang C. W., Hsieh C. H, Lin M. R. et al. (2020) Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children. *BMC Infect Dis*, vol. 20, no 782, pp. 1-9,
22. Poole C. L., Kimberlin D. W (2018) Annual Review of Virology Antiviral Approaches for the Treatment of Herpes Simplex Virus Infections in Newborn Infants. *Annu Rev Virol*, vol. 5, pp. 407–425.
23. Melnichenko E. M., Belaya T. G., Kolomiets A. G. (1981) Clinical and virological studies for herpetic stomatitis in newborns. *Zdravoohranenie Belarusi*, no 4, pp. 24-25.
24. Arduino P.G., Porter S. R. (2008) Herpes simplex virus type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med*, vol. 37, no 2, pp. 107–121.
25. Xu X., Zhang Y., Li Q. (2019) Characteristics of herpes simplex virus infection and pathogenesis suggest a strategy for vaccine development. *Rev Med Virol*, vol. 29, no 2054, pp. 1-12.
26. Egan K. P., S. Wu, Wigdahl B. et al. (2013) Immunological control of herpes simplex virus infections. *J Neurovirol*, vol. 19, no 4, pp. 328-345.
27. Papruzhenka T. V., Sentjabreva A. Y., Kovalchuk N. V. (2012) On the nature of Bednar's aphtha. *Stomatologia detskogo vozrasta i profilaktika*, vol. 4, no 43, pp. 15-23.
28. Mofenson L. M., Michael B. T., Danner S. P. et al. (2009) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine

Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep*, vol. 4, no 58, pp. 1-11.

29. Leung A. K. C., Barankin B. (2017) Herpes Labialis: An Update. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, vol. 11, no 2, pp. 107-113.

30. Sandherr M., Hentrich M., M. Lilienfeld-Toal, et al. (2015) Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, vol. 94, no 9, pp. 1441-1450.

31. Faqih N. A., Alfaqih M. A., Salami K. et al. (2018) Empirical treatment with parenteral acyclovir in a child with herpes simplex virus hepatitis and acute lymphoblastic leukemia. *IDCases*, vol. 12, no 2, pp. 10-12.

32. Van der Beek M. T., Laheij A. M., Raber-Durlacher J. E. et al. (2012) Viral loads and antiviral resistance of herpesviruses and oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, vol. 47, no 9, pp. 1222-1228.

33. Lerch M., Mainett C., B. Terziroli et al. (2018) Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol*, vol. 54, no 1, pp. 177-184.

34. King D. L., Steinhauer W., García-Godoy F. et al. (1992) Herpetic gingivostomatitis and teething difficulty in infants. *Pediatr Dent*, vol. 14, no 2, pp. 82-85.

35. Strick L., Wald A. (2006) Diagnostics for herpes simplex virus: is PCR the new gold standard? *Mol Diagn Ther*, vol. 10, no 1, pp. 17-28.

36. Nozawa C., Hattori L. Y. Galhardi L. C. F. et. al. (2014) Herpes simplex virus: isolation, cytopathological characterization and antiviral sensitivity. *An Bras Dermatol*, vol. 89, no 3, pp. 448-452.

37. McGill J., Tormey P., Walker C. B. (1981). Comparative trial of acyclovir and adenine arabinoside in the treatment of herpes simplex corneal ulcers. *Br J Ophthalmol*, vol. 65, no 9, pp. 610-613.

38. Sawleshwarkar S., Dwyer D. E. (2015) Antivirals for herpes simplex viruses. *BMJ*, vol. 351, no 3350, pp. 1-5.

39. Piret J., Boivin G. (2011) Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Agents Chemother*, vol. 55, no 2, pp. 459-72.

40. Richard J. Whitley M. D., Prichard M. (2014). A Novel Potential Therapy for HSV. *N Engl J Med*, vol. 370, no 3, pp. 272-274

41. Chono K., Katsumata K., Kontani T. et al. (2010) ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against varicella-zoster virus and herpes simplex virus types 1

and 2. *J Antimicrob Chemother*, vol. 65, no 8, pp. 1733-1741.

42. Kleymann G., Fischer R., Betz U. A. et al. (2002) New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. *Nat Med*, vol. 8, no 4, pp. 392-398.

43. Elion G. B., Furman P. A., Fyfe J. A. et al. (1977) Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 74, no 12, pp. 5716-5720.

44. Gilbert P. B., Excler J. L., Tomaras G. D. et al. (2017) Antibody to HSV gD peptide induced by vaccination does not protect against HSV-2 infection in HSV-2 seronegative women. *PLoS ONE*, vol. 12, e 0176428, pp.1-15.

45. de Suremain N., Armengaud J. B., Arnaud C. et al. (2014) Pain caused by stomatitis in children. *Réalités pédiatriques*, vol. 183, no 1, pp. 16-18.

46. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adults) with infectious and parasitic diseases" (2018). *Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*, 13.12.2018, no 94.

47. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of children with infectious diseases in the provision of medical care in outpatient and inpatient conditions of district, regional and republican health organizations of the Republic of Belarus (2012) *Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*, 24.08.2012, no 961.

48. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of patients (children under 18 years of age) at a therapeutic dental appointment in the provision of medical care on an outpatient basis of district, regional and republican health organizations (2011). *Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*, 26.12. 2011, no. 1245.

49. Clinical protocols for observation of pregnant women, women in labor, parturient women, diagnostics and treatment in obstetrics and gynecology (2012). *Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*, 09.10. 2012, no. 1182.

50. ADA. Principles of Ethics Code & of Professional Conduct (2020). Available at: <https://www.ada.org/ethics>.

Сведения об авторах

Попруженко Татьяна Вадимовна: кафедра стоматологии детского возраста БГМУ, профессор

Терехова Тамара Николаевна: кафедра стоматологии детского возраста БГМУ, профессор

Боровая Марина Леонидовна: кафедра стоматологии детского возраста БГМУ, доцент

Белая Татьяна Григорьевна: кафедра стоматологии детского возраста БГМУ, доцент

Для переписки

Попруженко Татьяна Вадимовна,

200004, г. Минск, ул. Кальварийская, д. 2., кв. 94

+375 29 7 61 55 46

tatsiana.papruzhenka@gmail.com