



**Кемеровская государственная
медицинская академия**

**Омская государственная
медицинская академия**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ
ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПИИ, РЕАБИЛИТАЦИИ
БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

Кемерово - 2006

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава
ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПИИ, РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому
и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия
для студентов, обучающихся по специальностям 060100 (040100) - Лечебное дело,
060103 (040200) - Педиатрия, 060104 (040300) - Медико-профилактическое дело

Кемерово - 2006

УДК 616.98-07(075.8)

Клинико-лабораторные критерии диагностики, терапии, реабилитации больных герпетической инфекцией при ВИЧ-инфекции: Учебное пособие, Кемерово. – 2006. - 72 с.

Составители:

- **А.В. КРАСНОВ**
заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кандидат медицинских наук, доцент;
- **А.Д. САФОНОВ**
заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», доктор медицинских наук, профессор;
- **А.А. МАТУЩЕНКО**
директор ГУ «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций Министерства здравоохранения и социального развития», кандидат медицинских наук;
- **Л.Д. АРСЕНЕНКО**
врач-инфекционист, клинический иммунолог-аллерголог иммунологического центра на базе МУЗ «Городская инфекционная больница» г. Прокопьевска, кандидат медицинских наук.

Рецензенты:

- **И.В. МАЛОВ**
заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», доктор медицинских наук, профессор;
- **А.В. ЛЕПЕХИН**
Заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», доктор медицинских наук, профессор.

© Кемеровская государственная медицинская академия, 2006

© Омская государственная медицинская академия, 2006

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Общие сведения о герпетической инфекции	5
1.1. Этиология	12
1.2. Эпидемиология	14
1.3. Распространенность ВИЧ и ВПГ среди населения	15
1.4. Патогенез	17
ГЛАВА 2. Клинико-лабораторная характеристика различных клинических форм герпетической инфекции	18
2.1. Клинико-лабораторные особенности герпеса у больных ВИЧ-инфекцией	20
2.2. Характеристика иммунного статуса ВИЧ-инфицированных больных герпесом	27
2.3. Клиническая структура и распространенность пограничных нервно-психических расстройств у больных рецидивирующей герпетической инфекцией	31
ГЛАВА 3. Лечение и реабилитация больных герпетической инфекцией	36
3.1. Основные схемы медикаментозной терапии герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов на различных этапах инфекционного процесса	36
3.2. Лечение и программы иммунореабилитации больных рецидивирующей герпетической инфекцией с пограничными нервно-психическими расстройствами	41
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	48
Препараты, используемые в России, для лечения больных герпетической инфекцией	51
Вопросы тестового контроля знаний	63
Список использованной литературы	70

ВВЕДЕНИЕ

Впервые зарегистрированная более 20 лет назад в США, ВИЧ-инфекция постепенно проникла на все континенты и в настоящее время приняла размеры истинной пандемии. Первые случаи ВИЧ-инфекции в нашей стране были выявлены в начале 80-х годов XX века В.И. Покровским, а первый случай смерти от СПИДа в СССР описан А.Г. Рахмановой с соавт. в 1989 г. До 1996 г. в России отмечался медленный рост числа ВИЧ-инфицированных, зараженных половым путем, преимущественно в крупных городах. С 1996 г. начался эпидемический подъем заболеваемости ВИЧ-инфекции среди инъекционных наркоманов [Покровский В.В., 1998]. На 01.10.2003 г. в России выявлено 253678 ВИЧ-инфицированных, и показатель заболеваемости составляет 175,0 на 100 тыс. населения.

Известно, что по мере прогрессирования иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается развитие оппортунистических заболеваний различной этиологии. При этом в структуре оппортунистических заболеваний вирусной природы, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, стоит на одном из первых мест, что обусловлено повсеместным распространением вируса, 80-90%-ным инфицированием им человеческой популяции, многообразием клинических проявлений заболевания, пожизненной персистенцией ВПГ в организме инфицированных с периодами латенции и рецидивирования. Установлено, что вирусы герпеса могут активировать геном ВИЧ, находящийся в стадии провируса, и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции.

По данным ВОЗ, заболевания, вызванные ВПГ, занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина смертности от вирусных инфекций. В нашей стране, в связи с отсутствием обязательной регистрации заболеваемости всех форм герпетической инфекции (ГИ), истинное число больных неизвестно. По предварительным данным на территории России ВПГ ежегодно инфицируется около 20 млн. человек, т.е. речь идет о десятках миллионов больных различными формами ГИ. [Исаков В.А., Чайцев В.Г., 2000; Серов В.Н. с соавт., 2000]. Несмотря на то, что в последние годы распространенность к ГИ повысилась у врачей всех специальностей, своевременная диагностика значительно отстает от реальных показателей заболеваемости. Во многих случаях отсутствует дифференцированный подход к оценке лабораторных показателей неактивной (латентной) стадии ГИ и активной, которая может протекать как с клиническими проявлениями, так и субклинически.

Тяжелые душевные переживания, вследствие выраженного болевого синдрома, длительных и частых рецидивов, малой эффективности проводимого лечения, нередко сопровождают рецидивирующую ГИ, что приводит к перенапряжению нервной системы и развитию пограничных нервно-психических расстройств (ПНПР), которые, в свою очередь, отягощают течение основного заболевания. В связи с этим, необходимо уточнение клинических форм психических нарушений и совершенствование системы коррекционных воздействий.

Распознавание заболеваний, вызванных ВПГ, играет важную роль в диагностике ВИЧ-инфекции. Вместе с тем, клинико-лабораторные особенности сочетанного течения ВИЧ-инфекции и ГИ изучены недостаточно. Лечение больных ГИ также является довольно сложной задачей для практических врачей, требует дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также от состояния иммунной системы пациента. Обилие лекарственных препаратов с различным механизмом действия, предложенных для лечения ГИ, требует рассмотрения рациональных схем их использования, в том числе у ВИЧ-инфицированных пациентов. Все вышеизложенное позволяет считать ГИ у ВИЧ-инфицированных важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения.

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Научиться распознавать простой герпес по клиническим симптомам, обратив особое внимание на симптомы начального периода болезни, разгара заболевания и лабораторные данные. Научиться принципам дифференциальной диагностики герпетической инфекции, выбору основных методов лечения и правилам реабилитации больных.

ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ

1. Освоить методы клинического обследования больных, с помощью которых, можно получить объективные данные, позволяющие судить о наличии у больного ВПГ-инфекции.
2. Усвоить характерные симптомы, наиболее часто встречающиеся у больных простым герпесом.
3. Овладеть основными методами лабораторной диагностики, которые позволяют подтвердить диагноз ВПГ-инфекции.
4. Знать основные принципы лечения простого герпеса, а также правила проведения противорецидивного лечения.

ЛОГИКО-ДИДАКТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТЕМЫ

Студент должен знать:

1. Из курса вирусологии:
 - общую характеристику семейства герпес-вирусов;
 - антигенные свойства вируса простого герпеса (ВПГ);
 - тропизм ВПГ к клеткам организма человека.
2. Из курса эпидемиологии:
 - источник ВПГ-инфекции;
 - пути передачи, группы риска по ВПГ-инфекции;
 - восприимчивость организма человека к ВПГ-инфекции;
3. Из курса инфекционных болезней: основные клинические проявления простого герпеса в начальном периоде, разгаре заболевания и периоде реконвалесценции: субъективные ощущения на месте будущих высыпаний, явления общей интоксикации, появление везикул на фоне отечной эритемы, образование эрозий на месте пузырьков, затем корочек с последующей эпителизацией и увеличение регионарных лимфатических узлов.
4. Классификацию клинических форм герпеса:
 - герпес простой с поражением кожи и слизистых (локализованная, диссеминированная, мигрирующая, геморрагическая, зостериформная, отечная форма, герпетиформная экзема Капоши);
 - офтальмогерпес (герпетический блефарит, конъюнктивит, кератит, увеит, постгерпетическая кератопатия);
 - генитальный герпес: первичный генитальный герпес (в крови отсутствуют антитела к ВПГ), вторичный генитальный герпес, рецидивирующий генитальный герпес;

ГЛАВА 2. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Всем поступавшим на стационарное лечение больным ВИЧ-инфекцией с клиническими проявлениями, характерными для ГИ, проводилось дополнительное обследование для лабораторного подтверждения этиологии данного заболевания и установления характера его течения. Исследование сыворотки крови пациента проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА), а содержимого везикул - с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции (РИФ). Методом ИФА определяли наличие циркулирующих в сыворотке крови обследуемых больных специфических противогерпетических антител (IgM и IgG) к ВПГ, а в парных сыворотках оценивали нарастание титра иммуноглобулинов, т.е. регистрировали иммунный ответ к ВПГ. Для выявления антител к ВПГ использовали тест-системы ВектоВПГ-IgM-стрип и ВектоВПГ-IgG-стрип (ЗАО «Вектор-Бест»), на стрипах которых был сорбирован антиген ВПГ 1 и 2 типов. С помощью РИФ определяли наличие антигена ВПГ 1 и 2 типа в клетках при исследовании мазков или мазков-отпечатков содержимого везикул. В случае наличия антигенов ВПГ отмечалась внутриядерная или внутрицитоплазматическая флюоресценция (табл. 3).

У всех обследованных больных (кроме больных с латентной формой герпеса), был идентифицирован вирус герпеса того или иного типа, и достоверно чаще ВПГ 1 типа (51,3%), а у 67,5% больных в момент поступления в стационар в сыворотке крови были обнаружены антитела класса IgG в титре 1:800 (диагностический титр 1:200).

Таблица 3

Частота выявления антигенов ВПГ и специфических антител у ВИЧ-инфицированных больных герпетической инфекцией

Показатель	n=197	Тонзиллит n=69	Гингивит n=48	Стоматит n=36	Дерматит n=10	Лабиалис n=9	Латентный n=25
Вирусы:							
ВПГ 1	101 (51,3%)	64 (92,7%)	0 40 (83,3%)	18 (50,0%)	9 (90,0%) 0	9 (100,0%)	0 0
ВПГ 2	44 (22,3%)	0 5 (7,3%)	8 (16,7%)	4 (11,1%) 14 (38,9%)	1 (10,0%)	0 0	0
ВПГ 1 и 2	27 (13,7%)						
Всего↑	197 (100,0%)	69 (100,0%)	48 (100,0%)	36 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)	25 (100%)
Титр АТ:							
Ig G 1:800	133 (67,5%)	42 (60,8%)	29 (60,4%)	26 (72,2%)	6 (60,0%) 4 (40,0%)	5 (55,5%) 4 (44,5%)	25 (100%)
Ig M 1:40 и Ig G 1:800	64 (32,5%)	27 (39,2%)	19 (39,6%)	10 (27,8%)			

ГЛАВА 3. ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Лечение ГИ длительный и кропотливый процесс, не всегда приводящий к благоприятному исходу. Различные противовирусные препараты, в частности ацикловир, не в полной мере решили проблему рецидивов, которые продолжают беспокоить больных ГИ, так как возникают резистентные, мутантные герпесвирусы, постоянно уходящие из-под контроля иммунных механизмов хозяина и проводимой противовирусной терапии. Резистентные к ацикловиру герпесвирусы возникают при применении низких доз препарата, а также при значительных нарушениях в иммунной системе, имеющих место при рецидивирующей ГИ. Длительность, интенсивность и требуемый объем лечения больных рецидивирующей ГИ определяется клинической формой, стадией и тяжестью процесса, степенью иммунных нарушений, наличием сопутствующих заболеваний.

3.1. Основные схемы медикаментозной терапии герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов на различных этапах инфекционного процесса

Показания для назначения больному антиретровирусной терапии с целью подавления репликации ВИЧ определялись клинической стадией заболевания, содержанием CD4 клеток и концентрацией РНК в крови. В стадии 3 и в фазе ремиссии ст. 4А-4Б антиретровирусная терапия назначалась при уровне CD4 клеток менее $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или количестве копий РНК ВИЧ более 60000 в мл. В фазе прогрессирования ст. 4А-4Б у больных рецидивирующей ГИ антиретровирусная терапия назначалась независимо от содержания CD4 и РНК ВИЧ в крови. В нашем случае больные получали монотерапию нуклеозидными аналогами (ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ). Применялись тимазид, зидовудин (ретровир) или фосфазид (никавир) по 0,2 г 3 раза в день (0,6 в сутки) курсами по 3 месяца.

В лечении и профилактике ГИ в настоящее время, помимо химиотерапии противовирусными препаратами, используются методы иммунотерапии, включая различные их комбинации с химиотерапией. Вместе с тем, лечение хронической рецидивирующей ГИ с применением разнообразных комплексных программ лечения, включающих специфическую противовирусную терапию, иммуномодулирующую и вакцинотерапию, оказалось недостаточно эффективными для лечения больных хронической рецидивирующей ГИ у ВИЧ инфицированных. Поэтому, учитывая специфический характер иммунного статуса - активированный тип иммунного статуса, предложена и с хорошей эффективностью опробована следующая схема лечения, включающая противовирусную терапию - ацикловир (зовиракс, валтрекс), фамвир с 1-го обострения, иммуномодуляция - ридостин, циклоферон, неовир, амиксин при стихании клинических проявлений, а также глутоксим и гроприносин. Экстраиммунотерапия с первого дня обострения в течение всего периода этиологической и патогенетической терапии и собственно иммунотерапия (ликопид, оротат калия, метилурацил) начиная с 14 дня обострения (пролиферативная фаза противогерпетического иммунного ответа) и в период ремиссии. Иммуностимулирующая терапия не использовалась в связи с особенностью

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На модельных территориях, в качестве которых выбраны Кемеровская и Омская области, эпидемический процесс при ВИЧ-инфекции развивается с разной интенсивностью. Так, на 01.10.2003 г. кумулятивное число ВИЧ-инфицированных в Омской области составило 324, против 5856 в Кемеровской области. Кумулятивные показатели инфицированности ВИЧ составили 15,2 и 199,1 на 100 тысяч населения соответственно. Таким образом, Кемеровская область по сравнению с Омской является территорией с более высокой интенсивностью эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции.

Несмотря на существенные различия в показателях заболеваемости ВИЧ-инфекцией на представленных модельных территориях, уровни инфицированности населения ВПГ выражаются в сопоставимых цифрах: инфицированность населения Кемеровской области ВПГ 1 и 2 типов во всех возрастных группах составляет 89,8%, Омской области – 83,9%. Вероятность возникновения острого герпеса и активация ГИ наибольшая с 16-ти летнего возраста и продолжается до 40 лет, что связано с включением полового пути инфицирования.

Клинико-лабораторному обследованию с помощью общеклинических, иммуносерологических, вирусологических и молекулярно-биологических методов подвергнуто 1614 больных ГИ, из которых у 313 ГИ протекала в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Больные ГИ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в среднем были существенно моложе больных ГИ без ВИЧ-инфекции (соответственно $23,5 \pm 2,1$ и $29,9 \pm 2,2$ года, $P < 0,05$). Среди ВИЧ-инфицированных пораженных герпесом преобладали мужчины (66,1%).

У 313 ВИЧ-инфицированных пациентов в результате клинико-лабораторного обследования установлены следующие клинические формы ГИ: генитальный герпес (23,3%), тонзиллит (22,8%), латентный (18,2%), стоматит (17,9%), дерматит (14,0%), прочие формы (3,8%). В 51,3% случаев у больных ГИ был идентифицирован ВПГ 1 типа, в 22,3% случаев – ВПГ 2 типа и в 13,7% случаев больные были инфицированы ВПГ обоих типов. Клинический симптомокомплекс при ГИ у ВИЧ-инфицированных принципиально не отличался от такового у больных герпесом, не инфицированных ВИЧ. Однако более чем у половины больных ГИ в сочетании с ВИЧ-инфекцией клиническая симптоматика ГИ в 53,3% была представлена совокупностью симптомов нескольких очагов поражения, т.е. клинические проявления данной инфекции были распространенными, и в значительном проценте случаев (71,9%) ГИ протекала в среднетяжелой и тяжелой формах. У больных с неполноценным специфическим противогерпетическим иммунитетом или системным иммунодефицитом регистрировались атипичные формы ГИ.

У ВИЧ-инфицированных с рецидивирующей ГИ установлены статистически достоверные отклонения от нормы 10 иммунологических параметров из 18 исследуемых, у больных ГИ без ВИЧ-инфекции – 5 иммунологических параметров из 18 исследуемых и при сравнении двух исследуемых групп установлены статистически достоверные различия 12 иммунологических параметров. У ВИЧ-инфицированных с рецидивирующей ГИ имеется активированный тип иммунного статуса, который характеризуется снижением популяции цитотоксических Т-

Отпечатано редакционно-издательским отделом
ГОУ ВПО КемГМА Росздрава

650029, Кемерово,
ул. Ворошилова, 22а.
Тел./факс. +7(3842)734856;
epd@kemsma.ru



Подписано в печать 11.04.2006.
Гарнитура таймс. Тираж 200 экз.
Формат 21×30½ У.п.л. 4,2.

Требования к авторам см. на <http://www.kemsma.ru/rio/forauth.shtml>
Лицензия ЛР №21244 от 22 сентября 1997 г.