

**Клиническая характеристика,
диагностика и лечение
герпесвирусных инфекций у
ВИЧ-инфицированных больных**

Герпесвирусы человека

- Вирус простого герпеса человека 1 типа (ВПГ-1)
(1912)
- Вирус простого герпеса человека 2 типа (ВПГ-2)
- Вирус варицелла зостер (ВВЗ)
- Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) (1964)
- Цитомегаловирус (ЦМВ) (1956)
- Вирус герпеса человека 6 типа (ВПГ-6) (1986)
- Вирус герпеса человека 7 типа (ВПГ-7) (1990)
- Вирус герпеса человека 8 типа (ВПГ-8) (1994)

Герпесвирусные инфекций в патологии человека

- По данным ВОЗ, заболевания обусловленные ВПГ занимают 2 место (15.8%) после гриппа (35.8%) как причина смерти от вирусных инфекций.
- Герпетические нейроинфекции - не менее 3000 человек ежегодно (летальность 20%, частота инвалидизации 50%)
- Офтальмогерпес - 250 000 – 300 000 чел. (возможно развитие помутнения роговицы и вторичной глаукомы)
- Генитальный герпес – около 800 000 чел. (неонатальная инфекция – до 30% спонтанных аборт на ранних сроках беременности и 50% - на поздних). Инфицирование новорожденного ВПГ - 1 - 2 случая на 5000 родов (0.02 – 0.05%)
- Герпес губ и кожи – 10 000 000 – 12 000 000 чел. ежегодно

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (2001)

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений
Варианты течения:
А Бессимптомная
Б Острая инфекция без вторичных заболеваний
В Острая инфекция с вторичными заболеваниями.
3. Субклиническая (латентная) стадия
4. Стадия вторичных заболеваний
4А. Потеря веса менее 10%; грибковые, **вирусные**, бактериальные **поражения кожи и слизистых; опоясывающий лишай;** повторные фарингиты, синуситы.

Фазы:

Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии)

Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (2001)

4Б. Потеря веса более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; волосистая лейкоплакия; туберкулез легких; **повторные или стойкие вирусные**, бактериальные, грибковые, протозойные **поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши.**

Фазы: *Прогрессирование* (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии)

Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

4В. Кахексия; **генерализованные** бактериальные, **вирусные**, грибковые, протозойные и паразитарные **заболевания**; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких; атипичные микобактериозы; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии.

Фазы: *Прогрессирование* (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии)

Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

5. Терминальная стадия.

Спектр вторичных заболеваний в зависимости от количества CD4-лимфоцитов

Число
CD4-клеток

500-200

Заболевания

Бактериальные пневмонии

Кандидоз полости рта

**Герпетические инфекции
(локальные кожные
поражения)**

Туберкулез легких

Саркома Капоши (локализ.)

Кандидозный эзофагит

Рак шейки матки

Лимфомы

Спектр вторичных заболеваний в зависимости от количества CD4-лимфоцитов (продолжение)

<u>Число CD4-клеток</u>	<u>Заболевания</u>
Менее 200	Пневмоцистная пневмония Диссеминированная герпетическая инфекция Кандидозный эзофагит Внелегочный/генерализованный туберкулез Токсоплазмоз Криптоспоридиоз Криптококкоз
Менее 100	ЦМВИ Герпетические инфекции с поражением ЦНС, внутренних органов Атипичные микобактериозы

ВПГ - 1

- Инфицированность ВПГ-1 населения составляет в Европе 50 - 80%.
Время и частота заражения ВПГ-1 частично зависит от социального положения.
У представительниц неблагоприятных слоев общества к подростковому возрасту зараженность ВПГ-1 достигает 90%.

- Герпес губ и кожи

Поражение кожи и слизистых: h. labialis (90% случаев), h. nozalis и др. локализации (10%), стоматит, гингивостоматит (везикуло-эрозивный или язвенно-некротический)

- Офтальмогерпес

кератит (роговица), кератоиридоциклит (роговица, радужная оболочка, реснитчатое тело), увеит (сосудистая оболочка), ретинит (сетчатка), блефароконъюнктивит (веки, конъюнктива) (редко)

Возможно развитие помутнения роговицы и вторичной глаукомы.

Поражение пищеварительного тракта ВПГ - 1

- **Эзофагит.**

ВПГ-1 как этиологическая причина эзофагита у больных ВИЧ-инфекцией: 3 – 10% случаев

(*C. albicans* (80 - 85% случаев), ЦМВ (10 - 15% случаев),

Клиника: дисфагия, одинофагия.

ЭГДС: четко очерченные мелкие множественные язвы.

Гастрит : ЭГДС: четко очерченные мелкие множественные язвы.

Поражение органов дыхания ВПГ - 1

Prellner T. (1992): При исследовании биоптатов (бронхоскопия) у больных с диагнозом «пневмония», ВПГ-этиология подтверждена у 12% иммунокомпетентных лиц, 3% больных СПИДом, 47% новорожденных, 10% других лиц;

с диагнозом «абсцесс легких» ВПГ-этиология - в 4% случаях, с диагнозом обструктивных поражений верхних или нижних дыхательных путей – в 67% и 13% случаев

AIDS, 2000: Диагностическая бронхоскопия (149 больных ВИЧ-инфекцией, 89 больных с CD4+ < 50 кл/мм³) ВПГ в БАЛЖ – 3 больных (2%).

E. Bagdades et al., AIDS, 1992:

Диагностическая бронхоскопия (164 больных ВИЧ-инфекцией, 47 больных с CD4+ < 50 кл/мм³) ВПГ в БАЛЖ – 3 больных (1.8%).

РНМЦ ПБ СПИД (КИБ №2): Диагностическая бронхоскопия (744 больных ВИЧ-инфекцией, 75% CD4+ < 200 кл/мкл) Шахгильдян В.И. и др, 2007

Из наличие ВПГ в БАЛЖ -15.5%, ББ – 8.5%, БАЛЖ+ББ - 6%.

Из ВПГ+ в БАЛЖ пневмония 3.2% сл. Из ВПГ+ в ББ пневмония 5.9%

ВПГ–энцефалит у больных ВИЧ-инфекцией

- Герпетические нейроинфекции (без ВИЧ) - не менее 3000 человек ежегодно (летальность 20%, частота инвалидизации 50%)

Начало заболевания: гриппоподобное (1 - 5 дней). Острое или подострое.

Разгар заболевания: высокая t тела, головная боль, тошнота, рвота, сонливость; эпилептические приступы (локальные или большие); расстройства психической сферы (изменение поведения, негативизм, галлюцинации, псевдоделириозный синдром, корсаковский психоз); менингеальные знаки; очаговые нарушения, связанные с поражением лобно-височно-теменных долей (расстройства памяти, афазия (сенсорная, моторная), алексия, акалькулия и др.); дефекты ЧМН, парезы, параличи преимущественно спастического характера; нарушения сознания (спутанность, ступор, сопор, кома).

- Частота: 3% среди ВИЧ-инфицированных больных с поражением ЦНС (Славутская О.Б., 2004). Клиническое течение: часто атипично и вариабельно.

Начало заболевания: подострое, реже острое.

Разгар заболевания:

медленная прогрессия неврологической симптоматики (слабость, сонливость), изменение поведения, локальные эпилептические приступы, очаговые нарушения), отсутствие повышения t , длительное течение заболевания.

ВПГ-2 инфекция

- Частота зараженных ВПГ-2 в средних слоях населения европейских стран достигает 10 - 25%. В США доля серопозитивных к ВПГ-2 женщин составляет 31 – 65%.
- Обязательная регистрация генитального герпеса в РФ введена с 1993 г. За период 1994 - 2001 гг. заболеваемость ГГ в России возросла в 2,6 раза (с 7,4 до 19,0 случаев на 100 тыс. населения). Женщины от 18 до 39 лет являются основной группой риска. Заболеваемость ГГ составляет 135,7 случая на 100 тыс. населения данного пола и возраста (http://www.herpesclinic.ru/le4enie_gerpesa/epidem/). Частота генитального герпеса при обследовании закрытой популяции в Москве составила 19,7% (Марченко Л.А., 1997).
- Время и частота заражения ВПГ-2 частично зависит от социального положения.
- У женщин, занимающихся коммерческим сексом, частота определения антител к ВПГ-2 достигает 70 - 80%.
- 95% ВИЧ+ MSM и 40%-60% ВИЧ+ ПИН имеют ВПГ-1 и/или ВПГ-2²
> 60% ВИЧ+ мужчин имеют ВПГ-2.
- Генитальный герпес в большинстве случаев (75%-80%) обусловлен ВПГ-2, но в последние годы значительно возросла роль ВПГ-1 в развитии данной патологии.

Особенности герпесвирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов

- Распространенность герпесвирусной инфекции:

- ✓ 95% ВИЧ+ MSM и 40%-60% ВИЧ+ ПИН имеют ВПГ-1 и/или ВПГ-2²
- ✓ > 60% ВИЧ+ мужчин имеют ВПГ-2.

- Полагают, что генитальный герпес облегчает как передачу (в 5,9 раз), так и инфицирование ВИЧ^{3,4}.
- Рецидив или реактивация ВПГ может стимулировать репликацию ВИЧ (вирусная нагрузка РНК ВИЧ повышается в 3,4 раза)¹

1. Jessica L. Severson, MD; Stephen K. Tying, MD, PhD. Relation Between Herpes Simplex Viruses and Human Immunodeficiency Virus Infections. *Arch Dermatol.* 1999;135:1393-1397

2. Ф.Н. Хашиева, Н.Н. Потекаев, А.В. Кравченко и др. Эпидемиология генитального герпеса у ВИЧ-инфицированных. *Клиническая Дерматология и Венерология*", 2004, №1, Стр. 22-23.

3. Russell DB, Tabrizi SN, Russel JM, Garland SM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in HIV-infected and uninfected homosexual men in a primary care setting. *J Clin Virol.* 2001;22(3):305-13

4. FY Aoki. Management of Genital Herpes in HIV-infected Patients. *HERPES*, 2001, Vol. 8, №2, P. 41-45.

Особенности герпесвирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов

- Выделение ВПГ-2 в 4 раза выше у ВИЧ-инфицированных, чем у неинфицированных¹
- Выделение ВПГ значительно возрастает по мере снижения количества CD4⁺ клеток¹
- У пациентов, имеющих количество CD4⁺ клеток <200 кл/мкл, в 2 раза чаще выделяют ВПГ-2 по сравнению с пациентами, имеющими количество CD4⁺ клеток >500 кл/мкл²
- У 79% ВИЧ+ пациентов выделение вируса простого герпеса не сопровождается клиническими проявлениями¹
- Асимптоматическое выделение ВПГ в перианальной области характерно для больных СПИДом, даже, если у них не было очагов поражения в этой области¹

1. Jessica L. Severson, MD; Stephen K. Tyring, MD, PhD. Relation Between Herpes Simplex Viruses and Human Immunodeficiency Virus Infections. Arch Dermatol. 1999;135:1393-1397

2. B. Romanowski, F.Y. Aokia, A.Y. Martel et.al. Efficacy and safety of famciclovir for treating mucocutaneous herpes simplex infection in HIV-infected individuals. AIDS 2000, 14:1211±1217

Субъективные симптомы (жалобы)

- При локализации высыпаний в области **уретры**
 - ✓ дизурия (зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании);
- При **вагинальной** локализации высыпаний
 - ✓ слизисто-гнойные вагинальные выделения;
- Общие симптомы **интоксикации** (повышение температуры тела, головная боль, тошнота, недомогание, миалгия, нарушения сна).

Объективные симптомы: Манифестная форма ГГ

- Гиперемия + отечность области поражения
 - у мужчин: полового члена, мошонки, лобка, промежности
 - у женщин: малых и больших половых губах, вульвы, клитора, влагалища, шейки матки, лобка, промежности;
- ✓ Увеличение **паховых** лимфатических узлов;
- ✓ Единичные/множественные **везикулезные** элементы с **прозрачным содержимым**, полициклической фестончатой формы, нередко двусторонние, на **гиперемированном** основании, локализующиеся в области поражения;
- ✓ Продолжительность - до 20 дней.

Объективные симптомы Манифестная форма ГГ

- После вскрытия везикулезных элементов образуются поверхностные, покрытые сероватым налетом язвы размером 2 - 4 мм соответственно числу бывших пузырьков или сплошная эрозия с гладким дном и неподрытыми краями, окруженными ярко-красным ободком.

Объективные симптомы Манифестная форма ГГ

- При присоединении **вторичной** инфекции - появление **гнойногo** экссудата.
- По мере эпителизации образуются тонкие отшелушивающиеся корочки, оставляющие *вторичную пигментацию* на месте высыпаний.

Объективные симптомы Геморрагическая форма

- Гиперемия + отечность области поражения+
- Везикулы
(единичные/множественные) с
темно-красным содержимым.

Объективные симптомы

Атипичная форма

- Гиперемия + отечность области поражения;
- ✓ **трещины** (глубокие, рецидивирующие) слизистой наружных половых органов, самостоятельно эпителизирующиеся в течение **4 - 5 дней.**

Объективные симптомы

Абортивная и субклиническая формы

- *Абортивная форма:*
 - ✓ очаг поражения - в виде зудящего пятна/папулы, разрешающихся за 1 - 3 дня;
 - ✓ везикулезные элементы отсутствуют.
- *Субклиническая форма:*
 - ✓ кратковременное появление поверхностных трещинок, сопровождающихся незначительным зудом.

Клинические формы ВПГ-2 - инфекции

- Генитальный герпес

- Локализация поражений:

урогенитальный тракт (уретрит, цистит, цервицит, вагинит, эндометрит)

периаанальные поражения (периаанальных язвы и трещины)

проктит

фарингит (10% при первичной инфекции)

поражение кожи на пальцах рук (6%)

асептический менингит (4%), радикуломиелопатия, миелит

Этиологическая роль в развитии рака шейки матки?

Осложнения генитального герпеса

Продолжение

- Более редкие осложнения (иммунодефицит, неонатальный герпес)
- ✓ **диссеминированная ВПГ-инфекция с локализацией во внутренних органах (некроз печени) и ЦНС и ее осложнения с летальным исходом**
 - Протекает с лейко- и тромбоцитопенией и ДВС-синдромом

Осложнения генитального герпеса

- **Ганглионит и миелит/радикулит**

Продолжение 2

- ✓ ВПГ-инфекция генитальной и аноректальной локализации с развитием **локальных невропатий** (паралич мочевого пузыря, крестцовая невралгия и анестезия), разрешающихся через 1-2 недели (в редких случаях возможен *поперечный миелит*)

- **Многоформная эритема**

- ✓ Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема)

- **Аутоинокуляция**

- ✓ Конъюнктивит
- ✓ Кератит
- ✓ Герпетический панариций

- **Повышенный риск инфицирования другими ИППП, в том числе ВИЧ-инфекции**

- Первичная генитальная ВПГ-2 инфекция может быть причиной абортов на ранних и поздних сроках беременности, преждевременных родов, аномалий развития плода.
- Внутриматочная инфекция с трансплацентарной передачей вируса плоду встречается относительно редко (около 5% случаев).
- В 90% случаев при генитальном герпесе имеется риск интранатального заражения плода при непосредственном его контакте с инфицированным генитальным секретом матери.
- По различным оценкам инфицирование новорожденного ВПГ составляет 1 - 2 случая на 2500 – 5000 родов (0.02 – 0.05%).

Генитальный герпес – угроза репродуктивному здоровью женщин

- **Беременность** сопровождается увеличением числа эпизодов рецидивов ГГ
- Рецидивирующий ГГ – причина **1-2%** всех случаев герпеса новорожденных.
- При диссеминированной форме ГГ во время беременности смертность достигает **50%**.
- **90%** случаев **неонатального герпеса** - результат перинатального инфицирования плода, **5-8%** - врожденные формы, остальные – постнатальные.
- Патогенетический механизм при неонатальном герпесе – контакт с инфицированными секретами гениталий матери
- У **70%** матерей инфекция протекает бессимптомно

Таким образом, выявление генитального герпеса у женщин, планирующих беременность, является серьезным вкладом в укрепление репродуктивного здоровья нации

Генитальный герпес у матерей и неонатальная инфекция (H.Blanchier et al., 1994)

Клиническая ситуация	Распространенность среди матерей с инфицированными новорожденными	Риск неонатального герпеса	Рекомендации
Первичный ГГ во время беременности (за месяц до родов)	Очень редко	++++ 50-70%	Кесарево сечение Ацикловир
Рецидив ГГ (за несколько дней до родов)	+	++ 2 – 5%	Кесарево сечение Ацикловир
Генитальный герпес в анамнезе (мать или партнер)	++	+ 1/1000 (0.1%)	Культуральное исследование к родам. Вагинальное родоразрешение
Отсутствие проявлений генитального герпеса	+++ (70-80%) 2/3 случаев НГ	+ 1/10000 (0.01%)	Никаких действий, кроме профилактики ЗППП

Клинические формы неонатального герпеса

(R. Whitney, 1992)

Клинические формы	Частота выявления (%)	Смертность (%)	
		без лечения	ацикловир в/в
Локальная форма с поражением кожи и слизистых	20 - 45	15 - 18	0
Локальная форма с поражением ЦНС (энцефалиты)	25 - 30	55 - 70 У 60% выживших - осложнения	15
Генерализованная форма	25-50	60 - 90 У 50% выживших - осложнения	20 - 57

Объективные симптомы

Атипичная форма

- Классические формы ГГ диагностировать несложно

ОДНАКО

- Примерно у **60%** больных имеет место рецидивирующее «бессимптомное» течение заболевания в силу атипичности клинических симптомов, и только у **20%** пациентов ГГ протекает действительно бессимптомно.

Рецидивы ГГ. Особенности

- Клинические симптомы менее выражены и короче по продолжительности (до 10 дней), чем при первичном герпесе:
 - ✓ Мелкие везикулы, которые эволюционируют в изъязвления.
 - ✓ Продромальные явления у ~50% пациентов: покалывание, гиперестезия, боль
 - ✓ Общие симптомы встречаются редко.

Объективные симптомы

Атипичная форма

Продолжение

- Атипичная клиническая картина **чаще** встречается при рецидивах ГГ и включает целый ряд неспецифических симптомов¹⁻⁶:
 - ✓ раздражение области вульвы;
 - ✓ локализованная эритема;
 - ✓ слизисто-гнойный цервицит;
 - ✓ геморрагический цистит;
 - ✓ рецидивирующий уретрит;
 - ✓ боль в нижних отделах спины;
 - ✓ вульварные спайки.

1. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK (1983) Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 98:958–972
2. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL et al (1999) A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. *N Engl J Med* 341:1432–1438
3. Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK et al (1992) Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral-isolation procedures. *N Engl J Med* 326:1533–1539
4. Ashley RL, Wald A (1999) Genital herpes: review of the epidemic and potential use of type-specific serology. *Clin Microbiol Rev* 12:1–8
5. Markos AR (2004) Successful management of vulvar adhesions with potent topical corticosteroids: a case report. *J Reprod Med* 49:398–400

Лабораторные исследования

- В типичных случаях диагноз устанавливается на основании клинических проявлений.
- Лабораторные методы исследования используются для
 1. уточнения этиологии заболевания (при атипичных формах инфекции);
 2. дифференциальной диагностики.

Диагностика герпесвирусных инфекций

Клинические формы заболевания, требующие лабораторного подтверждения диагноза

- Обширные кожные поражения (до 10% случаев при подозрении на ГЗ выявляют в содержимом везикул не ВВЗ, а ВПГ)
- Поражение ЦНС (энцефалит, миелит)
- Висцеральные поражения (бронхит, пневмония, эзофагит, гастрит, гепатит)
- Глазная патология (увеит, кератит, ретинит)
- Активная инфекция у беременной женщины (матери 60 - 80% младенцев с неонатальной ВПГ-инфекцией не имеют клинических проявлений генитального герпеса)
- Врожденная инфекция

Лабораторные исследования

- Исследованию подвергается
 - ✓ содержимое везикул,
 - ✓ смывы с тканей и органов,
 - ✓ мазки-отпечатки,
 - ✓ соскобы,
 - ✓ биологические жидкости и секреты организма (слизь, моча, секрет предстательной железы, пробы крови?).

Лабораторные исследования

Методы

- Молекулярно-генетические методы
 - ✓ полимеразная цепная реакция (ПЦР);
 - ✓ ДНК-гибридизация;
- Иммунологические методы
 - ✓ реакция иммунофлуоресценции прямая (ПИФ) и непрямая (РНИФ)
 - ✓ метод иммуноферментного анализа (ИФА)
- Вирусологические методы
 - ✓ обнаружение и идентификация ВПГ

Клинические причины для лабораторной диагностики генитального герпеса

- У информированных пациентов снижается риск передачи
 - ✓ Инфицированные лица могут информировать партнеров
 - ✓ Инфицированные лица могут воздерживаться от секса во время обострений
 - ✓ Инфицированные лица могут получать супрессивную терапию,
 - которая снижает вероятность рецидива, вирусовыделения и передачи
- Подтверждение диагноза – залог правильного ведения пациентов

Значение наличия ДНК ВПГ в генитальном тракте у беременных женщин

- При первичной инфекции концентрация вируса в вагинальном секрете в 1000 раз больше, чем при рецидиве заболевания.
- Бессимптомное выделение ВПГ в 10 раз чаще при острой инфекции, чем при рецидивирующей.
- У лиц с рецидивами ГГ в анамнезе бессимптомное выделение ВПГ-2 имеет место в 1%.
- Беременность не увеличивает частоту бессимптомного выделения (1%).

Ретроспективное исследование 6904 женщин: 14 (0.2%) при родах ВПГ в вагинальном секрете, 1 новорожденный был инфицирован (0.014).

Значение наличия ДНК ВПГ в генитальном тракте у беременных женщин

Бессимптомное выделение – важный путь передачи ВПГ в родах.

- **Скрининг с 32 (36) недели беременности.**
Если на протяжении 7 (21) дня до даты родов имеют место высыпания или выделение вируса в среду, то рекомендуется кесарево сечение.
- *Американская Академия педиатрии:* у женщин, имеющих в анамнезе ГГ, в течение последних недель беременности - исследование проб на АГ или ДНК ВПГ.
При высыпаниях или выделение вируса в среду в течение 7 дней до родов, то кесарево сечение.
- Скрининг с 34 - 36 не способен выявить риск неонатального герпеса у 15% младенцев, рождающихся с 28 по 32 неделю.

Терапия ВПГ-инфекции

Как в России лечат герпетическую инфекцию?

- *Препараты интерферона*
 - ✓ виферон, реалдирон, лейкоинферон
- *Препараты цитокинов*
 - ✓ суперлимф
- *Индукторы интерферона*
 - ✓ неовир, циклоферон, ликопид, полиоксидоний, миелопид, ларифан, ридостин, полудан, амиксин
- *Вакцинотерапия* (вне рецидива) – вакцина герпетическая культуральная инактивированная сухая
- *Топическая терапия*
- **Этиотропная терапия** (нуклеозидные аналоги – ингибиторы вирусной ДНК-полимеразы)

Иммуномодуляторы, препараты интерферонового ряда и лечение герпесвирусных инфекций

- Иммуномодуляторы естественного происхождения (ларифан, ридостин и др.) химически не охарактеризованы полностью или частично.
- Биохимический механизм воздействия на иммунную систему практически не известен или изучен поверхностно (полудан, ридостин, алпизарин и др.).
- Не определены оптимальные показания назначения препаратов, продолжительности их использования.
- Не ясны клинико-лабораторные критерии эффективности иммунокорректирующей терапии.
- Препараты назначаются в клинической практике в универсальных дозах и без предварительного изучения количества и функции клеток иммунной системы.

- У лиц с рецидивирующими герпесвирусными инфекциями нарушен спектр интерферонов (физиологическая пропорция между α- и γ-интерферонами). Уровень сывороточного интерферона перманентно повышен и на 80% представлен α-интерферонами.

Промышленно изготавливаются лишь α-интерфероны. Управляемый эффект от дальнейшей стимуляции интерферогенеза сомнителен.

- Исследований, доказывающих согласно всем международным правилам эффективность данных препаратов, ни в России, ни за рубежом не проводилось.

В зарубежной практике данные препараты не применяются.

Валацикловир - современная форма ацикловира

- Валацикловир - современная форма ацикловира с биодоступностью в 4-5 раза выше, чем у ацикловира
- Таблетки Валтрекс обеспечивают почти такую же высокую и стабильную концентрацию ацикловира в крови, как и инъекционный ацикловир
- Прием пищи не нарушает всасывание препарата
 - ✓ Кишечная абсорбция Валтрекса - 63% (стабильная)
 - ✓ Кишечная абсорбция ацикловира - 10-20% (вариабельна, зависит от приема пищи)
- ВАЛТРЕКС максимально повышает противовирусную активность ацикловира

Общие замечания по фармакотерапии

- Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания.
- Применение ациклических нуклеозидов
 - ✓ сокращает длительность эпизода и
 - ✓ уменьшает остроту симптомов.
- Однако лечение
 - ✓ не приводит к эрадикации вируса и
 - ✓ не всегда влияет на частоту и тяжесть развития рецидивов в последующем.

Лечение ВПГ - инфекции

Лечение первичной инфекции (поражение кожи и слизистых, генитальный герпес)

- Легкая и средняя степень тяжести
- Валацикловир 1 г 2 р/д внутрь
Ацикловир 400 мг 3 р/д внутрь (250 мг 5 р/д)
Фамцикловир 500 мг 2 - 3 р/д внутрь (250 мг 3 р/д)
длительность лечения не менее 5 - 14 дней (10 дн.)
- Местно (кожа и слизистые): 5% крем ацикловира («Зовиракс») 5 р/д (через 1 час) в течение 5-10 дней
- Пароректальный герпес: Валацикловир 1 г 3 р/д внутрь, Фамцикловир 500 мг 3 р/д внутрь, ацикловир 400 мг 5 р/д в течение 10 дней

Лечение ВПГ - инфекции

Лечение первичной инфекции

(поражение кожи и слизистых, генитальный герпес)

- **Тяжелая степень тяжести**

Ацикловир 5 - 10 мг/кг/ в/в кап. каждые 8 час. не менее 7 - 10 дн.

(Ацикловир 800 мг 5 р/д per os?)

Или

Ацикловир 5 - 10 мг/кг/ в/в кап. каждые 8 час. до начала регресса поражений, далее ацикловир внутрь 400 мг 3 – 5 р/д или валацикловир 1 г 2 р/д, или фамцикловир 500 мг 2 р/д до полного излечения поражений,

или

Фоскарнет 60 мг/кг в/в каждые 12 часов 21 день (не зарегистрирован)

Лечение рецидивов герпетической инфекции

Валацикловир 1 г 1 р/д внутрь (ВИЧ+ 1г 2р/д)
(500 мг 2 р/д)

Фамцикловир 250 мг 2 р/д внутрь (500 мг 2 р/д)
(125 мг 3 р/д)

Ацикловир 400 мг 3 р/д внутрь
(250 мг 5 р/д)

Длительность терапии от 5 до 10 дней.

Профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового партнера

- Валацикловир 500 мг 1 раз в сутки в течение 12 месяцев при регулярных половых контактах;
- ✓ при нерегулярных половых контактах прием препарата необходимо **начинать за 3 дня до предполагаемого полового контакта.**

Профилактика рецидивов герпетической инфекции

Проводится, если у пациента наблюдают 6 и более эпизодов ВПГ-инфекции в течение одного года.

Валацикловир 0,5 г 1 – 2 р/д внутрь

Фамцикловир 250 – 500 мг 2 р/д внутрь

Ацикловир 400 мг 2 р/д внутрь,

Длительность терапии 6 – 12 месяцев.

Ведение половых партнеров

- Половых партнеров пациентов, имеющих генитальный герпес, **обследуют и при выявлении у них клинических проявлений герпетической инфекции проводят лечение.**
- Партнеров **информируют** о возможности инфицирования ВПГ при субклиническом течении инфекции.

Ведение половых партнеров

- Пациентам рекомендуют
 - ✓ воздержание от половых контактов до исчезновения клинических проявлений и
 - ✓ обязательное использование средств индивидуальной контрацепции (презервативов) при всех формах половых контактов.

Генитальный герпес и беременность

- У беременных
 - рекомендован прием только ацикловира
 -
 - Валацикловир НЕ используется

Генитальный герпес и беременность

- Беременным
 - с высокой частотой рецидивов (**более 6 раз в год**) и
 - тем, у кого в I или во II триместре возник первичный клинический эпизод,
- ✓ рекомендован прием ацикловира 200 мг внутрь 5 раз в сутки/ 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5-10 дней в последние 4 нед. беременности.
- Такая тактика снижает риск
 - ✓ возникновения рецидива заболевания и
 - ✓ кесарева сечения

Генитальный герпес и беременность

- Кесарево сечение в качестве профилактики неонатального герпеса необходимо планировать всем беременным, у которых первичный эпизод возник после **34-й недели** беременности.
 - ✓ В этом случае существует значительный риск вирусывыделения во время родов.
- Если родоразрешение через естественные родовые пути неизбежно, необходимо проводить лечение у матери и ребенка
- Лечение неонатального герпеса
 - ✓ Ацикловир **20** мг/кг массы тела внутривенно **3** раза в сутки в течение **10-21** дней .

Профилактика

- **исключение случайных половых контактов;**
- **ввиду особой опасности заражения ВПГ во время беременности в течение всего ее срока обязательное использование барьерных методов контрацепции при всех видах сексуальных отношений;**

Терапевтическая тактика ведения беременных женщин с генитальным герпесом

- При развитии первичного генитального герпеса менее чем 4 – 6 недель до родов или рецидива заболевания за несколько дней до родов назначают ацикловир (или его аналоги?) внутрь или внутривенно (при тяжелом течении заболевания), проводят кесарево сечение;
- При наличии генитального герпеса в анамнезе у матери или партнера рекомендуется исследование соскобов из цервикального канала на наличие ДНК ВПГ к родам. При положительном результате - назначение ацикловира и его аналогов и, возможно, кесарево сечение.
- При отсутствии проявлений генитального герпеса в анамнезе никакие действия не предпринимаются, кроме профилактики, внимание сосредотачивается на наблюдении за состоянием младенца.
- Наличие у беременной женщины к началу родовой деятельности герпетических поражений - показание для кесарева сечения

Лечение герпетического кератита

Поверхностная форма

Местно: 3% мазь ацикловира 2 р/д с интервалом 12 часов в сочетании с офтальмофероном (глазные капли) по 1-2 кап 4 р/д. Назначение полудана: капли (развести до 5 мл) по 1-2 кап. 5 – 6 р/д

Глубокая форма

Местно: Трифлуридин по 1 кап каждые 2 часа до 9 р/сут не более 21 дня

или 3% мазь ацикловира 2 – 5 р/д

Внутрь: Валацикловир 1 г 2 р/д

Фамцикловир 500 мг 3 р/д внутрь

Ацикловир 400 мг 3 р/д внутрь,

Длительность терапии 14 - 21 день.

Назначение полудана: инъекции с новокаином по 1 мл парабульбарно или под конъюнктиву ч/д или ежедневно.

ВПГ-инфекция с поражением внутренних органов

- **Лечение пневмонии, эзофагита, гепатита**

Ацикловир 10 мг/кг/ в/в кап. каждые 8 часов 14 - 21 день

или

Ацикловир 5 - 10 мг/кг/ в/в кап. каждые 8 час. не менее 2 - 7 дней или до момента клинического улучшения, далее переход на терапию валацикловиром (1 г 2 р/д). Общая длительность терапии не менее 10 дн.

или

Фоскарнет 60 мг/кг в/в каждые 12 часов 21 день (не зарегистрирован)

- **Лечение энцефалита**

Ацикловир 10 - 15 мг/кг/ в/в кап. каждые 8 часов 14 – 21 день

или

Фоскарнет 60 мг/кг в/в каждые 12 часов 21 день (не зарегистрирован)

- Лечение младенцев с манифестной ВПГ-инфекцией следует проводить ацикловиром на протяжении не менее 10 дней (14 – 21 день) в дозе 10 - 15 мг/кг, вводимой через каждые 8 часов.
- При поражении ЦНС возможно применение ацикловира в высокой дозе (60 мг/кг/сут в/в) в течение 21 дня (Kimberlin, 2001).
- При подозрении на наличие у ребенка неонатального герпеса этиотропная терапия назначается незамедлительно.

ВВЗ (HERPES ZOSTER)

- Опоясывающий герпес 350 000 – 800 000 (до 1 млн) случаев в год. ГЗ – 10 - 20% населения.
- В США: Частота *Herpes zoster*
 - ✓ 2-3 случая на 1 000 населения в год (примерно 750 000 случаев ежегодно)¹
 - ✓ В целом, примерно у 10-20 % американцев развивается 1 и более случаев *Herpes zoster*.
- Рецидивирующий ГЗ – в 4 - 5% случаев. Чаще (30% случаев) после 65 лет. 1% лиц старше 80 лет страдает ГЗ
 - ✓ Частота у лиц с иммунодефицитом или пожилых намного выше (около 50 %).
- ГЗ: 5 – 10% больных ВИЧ-инфекцией
15 – 30% - больных лимфогранулематозом
7 – 9% - больные неходжинскими лимфомами,
1 – 3% - больные опухолями солидных органов.

ГЗ у больных ВИЧ+ в 8 раз чаще, чем в популяции людей 20-50 возраста.

ГЗ – предвестник перехода ВИЧ-инфекции в стадию вторичных заболеваний

¹<http://www.emedicine.com/derm/topic180.htm>

Опоясывающий лишай: естественное течение

Продрома

Часто за 2-3 дня до появления сыпи развивается **острый неврит**

Сыпь (кожные проявления)

<i>Стадия сыпи</i>	<i>Длительность (дни)</i>
• Прекращение образования новых пузырьков	3–5
• Образование пустул	4–6
• Образование корок	7–10
• Полное заживление	14–28

Боль

Любая боль, или зостер-ассоциированная боль (ЗАБ):

Острая боль

Постгерпетическая невралгия

Особенности клиники опоясывающего лишая на фоне ВИЧ-инфекции

- У 64,6% больных ВИЧ и опоясывающим герпесом поражение кожи протекает с образованием пузырей.
- Рецидивы опоясывающего герпеса наблюдаются у 7,3% больных (при наличии стадии СПИДа в течение 2 лет - 23%, 4 лет – 46%).
- у половины из них высыпания располагаются в иных зонах, чем при первой атаке.
- Выраженность клинических проявлений и характер течения опоясывающего герпеса на фоне ВИЧ-инфекции зависит от снижения числа CD4⁺.



ВВЗ (HERPES ZOSTER)

- **Клинические формы инфекции**

Типичная.

Абортивная (сгруппированные папулы на эритематозных пятнах)

Булезная (крупные пузыри).

Геморрагическая

(геморрагический характер содержимого пузырьков).

Гангренозная

(струп на месте пузырьков, последующее изъязвление).

Генерализованная (высыпания на разных участках тела).

Опоясывающий герпес ушной раковины

(herpes zoster aticus). Неврит слухового, лицевого, тройничного нервов.

Отит

HERPES ZOSTER

у ВИЧ-инфицированных больных

У больных ВИЧ-инфекцией более тяжелое течение ГЗ (интенсивные высыпания в районе дерматома, обширные и более глубокие поражения кожи).

Диссеминация процесса у 6 – 26% больных.

Подсыпания в течение 8 - 10 (до 18) дней

(N: 3 – 4 дня).

(80 – 90% случаев локальные, чаще острые боли

(N: 50-60%).

В 5 – 15% случаев – поражение двигательных нервов.

ВВЗ и ВПГ являются наиболее частой причиной паралича Белла (идиопатический паралич лицевого нерва)

ВВЗ-инфекция у беременных женщин

- **Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы (ВВЗ), во время беременности, редка (только 5 – 10% всех женщин детородного возраста не имеют антител к ВВЗ).**
- **Острая ВВЗ-инфекция (ВО) среди беременных: 1 – 5 случаев на 10 000 человек.**
- **Рецидив ВВЗ-инфекции (ГЗ): 0.5 на 10 000 человек. Исход ГЗ у беременных сходен с таковым у других взрослых.**
- **У 10 – 30% взрослых больных ВО развивается пневмония.**
- **У беременных женщин при ВО повышен риск осложнений, особенно пневмонии.**
При развитии пневмонии и выраженных симптомах интоксикации возможны: спонтанный аборт, летальный исход у матери, развитие синдрома врожденной ВО (в случае ВО у матери в течение первых 20 недель беременности).

Врожденная ВВЗ-инфекция

- **Риск развития синдрома врожденной ВО от 1% до 3.5% случаев.**
- **Симптомы врожденной ВО при антенатальном инфицировании:**
 - участки рубцевания кожи с четким распределением в районе дерматома,
 - гипоплазии костей и мышц конечностей, обычно в тех же участках, где имеется рубцевание кожи,
 - неврологические симптомы: микроцефалия (умственная отсталость),
 - дисфункции сфинктеров мочевого пузыря и кишечника,
 - поражение глаз: катаракта, микрофтальмия, хориоретинит
 - пневмония в первые дни жизни
- **Эмбриопатия - в случае ВО у матери в течение первых 20 недель беременности.**

Врожденная ВВЗ-инфекция

- ВО у матери на последнем месяце беременности - возможно рождение ребенка с везикулярными высыпаниями.
- Минимальный инкубационный период для постнатальной ВО составляет 8 дней.
- Возникновении симптомов, связанных с ВВЗ, в первые 7 дней жизни ребенка свидетельствуют об интранатальном инфицировании.
-
- При этом, только в 8 - 10% случаев развивается тяжелая неонатальная ВВЗ-инфекция, главным образом у новорожденных, матери которых заболели ВО за 5 дней до и через 3 дня после родов.
- У новорожденного могут быть геморрагическая кожная сыпь, высокая лихорадка, пневмония. Если у ребенка экзантема появляется в возрасте 5 – 10 дней, то летальность составляет 21%.
Летальный исход при пневмонии достигает 30%.

Диагностика ВВЗ-инфекци

- Дифференциальный диагноз ГЗ с зостриформным простым герпесом, контактным дерматитом,
- Атипичная форма заболевания (отсутствие болей, ограниченная область поражения (крестцовая область), нет везикул, длительный характер, веррукозные узелки («бородавки»).
- Обширные кожные поражения (до 10% случаев при подозрении на ГЗ выявляют в содержимом везикул не ВВЗ, а ВПГ)
- Поражение ЦНС (энцефалит, миелит)
- Висцеральные поражения (бронхит, пневмония, эзофагит, гастрит, гепатит)
- Глазная патология (ретиальный некроз)
- Врожденная инфекция
- ПЦР – наиболее чувствительный и специфический метод диагностики ВВЗ-инфекции.
- Иммуногистохимический метод (3 часа, чувств-ть 90%, специфичность 95%)
- Метод культивирования вируса (1-2 недели). На стадии корочек не применяется.
- В 20% исследование ПЦР содержимого везикул не подтверждают подозрение на ГЗ.

- **Диагностика острой ВВЗ-инфекции у беременных женщин:**
 - оценка клинических симптомов,
 - выявление в крови анти-ВВЗ IgM (методом ИФА) (пик продукции антител наступает через 3 – 5 недель после заражения),
 - нарастание количества анти-ВВЗ IgG антител в крови.
 - при необходимости (атипичные формы) проводится исследование содержимого везикул для обнаружения ДНК ВВЗ.

Лечение инфекции, вызванной вирусом *Varicella Zoster*

- **Первичная инфекция (ветряная оспа)**
Ацикловир 10 мг/кг в/в каждые 8 часов 7 – 10 дней до нормализации t тела, далее валацикловир 1 г 3 р/д или фамцикловир 500 мг 3 р/д внутрь.

- **Опоясывающий лишай (кожная форма инфекции)**

Основные терапевтические режимы:

Валцикловир 1 г 3 р/д

Фамцикловир 500 мг 3 р/д

Альтернативный режим

Ацикловир 800 мг 5 р/д внутрь

Бривудин 125 мг 1 раз в 7 дней (не зарегистрирован в США, РФ)

Длительность терапии 7-10 дней или не менее 5-7 дней от момента последних высыпаний.

- **Поражение органов зрения (кератит в сочетании и иридоциклитом, ретинит, острый ретинальный некроз, неврит зрительного нерва)**

Ацикловир 10 мг/кг в/в каждые 8 часов не менее 14 – 21 дня.

Местно (кератит) 3% мазь глазная ацикловира 5 р/д с интервалом 4 часа.

- **При наличии некрозов сетчатки и количестве CD4- лимфоцитов < 100 кл/мкл лечение проводят ганцикловиром в сочетании с противогерпетическими препаратами. При количестве CD4-лимфоцитов > 100 кл/мкл назначается ацикловир для внутривенного введения.**

Лечение инфекции, вызванной вирусом *Varicella Zoster*

- **Диссеминированное поражение кожи, поражение внутренних органов**

Ацикловир 10 - 15 мг/кг в/в каждые 8 часов не менее 14 – 21 дня

- **Профилактика ВВЗ-инфекции**

Проводится в том случае, если у пациента не имеется указаний в анамнезе на заболевание ВО или опоясывающим лишаем, отсутствуют в крови антитела к ВВЗ, а пациент имел контакт с больным ВО или опоясывающим лишаем.

Профилактику необходимо начать в течение 96 ч после контакта (предпочтительнее в течение 48 ч).

Профилактику проводят специфическим к ВВЗ иммуноглобулином согласно инструкции, по применению данного препарата (5 флаконов (в дозе 6.25 мл).

Барьеры на пути правильного лечения опоясывающего лишая

- **Отсутствие четких начальных симптомов в связи с пестрой картиной продромы**
- **Длительный промежуток между появлением сыпи и визитом к врачу,**
 - в том числе из-за боязни пациентов своей болезни
- **Недостаточное понимание врачом страдания пациентов**
- **Предубеждение о том, что лечение является слишком дорогим или токсичным**

Постгерпетическая невралгия

- В 10-15% случаев после разрешения сыпи опоясывающий герпес осложняется **постгерпетической невралгией**
 - ✓ Боль, развивающаяся после разрешения высыпаний, связанных с опоясывающим герпесом, и длящаяся не менее 3 месяцев
- Невралгия, как правило, появляется у людей старше 45 лет, в 1/3 случаев - старше 60 лет
 - ✓ Реже отмечается постгерпетическая анестезия

Постгерпетическая невралгия

- ПГН развивается примерно у 20% всех пациентов с ОГ в возрасте 50 лет и старше.
- Риск ПГН увеличивается драматически с возрастом:
 - ✓ 30 - 49 лет: 3 - 4 %,
 - ✓ 60 - 69 лет: 21 %,
 - ✓ 70 - 79 лет: 29 %
 - ✓ 80 лет и старше: 34 %

Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. J R Coll Gen Pract. 1975;157:571- 675.

Choo P, Galil, K, Donahue, JG, Walker, AM, Spiegelman, D, Platt, R. Risk factors for postherpetic neuralgia. Arch Intern Med 1997;157:1217-24.

Постгерпетическая невралгия

- Особенно часто (50% больных) наблюдаются осложнения глазного герпеса у в виде **кератоконъюнктивита**,
 - ✓ реже - ирита, хориоретинита, неврита глазного нерва, вторичной глаукомы, а также птоза
- При поражении мандибулярной ветви тройничного нерва появляются высыпания на слизистой оболочке полости рта, миндалин, языка, щек, зубная боль
 - ✓ у 1-2% больных развиваются двигательные параличи

Валтрекс

спасает от изнуряющей боли при опоясывающем лишае

Рр.:

**Валтрекс: 1000 мг 3 раза в
день 7 дней**

**– для каждого пациента с
опоясывающим герпесом***

*При отсутствии противопоказаний

Валацикловир (валтрекс)

- Валтрекс эффективнее снимает боль у больных ГЗ, чем ацикловир, соответственно, лечение менее длительное и более экономически выгодное.
- Для ВИЧ инфицированных Валтрекс обеспечивает более высокую приверженность лечению.(меньше таблеток, реже прием, выше комплаентность).
- Валтрекс не имеет аналогов (более высокая биодоступность)
- В лечебном учреждении необходимо иметь определенный набор аналогов нуклеозидов для эффективного ответа на ГГ и ГЗ у ВИЧ инфицированных пациентов.

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)

- **Инфекционный мононуклеоз**
- **Волосатая лейкоплакия (98% больных имеют АТ к ВИЧ)**
(одно- или двустороннее поражение боковых сторон языка в виде белых складок или выступов. Боли отсутствуют)
- **Неходжкенские лимфомы (3%) (17 - 28%) больных на поздних стадиях ВИЧ инфекции)**

Назофаренгиальная карцинома

Лимфома Беркита (В-клеточная неходжкенская лимфома)

Антиген или ДНК ВЭБ: в 28 – 78% биоптатах ткани опухоли

- **Поражения ЦНС (редко)**
- **Поражение легких?, ЖКТ?**

Лабораторная диагностика ВЭБ-инфекции

Исследуемый материал	Метод	Назначение метода
Кровь Ликвор БАЛЖ	ПЦР	Детекция ДНК ВЭБ (количественный вариант!)
Биоптаты органов	ИФА	Выявление антител Ig M, Ig G к “ранним белкам”, Ig G к “поздним белкам”
	Иммуноблот	Выявление антител Ig M и Ig G к отдельным белкам (VCA 125; VCA 19; VCA 22+p79)
	Световая микроскопия	Выявление атипичных мононуклеаров

Интерпретация результатов по серологическим маркерам ВЭБ-инфекции

Статус инфекции	Anti-VCA-Ig M (к капсидному антигену)	Anti-EA-Ig G (к раннему антигену)	Anti-EBNA-1-Ig G (к ядерному антигену)
Отсутствие	-	-	-
Ранняя первичная инфекция	+	-	-
Острая первичная инфекция	+/-	+	-
Перенесенная инфекция	-	-	+
Реактивация	+	+	+

Диагностика ВЭБ - инфекции

- Выявление в крови ДНК ВЭБ в высокой концентрации (более 10^3 . 10^4 ??).
Факт наличия ДНК ВЭБ в крови при качественном варианте исследования не доказывает этиологическую роль ВЭБ в патологическом процессе.
- Выявление высокой концентрации ДНК ВЭБ в ликворе, БАЛЖ, биоптатах пораженных органов.
Факт наличия ДНК ВЭБ в ликворе, лимфоузлах, БАЛЖ, биоптатах органов при качественном варианте исследования не доказывает этиологическую роль ВЭБ в патологическом процессе. Необходимо определение «вирусной нагрузки»

Лечение ВЭБ - инфекции

- **Волосатая лейкоплакия языка**

Валацикловир 1 г 3 р/д внутрь,

Фамцикловир 500 мг 3 р/д внутрь,

Ацикловир 800 мг per os 5 р/д

Длительность терапии 14 – 21 день;

или (альтернативная терапия)

Ганцикловир (Цимевен) 5 мг/кг в/в 2 р/д каждые 12 часов

Валганцикловир 900 мг 2 р/д внутрь

Длительность терапии 14 – 21 день.

ВГ – 6 типа

- 90-100% детей в возрасте 1–4 года и 30-60% лиц >40 лет имеют АТ к ВГ-6
- Эритема новорожденных и детей (внезапная экзантема) (*Roseola infantum*)
- Синдром хронической усталости
(миалгический энцефаломиелит)
- Инфекционный мононуклеоз
- Пневмония, гепатит, энцефалит, миелит
- Гистиоцитарный некротический лимфаденит
- Лимфопролиферативные заболевания
- Злокачественные лимфомы
(неходжкенская лимфома, В-клеточная лимфома и др.)

ВГ – 6 типа и ВИЧ-инфекция

- *AIDS, 1991*: взаимовлияние ВИЧ и ВГ- 6 при инфицировании клетки (in vitro)
- Иммуносупрессивное действие ВГ – 6
- Возможность инфицирования клеток костного мозга
- Частота реактивации ВГ- 6 инфекции выше у ВИЧ-инфицированных
- Реактивация ВГ- 6 инфекции не приводит к клиническому ухудшению состояния ВИЧ-инфицированного больного
- Наличие активной ВГ – 6 инфекции у ВИЧ-инфицированного ребенка возможно приводит к более быстрой прогрессии основного заболевания в течение первого года жизни
- Описаны случаи пневмонии, энцефалита ВГ- 6 этиологии у больных ВИЧ-инфекцией

ВГ – 7 типа

Изолирован ВГ – 7 в 1990 г. в культуре CD4-клеток ВИЧ-инфицированного больного

Частое (до 85%) присутствие ВГ – 7 в слюне здоровых людей

Клинические формы:

- **Эритема новорожденных**
- **Синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит)**
- **Лихорадочный синдром**
- **Лимфопролиферативные заболевания**

Диагностические клинические критерии синдрома хронической усталости

Большие (обязательные) критерии: постоянная усталость и снижение работоспособности на 50% и более у ранее здоровых людей, наблюдаемые не менее 6 мес. Обязательным условием считают отсутствие заболеваний или других причин, которое могут вызвать такое состояние.

Малые критерии объединены в группы.

1 гр. Симптомы хронического инфекционного процесса: субфебрильная температура тела, хронический фарингит, увеличение лимфатических узлов (шейных, затылочных, подмышечных), мышечные и суставные боли.

2 гр. Психоневрологические проблемы: быстрая физическая утомляемость с последующей продолжительной (более 24 ч) усталостью, подавленность, нарушение сна (гипо- или гиперсомния), чувства равновесия, снижение памяти, раздражительность, снижение интеллекта, трудность концентрации внимания, депрессия. Больные с трудом выполняют обычную работу.

3 гр. Симптомы вегетативно-эндокринной дисфункции: быстрое снижение массы тела, нарушение функции ЖКТ, снижение аппетита, аритмия, дизурия, выраженная слабость.

4 гр. Симптомы аллергии и повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, инсоляции, алкоголю и некоторым другим факторам.

Согласно диагностическим критериям 1994 г. диагноз синдрома хронической усталости считают достоверным, если у больного выявлены 2 обязательных критерия и 4 признака из следующих восьми дополнительных (длительность которых не менее 6 мес.): нарушение памяти или концентрации внимания; фарингит; болезненные шейные лимфоузлы; мышечные боли; полиартралгии; необычная, новая для больного головная боль; неосвежающий сон; недомогание после физического напряжения.

ВГ – 8 типа и ВИЧ-инфекция

ВГ – 8 типа или ВГ, ассоциированный с саркомой Капоши

- M. Howard et al. (AIDS, 1997): 24 ВИЧ-инфицированных больных (СК – 15 человек) и 115 здоровых донора***

Лаб. маркер Группы лиц	ВГ – 8 в сперме %	ВГ – 8 в крови %	ЦМВ в сперме %
Доноры	0	0	3
ВИЧ+ Муж - гом СК+	20	67	80
ВИЧ+ Муж – гом СК-	33	22	89