

The background features abstract, colorful swirls in shades of green, purple, and blue, interspersed with small yellow triangles. The overall aesthetic is clean and modern.

Герпесвирусные инфекции – подходы к диагностике и лечению

Мурзабаева Р.Т.

Герпесвирусные инфекции-

- Группа широко распространенных антропонозных инфекционных болезней, вызываемых вирусами семейства *Herpesviridae*.
- Характеризуются хроническим рецидивирующим течением и пожизненным персистированием возбудителя в организме
- Герпесвирусные инфекции будут определять будущее инфекционной патологии в XXI веке
(докл. Европ. бюро ВОЗ, 1987г.)
- Термин Herpes – греч.слово - ползучий

Актуальность герпесвирусных инфекций

- К 20 году жизни 70-90% людей инфицированы 3-4 клинически значимыми герпесвирусами
- Герпесвирусы, интегрируя в геном клеток человека, пожизненно персистируют в лимфоцитах, эпителиоцитах, в клетках ганглиев центральной и периферической нервной системы;
- Герпесвирусы при длительной персистенции могут вызывать:
 - ✓ пролиферативные болезни (например, ЛГМ, лейкемии, лимфомы);
 - ✓ поражают иммунную систему, способствуя развитию оппортунистических инфекций;
 - ✓ являются ко-фактором развития атеросклероза, кардиопатии, васкулитов.

Клинические варианты герпесвирусной инфекции (1)

- **Острая герпесвирусная инфекция.** Возникает при первичном заражении у 1-20% инфицированных лиц.
- **Рецидивирующая герпесвирусная инфекция**
Клинически выраженное обострение персистирующей инфекции (модель – простой герпес 1 и 2 типа), возникает у 5-40% инфицированных лиц.
- **Персистирующая герпесвирусная инфекция**
Бессимптомная персистенция вируса сопровождается его выделением в окружающую среду.

Варианты герпесвирусной инфекции (2)

- **Латентная герпесвирусная инфекция**

Вирус интегрирован в геном клетки и не выделяется в окружающую среду.

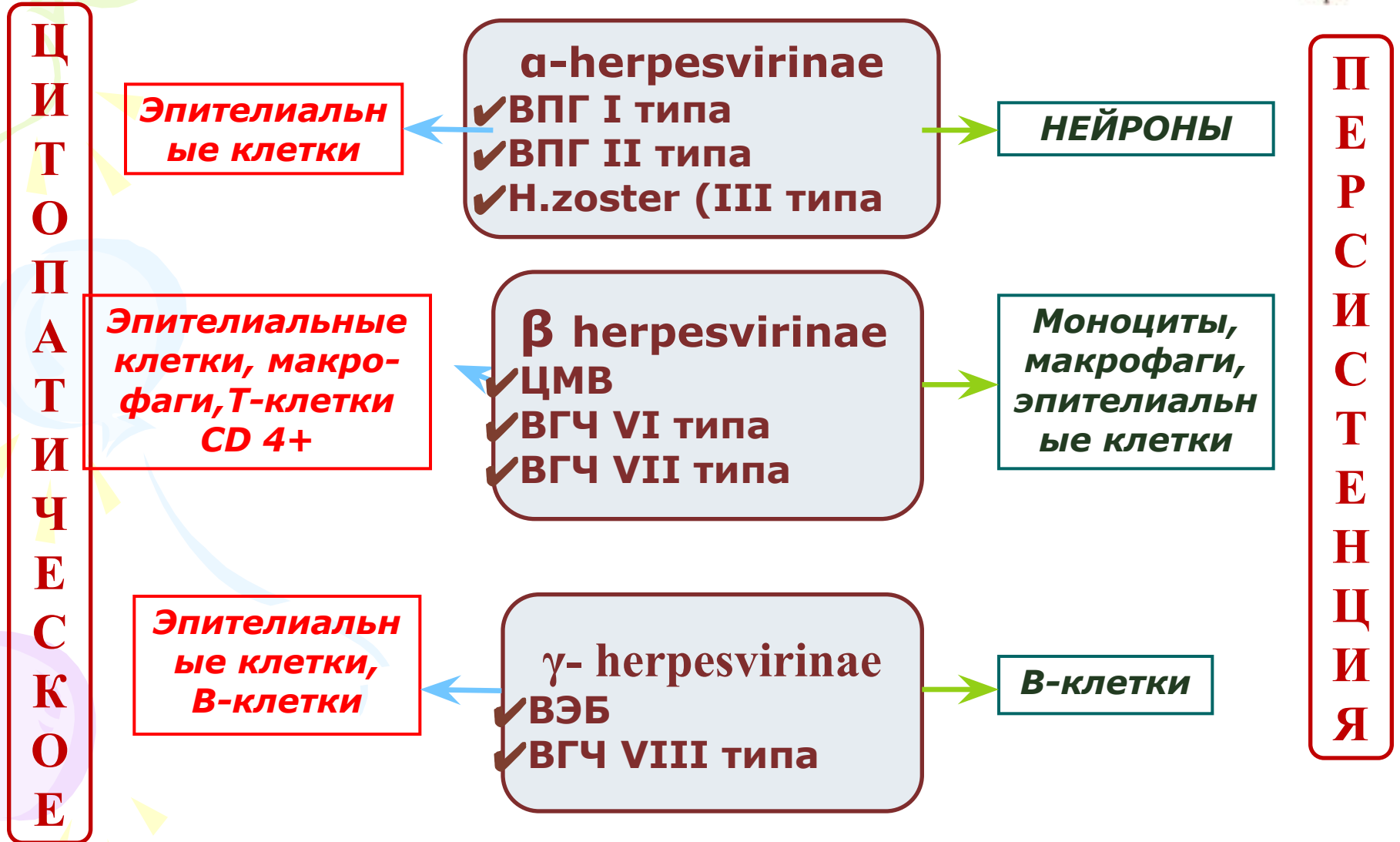
- **Медленные герпесвирусные инфекции**

Характеризуются длительным инкубационным периодом, прогрессирующим течением и неизбежной смертью.

Характеристика подсемейств герпесвирусов

Подсемейство вирусов	Герпесвирусы	Характеристика
Альфа	HSV-1, HSV-2, VZV	Быстрая репликация вируса в различных типах клеток, в латентной форме сохраняются преимущественно в нервных ганглиях
Бета	CMV, HHV-6, HHV-7	Поражают различные виды клеток, которые ↑ в размерах, вызывают иммуносупрессию
Гамма	VEB, HHV-8	Тропны к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам), могут их трансформировать, вызывая лимфомы, саркомы

Тропизм герпесвирусов



Эпидемиология герпесвирусных инфекций

- **Источник** - человек с острой или хронической формой инфекции
- **Пути заражения:**
 - ✓ воздушно-капельный, контактно-бытовой (прямой и через предметы обихода и гигиены);
 - ✓ половой, вертикальный, гемотрансфузионный; трансплантационный.
- **Факторы передачи:** кровь, слюна, содержимое везикул, слеза, сперма, вагинальный секрет, органы, ткани для пересадки, моча, контаминированные медицинские инструменты.
- **Восприимчивость** высокая, 90% населения инфицировано

Причины рецидивов герпесвирусных инфекций (ГИ)

- ГИ клинически проявляются при первичном или вторичном иммунодефиците на фоне:
- Широкого применения антибиотиков с нарушением микробного равновесия;
- Распространения ВИЧ-инфекции;
- Факторов, нарушающих экологическое равновесие;
- Различных ятрогенных вмешательств (лекарственная болезнь, применение цитостатиков, гемотрансфузии);
- Беременность (развивается физиологический иммунодефицит)
- Метаболический синдром (коморбидное заболевание, синдром X) - сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, ожирение)
- Постоянные стрессы, гиподинамия.

Группы риска по манифестным герпесвирусным заболеваниям

- Больные ВИЧ-инфекцией;
- Пациенты после трансплантации органов и тканей;
- Онкологические больные;
- Новорожденные

Мутации генов распознающих рецепторов предрасполагают к развитию тяжелых форм герпесвирусных инфекций

Мутации генов TLR3

Герпесвирусные энцефалиты у молодых взрослых и детей ^{1, 2}

Вариации генов HLA

Развитие опоясывающего лишая³

Вариации генов CTSS, PTX3, CHI3L1, Mx1, CXCL16

**• Рассеянный склероз
• Болезнь Альцгеймера
• Глиома ⁴**

¹ Sironi M, Peri AM, Cagliani R TLR3 Mutations in Adult Patients With Herpes Simplex Virus and Varicella-Zoster Virus Encephalitis. J Infect Dis. 2017 May 1;215(9):1430-1434. doi: 10.1093/infdis/jix166

² Mørk N, Kofod-Olsen E, Sørensen KB Mutations in the TLR3 signaling pathway and beyond in adult patients with herpes simplex encephalitis. Genes Immun.2015 Dec;16(8):552-66

³ Crosslin DR, Carrell DS, Burt A **Genetic variation in the HLA region is associated with susceptibility to herpes zoster.** Genes Immun. 2015Jan-Feb;16(1):1-7

⁴ Shao Q, Lin Z, Wu X **Transcriptome sequencing of neurologic diseases associated genes in HHV-6A infected human astrocyte.** Oncotarget. 2016 Jul 26;7(30):48070-48080.

Острые, рецидивирующие и медленные герпесвирусные заболевания

Тип герпесвируса	Первичные заболевания	Рецидивирующие заболевания и медленные инфекции
<u>Вирус простого герпеса 1 типа</u>	Гингивостоматит, кератоконъюнктивит, патология плода, герпетические энцефалиты	Лабиальный герпес, кератоконъюнктивит, энцефалит, воспаление сосудистой стенки
<u>Вирус простого герпеса 2 типа</u>	Генитальный герпес, неонатальный герпес, диссеминированный герпес	Генитальный герпес, ко-фактор рака шейки матки и предстательной железы, энцефалит
<u>Вирус варицелла зостер (3 типа)</u>	Ветряная оспа, диссеминированная ветрянка	Опоясывающий герпес, постгерпетические невралгии, диссеминированная ветрянка при иммунодефиците
<u>Вирус Эпштейна Барр (4 типа)</u>	Инфекционный мононуклеоз, В-клеточная лимфопролиферация	Реактивация вируса вызывает тяжелые поражения: лимфома Беркита, лимфогранулематоз, назофарингеальная карцинома, лейкоплакия языка, длительная лихорадка, хронический гепатит, неэпидемический паротит

Клиника герпетической инфекции (ВПГ 1 типа)

- Приобретенная первичная ГИ – острое заболевание при первом контакте с ВПГ. Наблюдается у детей в возрасте 1-5 лет, до 1 г. защищают материнские АТ.
- Инкубационный Т 2-14 дней. Заболевание начинается остро, температура до 39-40, симптомы интоксикации. Появляются сгруппированные пузырьки на гиперемизированном фоне, регионарные л/узлы. Поражаются слизистые, кожные покровы, офтальмогерпес, м. развиться энцефалит.
- Герпес новорожденных – инфицирование во время родов, через 4-7 дней или 3-4 недели развивается заболевание.
- Поражаются ЦНС, легкие, печень, селезенка, надпочечники, ДВС-синдром. Поражение кожи лишь в 30-50%, что затрудняет диагностику. Появились устойчивые к ацикловиру штаммы ВПГ



Клиника генитального герпеса

- Генитальный герпес (ГГ) развивается у молодых людей , чаще вызывается ВПГ 2 типа.
- Может быть первичным и рецидивирующим.
- Первичный ГГ отличается более тяжелым и продолжительным течением. Лихорадка, интоксикация. Обильная везикулезная сыпь, эрозии, болезненность , зуд, увеличиваются лимфоузлы.
- Рецидивы возникают в 50-75% случаев, имеют более легкое течение, без общих проявлений. Больше беспокоят местные симптомы, увеличиваются лимфоузлы.

Поражение нервной системы

- Поражение периферической НС в виде ганглионеврита, радикулоневрита, полинейропатии.
- Поражение ЦНС в виде энцефалитов, менингоэнцефалитов. Может развиваться при первичной (30%) и реактивации латентной (70%) герпетической инфекции.
- Острый **некротический** энцефалит протекает с поражением коры и белого вещества в лобных и височных долях – некрозы и кровоизлияния.
- Начинается с высокой лихорадки, головной боли, рвоты, развивается спутанное сознание, м.б. галлюцинации, очаговые симптомы, парезы, параличи, судороги, менингит серозный. В разгар - отек мозга, кома. Летальность 70%.
- Может иметь хроническое течение как медленная нейроинфекция.

Герпетическая инфекция кожных покровов

ВИЧ- инфекция,
герпетическая инфекция



ВПГ-инфекция (афтозный стоматит), гингивит





Рис. 9. Язвенные поражения при простом герпесе

Ветряная оспа - острая вирусная антропонозная инфекция с аспирационным механизмом передачи возбудителя

Инкубационный период: 14–21 дней
Как правило, симптомов нет

Продромальный период: 1–2 дня
лихорадка, недомогание, анорексия,
головная боль, кашель и ангина
Период кожных высыпаний:

везикулярная сыпь: ~16 дней после
контакта, 250–1,500 высыпных
элементов. Пятнисто-папулезно-
везикулезная сыпь на коже и

Период заживления кожных поражений:
начинается с образования корочек

Реконвалесценция




Характер сыпи при ветряной оспе

- **Сыпь** появляется почти одновременно на коже, волосистой части головы и слизистых оболочках. Высыпание происходит в течение 3-4 дней, иногда дольше.
- Первичный элемент сыпи—мелкое **пятно** или папула, которые очень быстро (через несколько часов) превращаются в везикулу.
- Ветряночные пузырьки круглой формы располагаются на неинфильтрированной коже, через 1-3 дня лопаются, подсыхают, начиная с центра, затем превращаются в плотную корочку, после отпадения их рубцов нет
- Ветряночные элементы появляются не все сразу, а с промежутками в 1-2 дня (феномен подсыпания), и на коже одновременно можно видеть элементы высыпаний на разных стадиях развития (пятно, папула, пузырек, корочка) - так называемый **ложный полиморфизм** сыпи







Чаще всего **типичная** ветряная оспа (с характерной сыпью) протекает в **легкой форме**. При этом лихорадка не превышает 38,5, длится не более 1-2 суток, высыпания мелкие, необильные, интоксикация отсутствует.

Среднетяжелая форма болезни - лихорадка до 39,5 в течение 3-4 дней. Сыпь обильная, интоксикация умеренная (вялость, снижение аппетита).

Тяжелая форма болезни встречается чаще у ослабленных детей и взрослых, характеризуется ремиттирующей лихорадкой до 6-8 суток, каждое подсыпание сопровождается подъемом температуры, в анализе крови нейтрофилезом.

Часто отмечается головная боль, возможна рвота.

Сыпь обильная, крупная, метаморфоз ее замедлен.





Полиморфные высыпания с геморрагическим компонентом у больного ветряной оспой

Классификация ветряной оспы

Различают следующие **клинические формы** ветряной оспы:

А. По течению:

- 1) типичные;
- 2) атипичные:
 - а) рудиментарная;
 - б) геморрагическая;
 - в) буллезная;
 - г) гангренозная;
 - д) висцеральная (генерализованная).

Б. По тяжести:

- 1) легкие;
- 2) среднетяжелые;
- 3) тяжелые:
 - а) с выраженной общей интоксикацией;
 - б) с выраженными изменениями на коже.

Осложнения ветряной оспы у взрослых

- Осложнения развиваются в 5-6 % случаев;
- 30% осложнений—неврологические;
- 20% - пневмонии (у взрослых в 25 раз чаще, чем у детей);
- 45% - местные осложнения;
- Летальность у взрослых в 10 раз выше, чем у детей.
- **Диагноз** подтверждается выявлением IgM и IgG в ИФА и нарастанием титра АТ (IgG)в парных сыворотках; обнаружение фрагментов ДНК вируса ветряной оспы в ПЦР.

Специфические осложнения ветряной оспы

- Наиболее серьезными осложнениями являются **поражения нервной системы** различной локализации – энцефалиты, менингоэнцефалиты, оптикомиелиты и миелиты, полирадикулоневриты, серозные менингиты.
- Наиболее характерен **ветряночный энцефалит** на долю которого приходится около 90% неврологических осложнений.
- Частота развития **энцефалита** не зависит от тяжести течения болезни, чаще он регистрируется у детей старше 10 лет и взрослых.
- Осложнения возникают на 5-8 дни болезни с повторного повышения температуры тела. Описаны случаи развития энцефалита во время высыпания и даже до появления сыпи

Ветряночный энцефалит

- Чем раньше начинается энцефалит, тем тяжелее он протекает. Энцефалит манифестирует остро с нарушения сознания, судорог лишь у 15-20% больных
- В остальных случаях **доминирует очаговая** симптоматика, которая нарастает в течение нескольких дней. Наиболее характерны **мозжечковые и вестибулярные нарушения**
- Отмечается атаксия, тремор головы, кистей рук, нистагм, скандированная речь, дискоординация. Возможны пирамидные знаки. Гемипарезы, парезы черепных нервов.
- Редко наблюдается **спинальная** симптоматика, в частности, тазовые расстройства.
- **Менингеальный** синдром выражен слабо или отсутствует. У части больных обнаруживается лимфоцитарный плеоцитоз.
- Течение болезни доброкачественное, т.к. нейроны страдают редко, лишь при развитии энцефалита в ранние сроки. Неблагоприятные отдаленные последствия представляют редкость.

Вакцинация против ветряной оспы

- **Одна доза** вакцины (Варилрикс) назначается детям в возрасте от 12 месяцев и до 13 лет (сероконверсия у 97-100% детей),
- **две дозы** назначаются подросткам **с 13 лет** и взрослым с интервалом между дозами **6–10** недель – такая схема вакцинации обеспечивает оптимальную защиту против ветряной оспы.
- Для **экстренной** профилактики инфекции – вводится не позднее 3-го дня после контакта с источником
- Создана **4-валентная** вакцина против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы.

Опоясывающий герпес (*Varicella-zoster virus*)

- Опоясывающий герпес возникает вследствие **реактивации** латентной VZV- инфекции: риск заболеть в течении жизни в **10–30% случаев**.
- Характерная болезненная сыпь, с локализацией на одной стороне тела, по ходу межреберных нервов и по ветвям тройничного нерва
- **Осложнения в 13–26%** случаев: постгерпетическая **невралгия** (боль в месте сыпи), часто у лиц старше 70 лет, вирус может персистировать больше 1 года.
- При угнетении иммунитета часты поражения нескольких дерматом с развитием диссеминированных форм с поражением кожи, нервной системы (менингит, энцефалит), глаз (кератит, увеит, ретинит), неврит зрительного нерва, легких.



Герпетическая сыпь на животе

Актуальность ВЭБ-инфекции -

- распространенное заболевание: антитела к вирусу обнаруживают у 60% детей первых 2-х лет жизни и у 80-100% взрослых.
- ВЭБ политропен, может длительно находиться в В-лимфоцитах и эпителиоцитах назофарингеальной области и слюнных желез. Он способен инфицировать Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиоциты.
- При попадании большого количества инфекта или при наличии в данный период значимого ослабления иммунной системы у пациента может развиваться ***картина инфекционного мононуклеоза***

Клиника инфекционного мононуклеоза

Лихорадка – 1-2-3 недели, головные боли и слабость;

Затруднение носового дыхания, храп во сне, гнусавость голоса;

Боли в животе, диспепсические явления, легкая иктеричность кожи и склер.

Полилимфаденопатия

Тонзиллит:

язвенно-некротическая или лакунарная ангина;

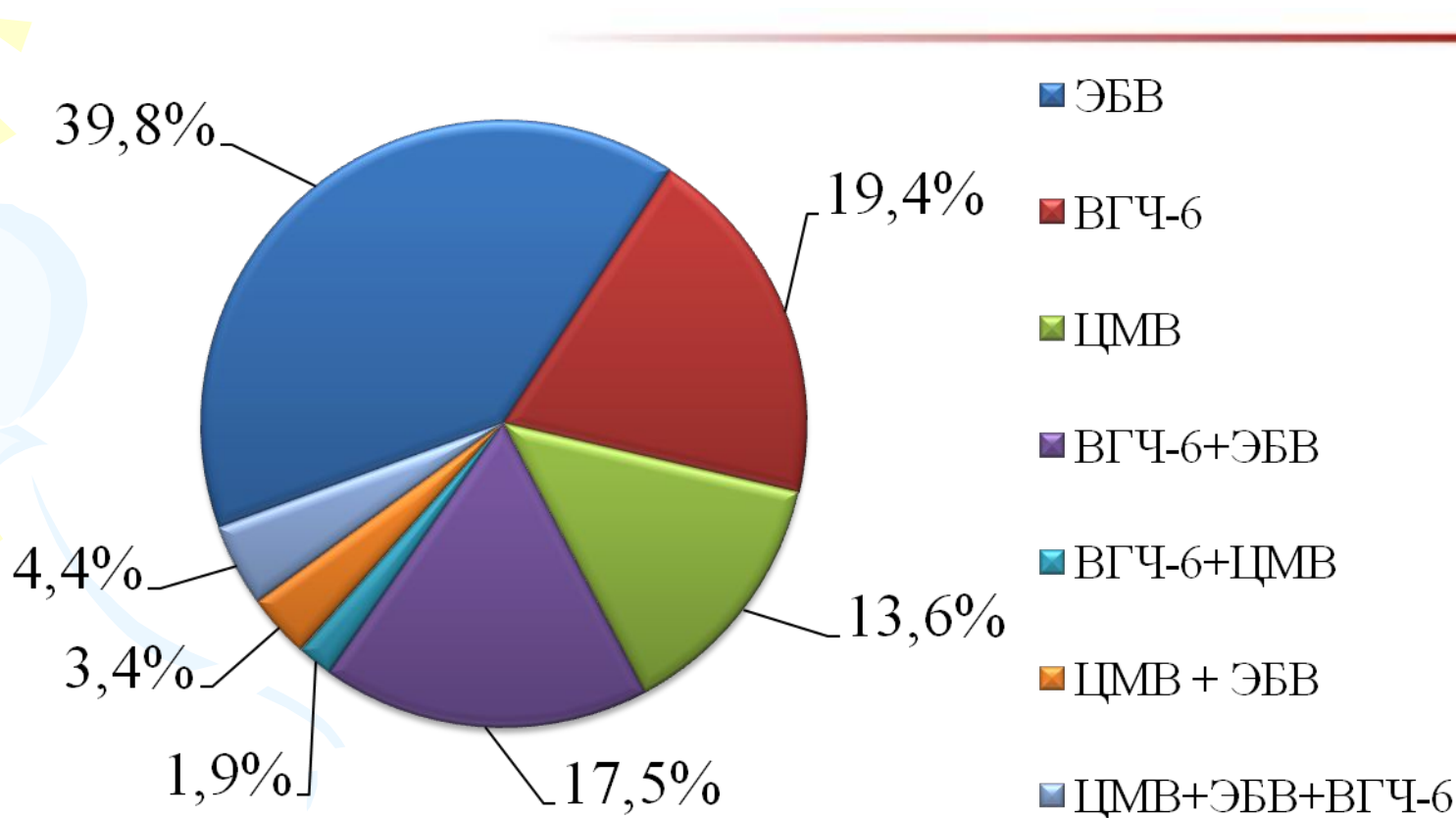
Гепатомегалия, спленомегалия

Аллергическая сыпь: чаще пятнисто-папулезная, особенно после приема ампициллина, амоксиклава.



Лакунарная ангина при инфекционном мононуклеозе

Этиологическая структура инфекционного мононуклеоза у детей (n=206)



Лабораторная диагностика ИМ

Антитела (ИФА)	Интерпретация
<i>анти-VCA IgM</i>	очень ранняя первичная инфекция
<i>анти – EA IgG</i>	ранняя первичная инфекция
<i>анти – EBNA IgG</i>	атипичная первичная инфекция
<i>анти-VCA IgM, анти – EA IgG, анти EBNA IgG</i>	поздняя первичная инфекция
Гемограмма	Лейкоцитоз, атипичные мононуклеары
Биохимический анализ крови	Умеренная гиперферментемия (АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия)

Исходы острой ВЭБ-инфекции

- Клиническое выздоровление;
- Бессимптомное вирусоносительство или персистирующая инфекция (вирус определяется в слюне, лимфоцитах);
- Хроническая рецидивирующая инфекция:
 - ✓ а) хроническая активная ВЭБ-инфекция (хронический ИМ);
 - ✓ б) стертые формы ВЭБ-инфекции: длительный субфебрилитет, рецидивирующие бактериальные, грибковые инфекции;
- Спустя много времени после инфицирования возможно:
 - ✓ развитие онкопроцесса (лимфопролиферация): (лейкоплакия языка, лимфомы, назофарингеальная карцинома, рак полости рта, желудка и кишечника и др.);
 - ✓ развитие аутоиммунного процесса - СКВ, ревматоидный артрит, синдром Шегрена и др.

Хроническая активная ВЭБ-инфекция

- Характерно длительное рецидивирующее течение.
- Отмечаются слабость, боли в мышцах, суставах, высыпания, кашель, затрудненное носовое дыхание, тяжесть в правом подреберье.
- Часто наблюдаются субфебрилитет, увеличение лимфоузлов, гепатоспленомегалия, имеет волнообразный хар-р.
- Частое присоединение вирусных, бактериальных и грибковых инфекций (лабиальный, генитальный герпес, ОРИ).
- Имеются **лабораторные признаки** активности: лимфоцитоз, атипичные мононуклеары, нейтропения, анемия, иммунодефицит (дисиммуноглобулинемия, низкий индекс avidности АТ).

Заболевания, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр, при ВИЧ-инфекции

С вирусом Эпштейна - Барр связывают развитие следующих патологий:

- ❖ ворсистая лейкоплакия языка (в 98% при ВИЧ-инф.) лимфоидный интерстициальный пневмонит (ЛИП),
- ❖ Болезнь Ходжкина (ЛГМ) чаще не связана с В20
- ❖ Неходжкинские лимфомы (лимфома Беркитта, опухоли брюшной полости, носоглоточной области)

Лечение волосатой лейкоплакии языка:

Основной: фамцикловир 500мгх3 р, валацикловир 1г х3 р,

Альтернативный: ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в/с, валганцикловир 900 мгх 2 р в д. Курс 14-21 дн.

Лимфома Беркитта

ОПУХОЛЬ БЕРКИТТА
(ЛИМФОМА АФРИКАНСКАЯ)



- Злокачественная опухоль, характерен агрессивный быстрое метастазирование за пределы лимфатиче
Первичный очаг может локализоваться в костях лицевого скелета, желудке, кишечнике, молочных ж
- Лимфома Беркитта проявляется деформацией лица скелета, лихорадкой, желтухой, диспепсией и неврологическими расстройствами (менингиты, поражение зрительного и лицевого нервов у 2/3 больных).
- Эндемическая форма лимфомы Беркитта составляет 80%, спорадическая – около 20%. Эндемической формой страдают дети в возрасте 4-7 лет, из Южной Африки, Новой Гвинеи.
- Спорадическая форма лимфомы (1%) выявляется в разных странах мира, чаще у мужчин в возрасте около 30 лет.
- Обе формы лимфомы Беркитта нередко возникают на фоне СПИДа, у инфицированных вирусом Эпштейна-Барр. Диагноз выставляют на основании осмотра, данных биопсии и других исследований.
- Лечение – химиотерапия, лучевая терапия, хирургические операции.

Острые, рецидивирующие и медленные герпесвирусные заболевания человека (2)

Тип герпесвируса	Первичные заболевания	Рецидивирующие заболевания и медленные инфекции (8-20%)
<u>Цитомегаловирус (5 типа)</u>	Острая мононуклеозная форма ЦМВИ. Генерализованная ЦМВИ, врожденные аномалии	Цитомегалия у больных после трансплантации органов, ВИЧ-инфекции, патология беременности и плода, васкулиты, дилатацион. кардиопатия
<u>Вирус герпеса человека 6 типа</u>	Внезапная экзантема, энцефалит	Системные болезни после трансплантации, СХУ, лимфомы
<u>Вирус герпеса человека 7 типа</u>	Внезапная экзантема	СХУ, лимфопролиферативные заболевания
<u>Вирус герпеса человека 8 типа</u>	Неизвестны	Саркома Капоши

Роль ЦМВ-инфекции (В25) в патологии человека

- Доля серопозитивных лиц среди взрослых в РФ **73-98%**.
- От 2 до 10% онкогематологических больных выделяют ЦМВ с мочой, м. развиться манифестная форма ЦМВИ.
- Активная ЦМВИ – одна из причин склероза сосудов при аортокоронарном шунтировании и пересадке сердца.
- Предполагается роль ЦМВ в развитии хронических заболеваний легких (фиброзирующего альвеолита), миокардитов, системных васкулитов.
- ЦМВ причастен к развитию синдрома Гийена-Барре и синдрома хронической усталости.
- У 10 – 25% больных после трансплантации почек или печени, 20 - 50% больных после пересадки костного мозга и 50 - 80% реципиентов легких и сердца развивается манифестная ЦМВИ
- ЦМВИ обостряет процессы, приводящие к реакции отторжения трансплантата, значительно повышает риск его гибели.

Эпидемиологические особенности ЦМВИ

- У инфицированного вирус обнаруживается во внутренних органах, крови, ликворе, слюне, моче, влагалищном секрете, сперме, грудном молоке, слезной жидкости.
- Основные механизмы заражения ЦМВ: контактный и воздушно-капельный. Контактный механизм реализуется естественными и искусственными путями.
- Естественные пути передачи возбудителя реализуются чаще (при поцелуях, половым путем, опосредованно – через посуду, зубные щетки, игрушки, контаминированную вирусом). Из-за низкой концентрации вируса в выделениях передачи инфекции происходит при длительном и близком контакте.
- Заражение плода реализуется при трансплацентарной передаче от матери к плоду в течение всей беременности, особенно при первичной ЦМВИ у беременных.

Клинические формы ЦМВИ

I. Врожденная ЦМВИ.

II. Приобретенная ЦМВИ.

1. Острая ЦМВИ:

а) бессимптомная инфекция;

б) моноклеозоподобный синдром (ангина и полилимфаденопатия редко, астения).

2. Латентная ЦМВИ.

3. Активная ЦМВИ:

а) бессимптомная (персистирующая) инфекция;

б) ЦМВ-ассоциированный синдром;

в) манифестная форма (у реципиентов крови, органов-пневмония (сухой кашель у детей, гепатит, ЦНС, миелит, полирадикулопатия, ретинит, миокардит, тромбоцитопения).

Клиническая характеристика острой ЦМВИ

Мононуклеозоподобная форма

- Повышение температуры тела, выраженная утомляемость, недомогание, миалгии, головная боль, спленомегалия, повышение активности аминотрансфераз, относительный лимфоцитоз (более 10% атипичные лимфоциты).
- Ангина и увеличение з/ш, затылочных лимфоузлов – редко.
- Характерен длительный астенический синдром.

Манифестная форма ЦМВИ

- При заражении ЦМВ путем гемотрансфузий через 2–8 недель манифестная форма ЦМВИ: лихорадка, сильная слабость, боли в горле, лимфаденопатия, миалгия, артралгия, сыпь
- Нейтропения, тромбоцитопения. Пневмония, плеврит, гепатит, миокардит, артрит.

Генерализованная ЦМВИ при ВИЧ

- **Продромальный период в первые 1-6 месяцев:**
«немотивированная» длительная волнообразная лихорадка до 39-40⁰С , снижение массы тела, слабость, анорексия, далее диссеминация процесса.
- ЦМВ-энцефаловентрикулит приводит к развитию деменции у больных ВИЧ-инфекцией.
- Цитомегаловирусный ретинит – основная причина полной потери зрения у больных СПИДом.
- ЦМВ эзофагит входит в тройку этиологических причин эзофагита при ВИЧ-инфекции.
- Колит – лихорадка и диарея, боль в животе
- Пневмония интерстициальная
- Сиалоаденит – часто рецидивирующий
- Гингивостоматит - болезненные язвы на слизистой рта, затруднение приема пищи

Степени риска развития ЦМВИ у плода

- Первичная ЦМВИ у беременной возникает в **1-4%** случаев и сопровождается **40-50%** риском внутриутробной инфекции плода на фоне вирусемии при отсутствии защитных антител в организме матери
- Реактивация латентной ЦМВИ возникает у **10-20%** серопозитивных женщин, при этом риск инфицирования плода в иммунном организме матери составляет **0,5 - 2%**.
- Активация инфекции может наступить в любом триместре беременности с одинаковой частотой
- Беременные с первичной инфекцией, реактивацией и реже персистенцией ЦМВ относятся к группе риска по внутриутробной передаче ЦМВИ

Влияние ЦМВИ на течение беременности

- При первичной ЦМВИ частые (30-50%) и тяжелые поражения плода (в 1 триместре выкидыши, в последнем – врожденная генерализованная ЦМВИ)
- При реактивации ЦМВИ во время беременности (6-20% женщин) частота вертикальной передачи вируса значительно ниже (0,2-2%). Заболевание у детей чаще протекает в латентной форме, без клинических проявлений и отдаленные последствия регистрируются редко, но выявляется корреляция с неразвивающейся беременностью
- При персистирующей форме ЦМВИ, как правило, не происходит внутриутробного инфицирования, однако отмечается привычное невынашивание беременности (возможно поражается плацента)

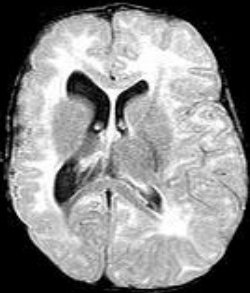
Первичная ЦМВИ у беременной

- Наибольший риск инфицирования плода цитомегаловирусом (ЦМВ) и развитие тяжелых форм заболевания отмечается в тех случаях, когда беременная переносит первичную ЦМВИ.
- Частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности не превышает 1%.
- Внутриутробное инфицирование плода ЦМВ у женщин с первичной ЦМВИ достигает 40-50%.
- При этом у 5-18% инфицированных детей развивается манифестная форма заболевания с тяжелым течением.
- Трансплацентарное инфицирование в 1 триместре приводит к порокам развития ЦНС, сердца, хориоретинитам.
- Инфицирование на более поздних сроках может приводить к развитию прогрессирующей желтухи, геморрагическому синдрому, гепатоспленомегалии, пневмонии.
- В дальнейшем у этих детей велика вероятность (90%) развития нарушений слуха, эпилепсии, задержки умственного и психомоторного развития, атрофии зрительного нерва, различных нарушений речи.

Первичная ЦМВИ в поздние сроки беременности

- При заражении в поздние сроки беременности пороки развития не формируются.
- О пренатальном инфицировании свидетельствует выявление симптомов заболевания с первых дней жизни ребенка.
- Наиболее типичным симптомокомплексом врожденной ЦМВИ являются низкая масса тела при рождении (часто недоношенность), гепатоспленомегалия, желтуха, геморрагическая сыпь, интерстициальный нефрит, тромбоцитопения, анемия).
- Желтуха при врожденной ЦМВИ может быть обусловлена поражением печени (врожденные гепатиты и циррозы), атрезией желчных путей, а также повышенным гемолизом эритроцитов.
- Могут поражаться и другие органы и системы: легкие (интерстициальная пневмония), ЦНС (гидроцефалия, менингоэнцефалит), желудочно-кишечный тракт (энтерит, колит, поликистоз поджелудочной железы), почки (нефрит), сердце (миокардит).

Основные симптомы врожденной цитомегалии



На МРТ грудного ребенка с врожденной ЦМВИ, одностороннее корковое недоразвитие.



Перивентрикулярная лейкомаляция. МРТ головного мозга



Цитомегаловирусный хориоретинит

- Петехии, тромбоцитопения (от 54 до 76%)
- Желтуха при рождении (от 38 до 67%)
- Гепатоспленомегалия (от 39 до 60%)
- Малые размеры для своего гестационного возраста (от 39 до 50 %)
- Микроцефалия (от 36 до 53%)
- Нейросенсорная тугоухость (SNHL, в 34%)
- Вялость и/или гипотония (27%)
- внутричерепные кальцификаты, вентрикуломегалия (от 10 до 53%)
- Хориоретинит (от 11 до 14%)
- Судороги (от 4 до 11%)
- Гемолитическая анемия (11%)
- Пневмония (8%)

Особенности врожденной ЦМВИ при реактивации ЦМВИ у матери

- При вторичной ЦМВИ у матери внутриутробное инфицирование плода характеризуется обычно бессимптомным течением. Факторы специфического иммунитета матери обеспечивают защиту плода от инфицирования и развития тяжелых форм болезни. В результате риск внутриутробного инфицирования ЦМВ не превышает 2%.
- Однако у **5-17%** детей выявляется **хроническая форма ЦМВИ** с развитием в дальнейшем различных нарушений (сенсорная глухота, задержка психического развития, малая мозговая дисфункция)
- Характер поражения определяется состоянием ребенка (зрелость, доношенность, характер вскармливания, сопутствующие заболевания)
- У ослабленных детей уже на **3-5 неделе** может развиваться интерстициальная пневмония, желтуха, гепатоспленомегалия, анемия

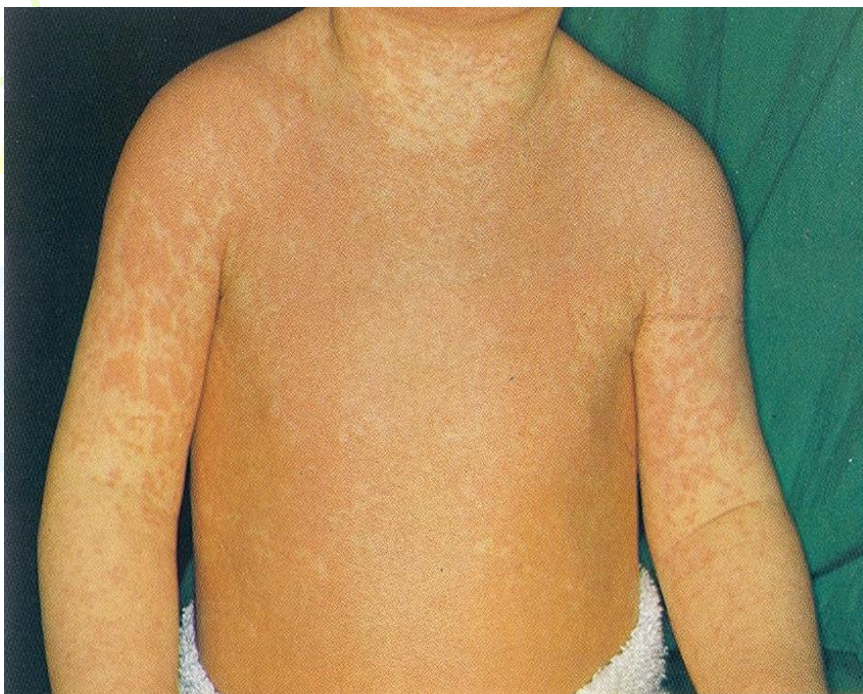
Герпесвирусная инфекция, вызванная ВГЧ - 6

- ВГЧ-6 выделен в 1986 г. из В-лимфоцитов периферической крови больных неходжкинской лимфомой.
- Относится к подсемейству β -герпесвирусов, генетический родственник ЦМВ, политропен: лимфоциты, моноциты, макрофаги, клетки почек, слюнных желез, мозга.
- Восприимчивость всеобщая.
- Клиника: внезапная экзантема у новорожденных, лихорадка новорожденных с судорожным синдромом, СХУ, моноклеозоподобный синдром, при иммунодефиците – пневмония, гепатит, поражения ЦНС, **рецидивы** лихорадки, кофактор оральной и цервикальной карцином.
- Диагностика : ДНК вируса в крови, ликворе, слюне, IgM и IgG к АГ вируса

Классификация клинических форм инфекции ВГЧ - 6

Стадия инфекции	Заболевание или симптом, достоверно связанный с ВГЧ-6	Заболевание или симптом, вероятно связанный с ВГЧ-6
Первичная инфекция (врожденная)		Патология родов и раннего неонатального периода Пороки развития ЦНС.
Первичная инфекция (приобретена)	<p>Внезапная экзантема Лихорадка, судороги Поражение ЖКТ и дыхат. путей Тромбоцитопения, моноклеозоподобный синдром Гепатит, гастроэнтерит, колит Менингоэнцефалит, энцефалит</p>	Гемофагоцитарный синдром Височная эпилепсия
Реактивация (и, возможно, реинфекция)	<p>Лихорадка, Сыпь Тромбоцитопения, лейкопения, анемия, угнетение функций костного мозга Гепатит Энцефалит, нейрокогнитивные дисфункции Ретинит Пневмонит Лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности</p>	<p>Гастроэнтерит, колит Височная эпилепсия Отторжение аллотрансплантата Реакция «трансплантат против хозяина» Тромботические микроангио- патии. Повышение частоты и тяжести ЦМВ, грибкового поражения и инфекций, вызванных УПМ</p>
Латентная инфекция (с возможной спорадической реактивацией)		<p>Рассеянный склероз. Тиреоидит Хашимото. Миокардит, кардиомиопатия. СХУ. Ускорение наступления стадии СПИД у ВИЧ-инфицированных Лимфома Ходжкина</p>

Характер сыпи при кори и внезапной экзантеме (шестой болезни), вызванной HHV6



Сходство: Пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь, лихорадка

Отличия: Нет катаральных проявлений. Сыпь появляется на фоне снижения температуры. Нет этапности высыпания. Сыпь мелкая, несливная. Отсутствие интоксикации. Сыпь исчезает через 1-2 дня без пигментации

Герпесвирусная инфекция, вызванная ВГЧ -7

- ВГЧ-7 изолирован в 1990 г. в культуре CD₄-клеток ВИЧ-инфицированного больного.
- Широко распространен среди населения (до 100%). Первичное инфицирование позже, чем ВГЧ 6 типа. Имеет много сходств с ВГЧ-6 и ЦМВ.
- Патогенез изучен мало. При инфицировании ВГЧ-7 уменьшается количество гликопротеина CD₄-клеток.
- Клиника описана в общих чертах. ВГЧ-7 м.б. причиной внезапной и рецидивирующей экзантемы у детей старшего возраста, СХУ (миалгический энцефаломиелит), фебрильной лихорадки, лимфопролиферативных заболеваний.
- Диагностика : ДНК вируса в крови, ликворе, слюне, IgM и IgG к АГ вируса

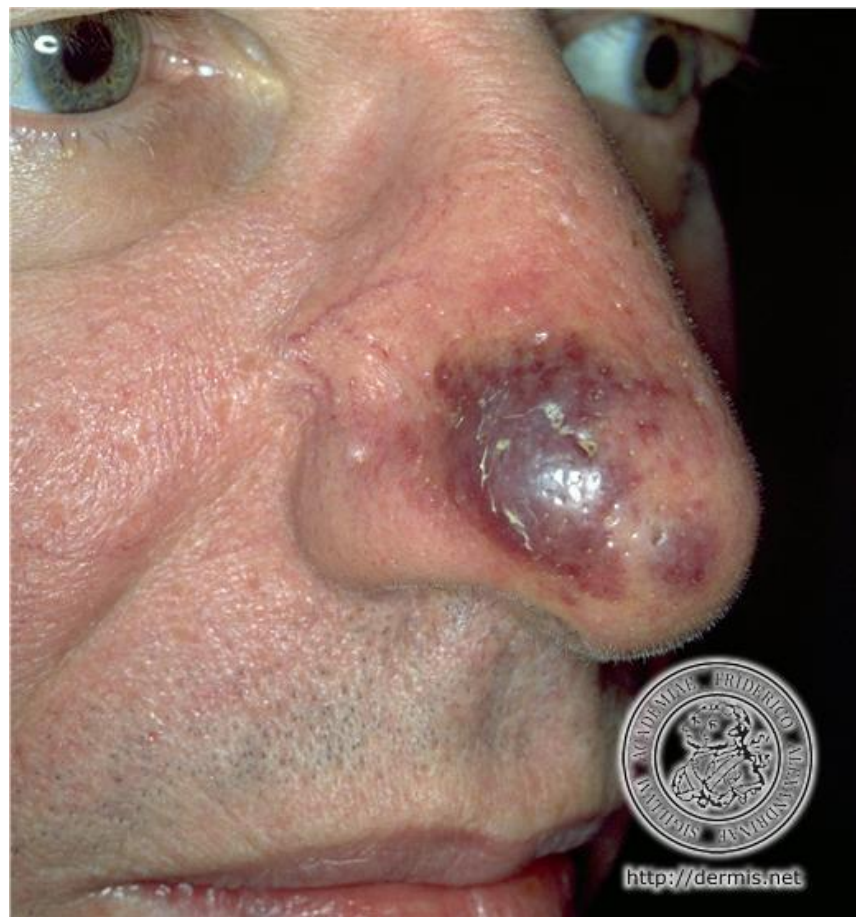
Герпесвирусная инфекция, вызванная ВГЧ-8

- ВГЧ-8 идентифицирован молекулярным клонированием с использованием тканей саркомы Капоши (СК) в 1994 г.
- Близок к ВЭБ, ЦМВ. Более **25%** взрослого населения и **90%** ВИЧ-инфицированных имеют АТ к ВГЧ-8.
- Вирус передается половым путем.
- Первичное инфицирование протекает бессимптомно.
- У **13% реципиентов почек**, инфицированных ВГЧ-8, разв-ся СК
- Инфекция ВГЧ-8 чаще у **гомосексуалистов** и у пациентов с **ИППП**, приводит к СК у ВИЧ-инф-х за 3 года с частотой в **20 тыс.** раз больше, чем в общей популяции.
- У ВИЧ-инф-х элементы СК появляются на любом участке кожи и слизистых, с постепенной генерализацией с поражением внутренних органов, ЦНС.
- При классической форме СК элементы появляются на коже нижних конечностей.
- **Диагностика:** ДНК вируса в биоптатах, IgG к АГ ВГЧ-8

ВГЧ - 8 - Саркома Капоши диссеминированная



Саркома Капоши



Показания для обследования взрослых и детей на ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6

- частые ОРЗ, ангины, периоды немотивированной слабости в течение года и более
- длительное повышение температуры тела (лихорадка фебрильная либо субфебрильная)
- лимфаденопатия (увеличение углочелюстных, шейных, подмышечных, паховых лимфоузлов)
- дискомфорт в зеве (хронический гранулярный фарингит, першение, чувствительность при глотании)
- клинический анализ крови: относит. лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения
- Обследуем в ПЦР-RT материал: кровь, слюна, мазок из ротоглотки
- У ЧДБ детей с преходящим дефектом антиинфекционной резистентности, маркеры ГВИ часто в виде ассоциаций вирусов *ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 типа*

Диагностика герпесвирусных инфекций



**ОБНАРУЖЕНИЕ
ЧАСТЕЙ ВИРУСА
(АНТИГЕНОВ)
В РАЗЛИЧНЫХ СРЕДАХ**

ПЦР

**ДНК
вируса**

**БЫСТРЫЙ
КУЛЬТУРАЛЬНЫЙ**

**ВЫЯВЛЕНИЕ
РЕПРОДУКЦИИ
ВИРУСА**

ИРИФ

**БЕЛКОВЫЕ
АНТИГЕНЫ**

**ОБНАРУЖЕНИЕ
АНТИТЕЛ К
РАЗЛИЧНЫМ
АНТИГЕНАМ ВИРУСА**

ИФА

IgM, IgG

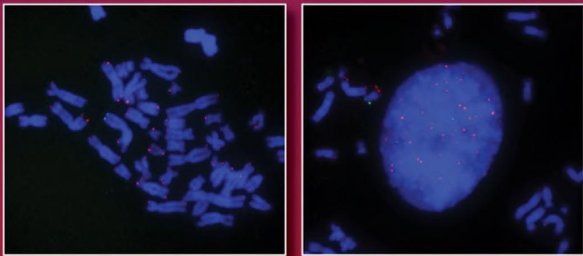
Критерии определения стадии герпесвирусной инфекции



Third Edition

Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7

Diagnosis and Clinical Management



Louis Flamand
Irmeli Lautenschlager
Gerhard Krueger
Dharam Ablashi

1. Уровень вирусной нагрузки в крови и/или ликворе (при нейроинфекции)
2. Наличие клинических проявлений инфекции.

Flamand L,
2016

EBV/CMV/HHV6-скрин-титр концентрация ДНК в клетках крови

Вирус	Тропность	Латенция	Реактивация, манифестация
CMV	клетки эндотелия, моноциты (меньше)	Не выявляется	Выявляется
EBV	В-лимфоциты 10-15%	< 20-100 копий ДНК/ 10 ⁵ клеток (< 2,0 Ig)	≥ 1000 копий ДНК/ 10 ⁵ клеток (≥ 3,0 Ig)
HHV6	Т-лимфоциты 70-80%	< 20-100 копий ДНК/ 10 ⁵ клеток (< 2,0 Ig)	≥ 1000 копий ДНК/ 10 ⁵ клеток (≥ 3,0 Ig)

ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

АНТИГЕНЫ или ДНК ВИРУСА		IgG		IgM	Диагноз
КРОВЬ	СЛЮНА	Низкоавидные	высокоавидные		
+	+	+ нарастание	—	+	Острая первичная врожденная и приобретенная
+	+	—	+ нарастание	+/-	Реактивация хронической
—	+	—	+ нарастание	—	Хроническая персистирующая
—	—/+	—	+ Без нарастания	—	Латентная

Ограничения серодиагностики острой фазы вирусных инфекций (в ИФА)

- Образование IgM может наблюдаться при первичной инфекции, реинфекции и реактивации латентной инфекции
- В 30-50% случаев IgM могут не выявляться в острую фазу заболевания
- Возможно длительное выявление IgM после наступления сероконверсии или на протяжении хронического латентного процесса, обострения инфекции (1,5 – 3 лет).

Таким образом, динамика титра антител Ig M не позволяет разделять первичную инфекцию и реинфекцию

Необходимость дифференциальной диагностики первичной инфекции

Первичная инфекция

Реактивация

Реинфекция

- беременные женщины
- при расследовании эпидемических цепей
- прогноз

**ЧАСТОТА ИНФИЦИРОВАНИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ**

ПЕРВИЧНАЯ

РЕЦИДИВ

ЦМВ – 40 -50%

0,5 –2%

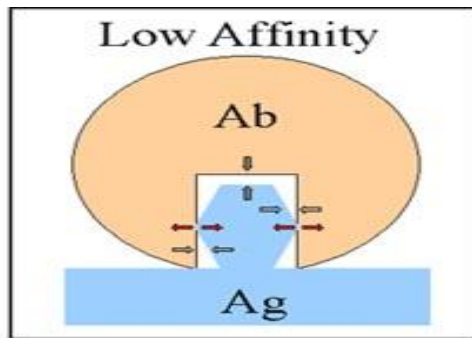
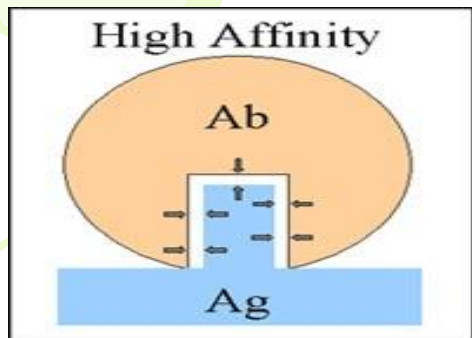
ВПГ – 30% -50%

3 –5%

ВЭБ –60 – 70%

20 –22%

Основы Иммунологии: АФФИНОСТЬ, АВИДНОСТЬ



А. Аффинность - степень сродства (сила взаимодействия) активного центра антитела к антигенной детерминанте.

<p>$K_{eq} = 10^4$ Affinity</p>	<p>10^6 Avidity</p>	<p>10^{10} Avidity</p>
--	--------------------------------------	---

В. Авидность - прочность связи между антигеном и антигенсвязывающим центром специфического антитела. Величина авидности зависит от аффинности и количества связывающих центров.

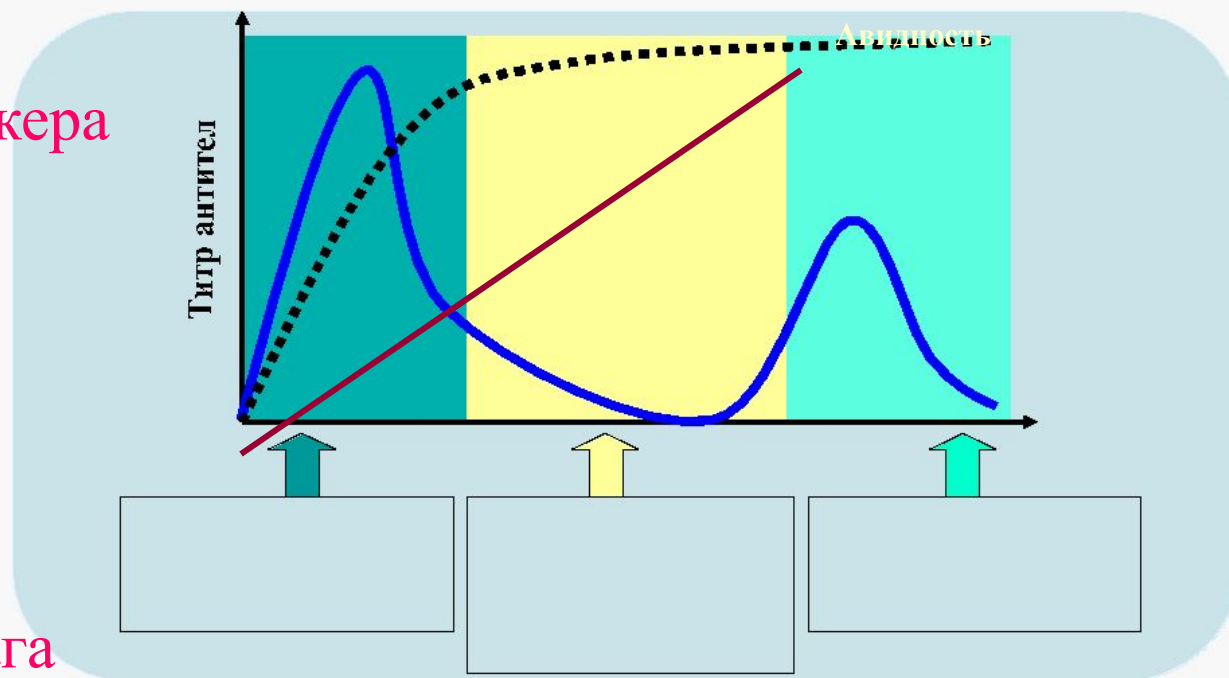
Ранние (незрелые) IgG обладают низкой авидностью. Поздние (зрелые) IgG имеют высокую авидность.

АВИДНОСТЬ: диагностика первичной инфекции у беременных

3 инфекции

Токсоплазмоз 1/1000-10000, ЦМВ 1/100-1000, Краснуха 1/10000-100000

3 маркера



3 шага

			Первичная инфекция

Индекс авидности (ИА) IgG при ЦМВИ

Диапазон значений ИА	Интерпретация
< 30%	Низкоавидные антитела IgG Первичная инфекция менее 3-х месяцев
$\geq 30\% \leq 50\%$	Как правило, первичная инфекция, имевшая место в среднем от 3 до 5 месяцев назад, наблюдение в динамике
$\geq 50\%$	Высокоавидные IgG Латентная инфекция или фаза реактивации

Показания к терапии герпесвирусных заболеваний

От 5-8 до 10-15% инфицированных нуждается в лечении или профилактике реактивации герпесвирусных инфекций

Показания к терапии:

- Активация латентных герпесвирусов (ЦМВИ при беременности, ВПГ у реципиентов органов и тканей и т.д.)
- Вероятность инфицирования герпесвирусами (беременной женщины, новорожденного)
- Тяжелое течение острого или рецидивирующего герпесвирусного заболевания
- Острая или рецидивирующая герпесвирусная инфекция на отягощенном преморбидном фоне (сахарный диабет, псориаз, atopическая аллергия и т.д.)

ЛЕЧЕНИЕ

1 этап
ОСТРЫЙ ПЕРИОД

**ПРОТИВО-
ВИРУСНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ**

2 этап
**ТЕРАПИЯ
РЕЦИДИВА**

**ИММУНОТРОПНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ**

3 этап
**СПЕЦИФИЧЕСКАЯ
ИММУНО-
ПРОФИЛАКТИКА**

**СПЕЦИФИЧЕСКИЕ
ИММУНО-
ГЛОБУЛИНЫ,
ВАКЦИНЫ**

4 этап
**ПРОТИВО-
РЕЦИДИВНАЯ
ТЕРАПИЯ**

**ДИЕТА
(лизин-аргинин);
ФИТОТЕРАПИЯ**

Лечение герпесвирусных инфекций

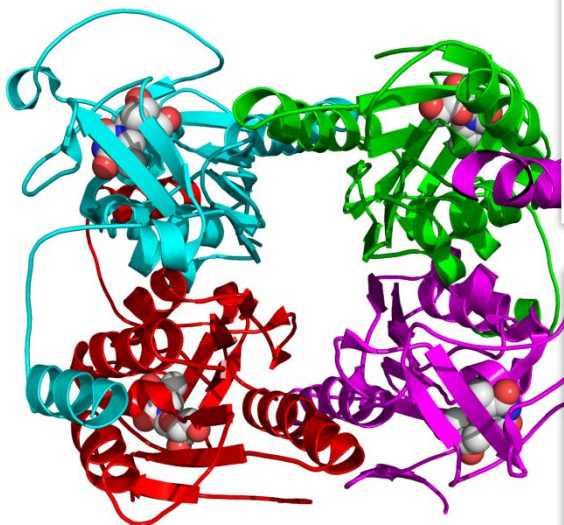
1 этап – лечение в острый период болезни

(первичная инфекция или рецидив)

- Базовая терапия – противогерпетические препараты (внутривенно, перорально, местно).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: аномальные нуклеозиды – торможение репликации вируса

Механизм действия ацикловира



**ТИМИДИНКИНАЗА
ГЕРПЕСВИРУСОВ**

От количества тимидинкиназы вирусов зависит фосфорилирование ацикловира

Применение аномальных нуклеозидов показано при **активном размножении** герпесвирусов, когда количество тимидинкиназы достаточно велико, чтобы запустить процесс

В ДРУГИХ СЛУЧАЯХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АБСОЛЮТНО НЕЭФФЕКТИВНО!

Тимидинкиназа есть у всех представителей герпесвирусов. В количественном отношении ее уровень наиболее высок у вирусов герпеса 1,2 типа

Препараты прямого противовирусного действия – аномальные нуклеозиды

«ЗА»

- Уменьшают вирусемию;
- Доказанный механизм действия;
- Действуют быстро;

«ПРОТИВ»

- Действуют только в момент репликации вируса – терапевтический эффект в момент приёма;
- Формирование резистентных штаммов вирусов;
- Могут быть побочные эффекты;

Ацикловир - разовая доза 10-20 мг/кг каждые 8 часов 7-10 дней (при кожном, слизистом, половом герпесе);

Валацикловир (валтрекс) – таб. по 500-1000 мг 2 раза в день 5-7 дней

Фамцикловир (фамвир) – таб. по 250-500 мг 3 раза в день 7 дней

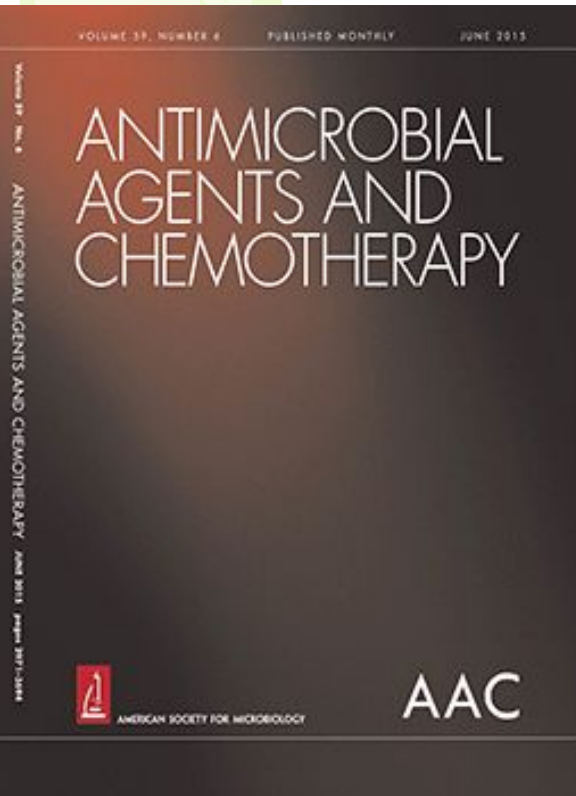
Ганцикловир (цимевен) – таб. По 0,9 2 раза в день; при тяжелых формах, вызванных ацикловирустойчивыми штаммами в/в 1-5 мг/кг массы каждые 12 часов курсом 2-3 нед.

Antimicrob Agents Chemother. 2011

Feb;55(2):459-72.

Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management.

Piret J1, Boivin G.



J Dermatol Sci. 2016 Feb 15. pii: S0923-1811(16)30019-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.02.006. [Epub ahead of print]

Subclinical generation of acyclovir-resistant herpes simplex virus with mutation of homopolymeric guanosine strings during acyclovir therapy.

Daikoku T¹, Tannai H¹, Honda M², Onoe T², Matsuo K², Onoye Y³, Nishizawa M⁴, Kawana T⁴, Okuda T¹, Hasegawa T⁵, Shiraki K⁶.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Suppressive therapy in patients with genital herpes has been used in Japan since 2006. Susceptibility and resistance of herpes simplex virus (HSV)-2 to acyclovir were examined in genital isolates from patients receiving suppressive therapy and compared with those from those naïve to acyclovir and receiving episodic treatment with acyclovir.

OBJECTIVE: The aim of this study was to analyze the effect of acyclovir use on the susceptibility to acyclovir and analysis of the thymidine kinase gene by acyclovir treatment.

METHODS: Genital HSV isolates were obtained from three patients groups. Susceptibility to acyclovir, the frequency of acyclovir-resistant clones and mutations in the thymidine kinase gene of acyclovir-resistant clones were determined.

RESULTS: Susceptibility to ACV was significantly higher in isolates from patients receiving suppressive therapy than those naïve to acyclovir and receiving episodic treatment, but the frequencies of resistant clones were similar among the three groups. Mutation in guanosine homopolymeric strings (G-string mutation) was significantly more frequent in clones during episodic treatment and suppressive therapy than clones from patients naïve to ACV. The frequency of G-string mutation was significantly less frequent in isolates from patients naïve to ACV than those experienced ACV therapy.

CONCLUSION: The frequency of acyclovir-resistant mutants was not increased by episodic and suppressive therapy, but exposure to acyclovir significantly generated G-string mutations, possibly induced by acyclovir. Acyclovir therapy had no substantial effects on the susceptibility of HSV-2 or frequency of resistant virus but did generate subclinical G-string mutants in patients' HSV-2.

Copyright © 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

KEYWORDS: Acyclovir; G-string mutation; Herpes simplex virus; Suppressive therapy; Susceptibility; Thymidine kinase

ВЫСОКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГЕРПЕСВИРУСОВ К АЦИКЛОВИРУ

Наиболее чувствительными к действию АН оказались (по убывающей) ВПГ 1 и 2 типа, ВВЗ (в 100 раз<), ЦМВ (в 1000 раз<), ВЭБ (в 1000 раз<). АН применяются при ВПГ 1 и 2 инфекции, ВВЗ.

Наиболее часто используемые в России ациклические нуклеозиды

Препараты	Возможные пути применения			Цитотоксичность
	Местно	Внутрь	В/в	
<u>Ацикловир</u> (Зовиракс)	+	+	+	Не выявлена
<u>Валацикловир</u> (Валтрекс)	+	+	-	Не выявлена
<u>Пенцикловир</u> (Фамвир)	+	+	-	Не выявлена
<u>Ганцикловир</u> (Цимевен), вальцит		+	+	Высокая

Дозы и схемы лечения ациклическими нуклеозидами ГИ

- Ацикловир (с 3-х лет) - табл.0,2;0,4, крем, мазь
- Зовиракс-табл.0,2; фл. 0,25 - для в/в введения
- Валацикловир (валтрекс, валвир) табл.0,5x2р (5-10 дн.)
- Фамцикловир т.0,25-0,5 x 3 раза (5-7 дн.)
- Ганцикловир (с 12 лет) 5мг/кг 2р в/с 14-21 дней или валганцикловир (т.0,45) 450 мг x 2р в день до клинической ремиссии
- Изопринозин (гроприносин) (с 3-х лет) -табл.0,5; 50 мг/кг в сутки в 3-4 приема (6-8 таблеток), детям по 1 таблетке на 10 кг/массы тела в сутки

Лечение герпетической инфекции, ветряной оспы

1. Легкое, среднетяжелое течение

Ацикловир 200 мг 5 раз внутрь, фамцикловир 500 мг 2-3 раза, валацикловир 1 г 2 раза. Курс – 5-7 дней.

2. Тяжелое течение

Ацикловир 5-10 мг/кг внутривенно через каждые 8 часов – 5-7 дн., далее ацикловир 200 мг 5 р, фамвир 500 мгх2 р, валацикловир 1г х2 р – 2 недели.

3. Если более 6 эпизодов в год, противогерпетические препараты в супрессивной дозе **в течение 12 мес.**

4. Генитальный герпес беременных

Со 2-го триместра назначается ацикловир, после 22-й недели возможно валацикловир в лечебных дозах.

Лечение опоясывающего герпеса

Кожная форма опоясывающего герпеса

- Основной режим: Фамцикловир 500 мг 3 р, валацикловир 1г 3 р.
- Альтернативный: ацикловир 800 мг 5 раз в д.-7-10 дн.

Диссеминированное поражение кожи, внутренних органов (висцеральная форма):

- Ацикловир 10-15 мг/кг в/в, кап. каждые 8 ч. – 7-10 дн.

Поражение **органов зрения** (кератит, иридоциклит, ретинит):

- Ацикловир 10-15 мг/кг в/в, кап. каждые 8 ч. – 5-7 дн.
- ПК-мерц - по 0,1x2 раза в день – 1-3 мес (при ганглионеврите)

Лечение манифестной ЦМВ-инфекции

Лекарственные средства, используемые для лечения клинически выраженной ЦМВИ

Ганцикловир (Цимевен)

Валганцикловир (Вальцит)

Сидофовир

Цитотект (специфический иммуноглобулин)

ЦМВ в 200 раз < чувствителен к ацикловиру, чем ВПГ.

Ганцикловир в 50 раз активнее ацикловира в отношении ЦМВ.

Фоскарнет (Фоскавир) в РФ не зарегистрирован

Противогерпетические препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) не должны использоваться для лечения клинически выраженной ЦМВИ.

Схема назначения ганцикловира

Применяется при ЦМВИ у взрослых и детей старше 12, у больных СПИДом, при манифестной инфекции у онкологических больных, при врожденной ЦМВИ и после пересадки органов у взрослых и детей любого возраста.

Вводится по 5 мг/кг 2 раза в сутки в/в , курс 21 дней при ретините, 4 нед.- при поражении легких и ЖКТ, 6 нед. – при вовлечении в процесс ЦНС.

Затем назначается поддерживающая терапия валганцикловиром 900 мг (табл.0,45 г) в день под контролем ДНК ЦМВ в крови каждый месяц (при СПИДе, как правило, пожизненно).

Контроль ОАК – каждые 3-6 дней, БАК – каждые 2 нед.

При неонатальной ЦМВИ:

Ганцикловир 6 мг/кг 2 р в сут в/в, капельно 2 нед., затем 10 мг/кг в течение 3 мес.

Лечение активных форм ЦМВИ у беременных

- Только женщины, у которых обнаруживается **ЦМВ в крови**, моче и шейке матки, подлежат лечению
- Донорский иммуноглобулин связывает АГ ЦМВ и ограничивает диссеминацию и оказывает иммуномодулирующий эффект.
- Препараты иммуноглобулинов, используемые у беременных с ЦМВИ:
 - ✓ Нео-Цитотект (антицитомегаловирусный Ig) (Германия) по 1мл /кг/сут в/в, кап.-3 введения с интервалом 1-2 нед.
 - ✓ Ig человеческий нормальный для в/в - по 5 мл/кг ежедневно 3 дня с повторением курса при необходимости
 - ✓ Ig человеческий нормальный для в/м введения по 4,5; 4,5; 3; 3 мл через день, на курс 15 мл.

Изопринозин имеет широкий спектр действия, подавляет репликацию различных ДНК- и РНК –содержащих вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения.

ДНК-содержащие вирусы		РНК-содержащие вирусы	
<p>Герпесвирусы</p> 	<p>Простой герпес, ветряная оспа, опоясывающий лишай, цитомегалия</p>	<p>Ортомиксовирусы</p> 	<p>грипп</p>
<p>Аденовирусы</p> 	<p>Вирусный конъюнктивит, фарингит</p>	<p>Парамиксовирусы</p> 	<p>Корь , эпидемический паротит, парагрипп, подострый склерозирующий панэнцефалит</p>
<p>Вирус папилломы человека</p> 	<p>Бородавки, остроконечные кондиломы, плоская кондилома</p>	<p>Коронавирусы</p> 	<p>ОРИ</p>



Противовирусный эффект:
50 - 100 мг на кг массы тела.
Взрослым 1000 мг три раза в день
Курс 5 – 10 дней.

Иммуномодулирующий эффект:
20 - 50 мг на кг массы тела.
Курс 10 – 14 дней.
По показаниям - курсами до 6 месяцев.

Таблетки по 500 мг.
Разрешен к применению у детей с 1 года.

Совместим с антибиотиками, интерферонами и другими лекарственными препаратами.

Изопринозин обладает потенцирующим влиянием на иммунитет

<i>Механизм</i>	<i>Изопринозин</i>
Т- клеточное звено	Модуляция иммунного ответа по клеточному типу
В-клеточное звено	Усиление пролиферации В-лимфоцитов Увеличение синтеза антител
Цитокиновый статус	Увеличение выработки IL-1, IL-2, Стимуляция выработки гамма-ИФН
Клетки врожденного иммунитета (макрофаги, НК, нейтрофилы)	Повышение количества и функциональной активности

Основные принципы лечения и профилактики ГВИ у взрослых (В.А. Исаков, 2013)

Показатели	Вирусы, дозы препаратов	
Герпесвирусы	ВПГ-1, ВПГ-2	ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6,7
Вирусспецифическ фермент ТК	<i>ТК - много</i>	ТК - мало
<i>Дозы АЦВ, лечение:</i>		
- рецидив герпеса у иммуносохранных больных	<i>Дозы АЦВ обычные</i> 200 мг 5 р. в день, 5 дней	<i>Дозы АЦВ высокие</i> 800 мг 5 р. в день, 10-14 дней
- первичный герпес, рецидив на фоне ИДС	400 мг 5 р. в день, 10 дней	800 мг 5 р. в день, 14-21 день
<i>Супрессивная терапия (6-12 мес.)</i>		
- АЦВ	400 мг 2 р./день, ежеднев.	-
- Валтрекс	500 мг 1-2 р. /д, ежедн.	-
- Фамвир	125-250 мг 1-2 р. в/д ежедн.	-
Валганцикловир (Вальцит):		<i>ЦМВИ:</i>
- лечение	-	900 мг 2 р. / день, 1 мес.
- профилактика	-	900 мг 1 р./день, 1-2мес

Лечение герпесвирусных инфекций

2 этап – а) лечение острого периода рецидива

- **б) терапия в стадии ремиссии, после стихания основных клинических проявлений (8-15 дни рецидива)**
- **Иммуномодуляторы: интерфероны и их индукторы, активаторы Т-клеточного звена.**
- **Специфические иммуноглобулины**
- **Системная энзимотерапия;**
- **Адаптогены растительного происхождения (цитросепт, алпизарин, панавир-инлайт);**

Обоснование иммуномодуляторов в терапии вирусных инфекций

Неспецифическая активация клеток врожденного иммунитета приводит к усилению защиты от широкого спектра возбудителей, делая возможным применение иммуностимуляторов на ранних стадиях инфекционных заболеваний, **еще до идентификации причинного возбудителя** (Караулов А.В., Ликов В.Ф., 2004; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2005; Hancock RE et al., 2012).

Такой подход обеспечивает восстановление эффективного иммунного ответа и выздоровление в короткие сроки при **остром** заболевании и стойкой клинико-иммунологической ремиссии – при **хроническом**.

Такая тактика имеет социальный и экономический эффект (Караулов А.В., Ликов В.Ф., 2004).

Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммуноterapia респираторных заболеваний: Руководство для врачей. Лекарства и пищевые добавки. М.: 2004.

- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М.: 2005.

Иммунотерапия герпесвирусных инфекций

- Назначение иммуномодуляторов целесообразно в фазу формирования специфического иммунного ответа, т. е. в пролиферативной фазе:

не раньше 21 дня при остром и 14 дня при рецидивирующем процессе;

- Иммуномодуляторы включают 3 класса препаратов:
 - эндогенные цитокины (ИФН-альтевир, миелопептиды);
 - Экзогенные естественного происхождения (ЛПС, глюканы, БОВ);
 - Синтетические препараты (амиксин, полиоксидоний и др.)

Интерферон альфа-2b (например: офтальмоферон, герпферон, гриппферон).

В состав мази *Герпферон* входят:

- рекомбинантный альфа-2b интерферон (20000 МЕ/г),**
- ацикловир (3%),**
- лидокаин (1%),**
- полимерная основа.**



- Он ингибирует репликацию и транскрипцию вирусов, микоплазмы, токсоплазмы, риккетсий и хламидий;
- оказывает противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток.

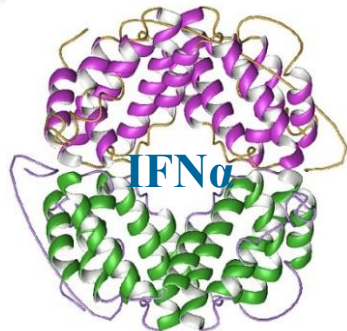
Препараты интерферона, применяемые у детей

Наименование	Форма введения	Возраст	Состав ИФН	Дополнительные вещества
Генферон Лайт	Ректальные суппозитории	С рождения	125 тыс. МЕ, 250 тыс. МЕ рекомбинантного ИФН α -2b	таурин
Виферон	Ректальные суппозитории	С рождения	150 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ 1 млн МЕ рекомбинантного ИФН α -2b	Токоферол, аскорбиновая кислота
Кипферон	Ректальные суппозитории	С рождения	500 тыс. МЕ рекомбинантного ИФН α -2b	комплексный сухой иммуноглобулиновый препарат (в том числе IgG M, A и G)

- ✓ детям до 1 года по одному суппозиторию в сутки (можно разделить пополам на 2 приема)
- ✓ детям до 12 лет по 1 суппозиторию 2 раза в сутки
- ✓ детям старше 12 лет – по 1 суппозиторию трижды в сутки.
- ✓ Наиболее эффективно назначение «Кипферона®» в первые 3 дня болезни.
- ✓ Длительность терапии 5-7 дн.

Кипферон

**Интерферон альфа-2b
человеческий,
рекомбинантный
500 тыс МЕ**



**Иммуноглобулиновый
комплексный препарат (КИП)**

**Специфические и
неспецифические
иммуноглобулины
классов G, M, A**

Классификация индукторов интерферона, применяемых в практике

(Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Петров А.Ю., 2008)

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
<i>А. Синтетические соединения с основной интерферониндуктивной активностью</i>	
<i>Низкомолекулярные:</i> Флуореноны Акриданоны Олигопептиды	Амиксин, таблетки с 7 лет Циклоферон, таблетки и инъекции с 4 лет Аллокин-альфа вводится подкожно, у детей не применяется
<i>Б. Природные соединения с основной интерферониндуктивной активностью</i>	
<i>Полифенолы</i>	Кагоцел, таблетки с 3х лет
<i>Полимеры (дс-РНК)</i>	Тилорон (амиксин, лавомакс) с 12 лет

Основные преимущества применения индукторов интерферона

- Образование эндогенного ИФН более **физиологичный процесс**, чем постоянное введение больших доз чужеродного ИФН, который быстро выводится из организма и блокирует по принципу отрицательной обратной связи синтез аутологичных ИФН
- **Индукторы ИФН:**
 - **не приводят** к образованию в организме антител к ИФН и большей частью низко аллергенны
 - **вызывают пролонгированную продукцию** эндогенного ИФН в физиологических дозах
 - обладают наряду с прямым **противовирусным** действием **иммунокорригирующим** эффектом, т.е. **бифункциональной активностью**.

Способ применения таблеток ЦИКЛОФЕРОНА:

Возрастные дозы на приём:

- ✓ Дети **4–6 лет**: 1 таблетка (150 мг на прием)
- ✓ Дети **7–11 лет**: 2 таблетки (300 мг на прием)
- ✓ Дети **>12 лет** и **взрослые**: до 4 таблеток (по 600 мг на прием)

ЛАВОМАКС® - индуктор синтеза эндогенных интерферонов α, β, γ



- По 1 таблетке в сутки первые 2 дня лечения, далее по 1 таблетке через 48 часов

Выработка интерферонов α, β, γ

- На курс лечения – 20 таблеток

Противовирусное действие

Иммуномодулирующее действие

Нарушение размножения вирусов

Восстановление иммунитета

Применяемые в клинической практике иммуномодуляторы

- Пентоксил, ликопид – стимуляция лейкопоэза, продукции антител, фагоцитоза;
- Полиоксидоний, рибомунил – иммуномодуляция Т-лимфоцитов;
- ИФН α и γ (альтевир по 1-2 млн МЕ в/с, ингарон по 500 тыс МЕ в/с)-стимуляция Т, В-лимфоцитов, индукция ИФН
- Циклоферон, амиксин, лавомакс, диуцифон – индукторы эндогенного ИФН

Следует учитывать, что при лечении герпесвирусных инфекций, иммуномодуляторы **не дают гарантированного эффекта** кроме того, **не являются безопасными** и не всегда контролируемы, т.е. необходим **взвешанный подход** к их назначению.

Ликопид (Глюкозаминмурамилдипептид – ГМДП) - иммуномодулятор с известным механизмом действия



- Главная мишень Ликопида - клетки врожденной иммунной системы: фагоциты, дендритные, эндотелиальные и эпителиальные клетки
- Попадая внутрь клеток Ликопид связывается с рецептором NOD2 и активирует фактор транскрипции NFκ-B
- NFκ-B индуцирует продукцию цитокинов воспаления (ИЛ-1, ФНО-α, ИФН-γ, КСФ, ИЛ-12)
- Достоверное увеличение в сыворотке крови IgM и IgG
- Нормализация концентрации активированных Т-лимфоцитов (CD25+, CD3+HLA-DR+)
- Увеличение концентрации CD3+CD4+-лимфоцитов

Особенности противовирусного действия препарата ПАНАВИР

Активной субстанцией «Панавира» является растительный полисахарид, полученный из растения *Solanum tuberosum* и относящийся к классу высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения.

Панавир:

- обладает цитопротективным действием, защищая клетки от воздействия вирусов
- способен тормозить репликацию вирусов в инфицированных культурах клеток и приводит к существенному снижению инфекционной активности вирусов
- индуцирует синтез ИФН в организме
- повышает жизнеспособность инфицированных клеток

Рекомендации к применению противовирусного препарата ПАНАВИР

Рецидивирующий
генитальный и
назолабиальный герпес
(ВПГ1, ВПГ2)

Две в/в инъекции 0,004%
раствора Панавир по 5,0
мл с интервалом 48 часов,
в момент рецидива.
Гель защитный Панавир
наружно 3-4 раза в сутки.

Вторичные
иммунодефицитные
состояния на фоне
инфекционных
заболеваний

Пять в/в инъекции 0,004%
раствора Панавир по 5,0
мл по схеме: 3- интервал
48 часом, 2- интервал 72
часа.

Этапное лечение воспалительных заболеваний ВДП (инф. мононуклеоз) у взрослых и подростков (Исаков В.А. и соавт., 2011-2013)

- острый и обострение хронического риносинусита – 23
- хронический (де)компенсированный тонзиллит – 35
- хронический фарингит – 22 (80 б-х)

Частота рецидивов НВЗ ВДП – 4 - 8 раз в год.

Достоверно чаще в ПЦР (кровь, слюна) выявляли ВЭБ (70%) и ВГЧ-6 (40%) со стрептококком группы А.

1 Этап (острый период) – 5-6 дней от начала болезни.

антибиотики, симптоматические средства, местное лечение.

2 Этап – 6-7 день болезни.

Гроприносин (табл. по 500 мг) по 2 таб. 2-3/раза в день, 10 дн;

Виферон (рект. свечи, 1 млн МЕ) по 1 св. 2/раза в день, 10 дн;

или Циклоферон (амп. 12,5%-2 мл) по 2 мл 1р/день, в 1,2,4,6,8-й дни

3 этап – иммунореабилитация (3-4 неделя болезни, ранняя реконвалесценция)

-Циклоферон по 2 таб. один раз утром, 2 раза в неделю. Курс 2-3 месяца. Или **Ликопид** (таб. по 10 мг) по 1 таб. один раз утром, 2 раза в неделю. Курс 2-3 месяца.

Терапия рецидивирующих герпесвирусных инфекций

Для лечения герпесвирусных инфекций рекомендуется 3-х этапный метод терапии (**В.А. Исаков и соавт., 1999**)

- **1 этап – этиотропная терапия** – лечение в острый период болезни – ацикловир, валтрекс, фамвир, изопринозин - 7-10 дн
- **2 этап – 6-7 дни болезни** - ИФН-α (виферон), гроприносин, индукторы ИФН (циклоферон) – 10 дней
- **3 этап – 3-4 недели болезни** - иммуностропная терапия
ликопид по 10мг 2-р в нед., циклоферон по 2 табл. 2 р в нед, полиоксидоний по 12 мг 2 р в нед) – **2-3 мес**

Лечение герпесвирусных инфекций

- **3 этап** – специфическая профилактика рецидивов герпетической инфекции с использованием герпетических вакцин (инактивированные: Витагерпавак (Москва), Герповакс (СПб); Рекомбинантные)
- **Вакциноterapia** – через 2 мес. после острой фазы в/к по 0,2 мл через 3-4 дня № 5, 1-2 цикла по 5 дней с интервалом 7-10 дней (при рецидивирующем течении для иммуностимуляции и специфической десенсибилизации), при комбинации с циклофероном в мышцу эффективность терапии повышается
- **Иммуноглобулин** человеческий с титром антител к вирусам герпеса для внутримышечного применения

Терапия рецидивирующего ГГ

1 этап: 4 схемы лечения рекомендуется

1. Фамвир по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 5 дн;
2. Фамвир + Амиксин (по 0,125 г, в первые двое суток ежедневно, затем через 48 часов, в курсовой дозе 2,5 г);
3. Фамвир + Циклоферон (по 2 мл 12,5% р-ра в/м №10);
4. Фамвир + Виферон-3 (1 млн МЕ- по 1 свече 2 р/с 10 дней, затем ещё 20 дней через день).

2-этап: вакцинотерапия – через 2 мес. после острой фазы в/к по 0,2 мл через 3-4 дня № 5, 1-2 цикла по 5 дней с интервалом 7-10 дней (при рецидивирующем течении для иммуностимуляции и специфической десенсибилизации), при комбинации с циклофероном в мышцу эффективность терапии повышается

Лечение герпесвирусных инфекций

4 этап – диспансерное наблюдение и реабилитация больных.

1. Противогерпетическая диета

2. Адаптогены растительного происхождения:

- цитросепт (экстракт семян грейпфрута),
- алпизарин (из мангиферона, табл.0,1 и мазь, с 3 лет),
- панавир-инлайт- полисахариды побегов *Solanum tuberosum* (Панавир) препятствуют развитию воспалительных процессов, обладают противовирусным, регенерирующим, бактерицидным, антисептическим действиями, ускоряют восстановление эпителия слизистой оболочки, укрепляют естественную защиту организма, обладают длительным защитным действием)

3. **Воздействие на систему интерферонов:** антитела к ИФН с релиз-активностью (анаферон, эргоферон)

Лечение герпесвирусных инфекций

4 этап – диспансерное наблюдение и реабилитация больных.

1. Противогерпетическая диета

2. Адаптогены растительного происхождения:

○ **оцитросепт** (биофлавоноиды 33% экстракта семян грейпфрута), противогрибковое, антибактериальное, противовирусное действие. Применяется внутрь в каплях и наносится на слизистые и кожу

○ **оалпизарин** (из мангиферона, табл. 0,1 и мазь, с 3 лет), обладает противовирусной активностью против *H. simplex I* и *II*, *V. zoster*.

○ **опанавир-инлайт** (спрей для полости рта) - полисахариды побегов *Solanum tuberosum* (Панавир) обладают противовирусным, регенерирующим, бактерицидным, антисептическим действиями, ускоряют восстановление эпителия слизистой оболочки.

3. Воздействие на систему интерферонов: анаферон –АТ к гамма-ИФН, эргоферон-АТ к гамма-ИФН, к гистамину) – противовирусное и иммуностимулирующее, антигистаминное действие. В табл., с 6 мес., схема применения одинакова.

Лечение герпесвирусных инфекций

Диспансерное наблюдение и реабилитация больных

Противогерпетическая диета

Диета против герпеса основана на соотношений в пище двух незаменимых аминокислот: аргинина и лизина.

Лизин подавляет вирусы герпеса

Аргинин стимулирует их размножение.

ЛИЗИН. молоко, простокваша, ряженка, сыр, сметана, творог – продукты, богатые лизином, йогурты, содержащие живые бактерии. Картофель, рыба, свинина, овощи, белое куриное мясо, соевые бобы, чечевица, пивные дрожжи.

АРГИНИН. Шоколад, сахар, изюм, кунжут, семечки, орехи (особенно в арахисе), крупы, пшеничный хлеб, апельсины и мандарины.

Базисная терапия герпесвирусных инфекций

- Основой профилактики герпесвирусных инфекций должен стать здоровый образ жизни (качественное питание, адекватная динамическая физическая нагрузка, борьба с ожирением, прием витаминов, водные процедуры, положительные эмоции и т.д.);
- Необходимо своевременно и правильно лечить сопутствующую патологию (соматическую и психическую), избегать избыточной инсоляции, проводить профилактику управляемых инфекций.



Успех терапии герпесвирусных инфекций

1. Постановка диагноза

- Клиническая картина;
- Рутинные методы обследования;
- Серологическая и вирусологическая диагностика;

2. Установление стадии процесса

- Активные формы инфекции (острая и реактивированная);
- Неактивные (латентная и персистенция без реактивации).

3. Подбор терапии **СООТВЕТСТВЕННО** стадии процесса.

Выводы

- Терапию герпесвирусных инфекций необходимо проводить с учетом активности вируса, клинических проявлений болезни, групп риска, преморбидного фона;
- Этиотропная терапия необходима в остром периоде болезни и в фазу реактивации с учетом чувствительности герпесвирусов к ним, в полноценной дозе и достаточной продолжительностью;
- Своевременное подключение иммуностропной терапии позволяет повысить эффективность лечения;
- Вакциноотерапия (при герпетической инфекции) и базисная терапия способствуют предупреждению рецидивов.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

