

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапевтической стоматологии и пропедевтики  
стоматологических заболеваний

# **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОСТЫМ ГЕРПЕСОМ ГУБ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ  
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ,  
КЛИНИЧЕСКИХ ОРДИНАТОРОВ, СТУДЕНТОВ  
СТАРШИХ КУРСОВ

ЕКАТЕРИНБУРГ  
2019

УДК: 616.317 – 002  
ББК

Рекомендовано к изданию  
Ученым советом стоматологического факультета  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 08.11.2019)

**М 23 Мандра Ю.В. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОСТЫМ ГЕРПЕСОМ ГУБ.** Учебное пособие / Мандра Ю.В., Семенцова Е.А., Григорьев С.С., Жегалина Н.М., Светлакова Е.Н., Власова М.И., Болдырева Ю.А., Котикова А.Ю., Ивашов А.С., Легких А.В. – Екатеринбург: Издательский Дом «ТИРАЖ», 2019. – 56 с.

ISBN 978-5-89895-932-6

Учебное пособие посвящено проблеме герпетической инфекции в стоматологии и разработано с учетом мировой научной и клинической практики, опыта работы над клиническими рекомендациями Министрства здравоохранения Российской Федерации, а также экспериментальных, лабораторных и клинических данных, полученных авторами. В данном пособии представлены материалы, касающиеся современных представлений об этиологии, патогенезе герпетической инфекции, освещены современные методы диагностики и предложены актуальные алгоритмы комплексного лечения, приведены клинические случаи. Рекомендовано в качестве пособия для практикующих врачей различных специальностей, клинических ординаторов, студентов старших курсов.

**Авторы-составители:**

**Мандра Юлия Владимировна**, д. м. н., профессор кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ  
**Семенцова Елена Анатольевна**, к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ  
**Григорьев Сергей Сергеевич**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ  
**Жегалина Наталья Максовна**, к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ  
**Светлакова Елена Николаевна**, к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ  
**Власова Мария Ивановна**, к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ  
**Болдырев Юрий Анатольевич**, к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ  
**Котикова Анастасия Юрьевна**, ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ;  
**Ивашов Александр Сергеевич**, к. м. н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ  
**Легких Александр Владимирович**, к. м. н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ

**Ответственный редактор:** Мандра Юлия Владимировна, д. м. н., профессор кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ

**Рецензент:** Гилева Ольга Сергеевна, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

УДК 616.311 (084.4)  
ББК 56.612

ISBN 978-5-89895-932-6

© Авторы, 2019

© ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2019

# СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений . . . . .	4
ВВЕДЕНИЕ . . . . .	5
1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ. . . . .	6
1.1. Герпетическая инфекция как актуальная общемедицинская и стоматологическая проблема. . . . .	6
1.2. Научные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции . . . . .	9
1.4. Принципы комплексного лечения герпетической инфекции . .	18
2. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. . . . .	29
2.1. Практические рекомендации по диагностике простого герпеса губ	29
2.2. Практические рекомендации по комплексному лечению пациентов с простым герпесом губ . . . . .	31
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ . . . . .	35
Литература . . . . .	42
Приложения . . . . .	47

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЛИ — высокоинтенсивное лазерное излучение

ВПГ — вирус простого герпеса

ДМСО — диметилсульфоксид (димексид)

ИФ — интерферон

ИФА — иммуноферментный анализ

КТР — коэффициент термического расширения

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РИФ — реакция иммунофлуоресценции

СОР — слизистая оболочка рта

ФГБОУ ВО УГМУ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ЦМВ — цитомегаловирус

ADA — American Dental Association (Американская стоматологическая ассоциация)

HSV — Herpes Simplex Virus

ISO — International Organization for Standardization (Международная организация по стандартизации)

## ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования (ФГОС ВПО) по направлению подготовки специальности 31.05.03 — Стоматология 09.02.2016 N 96 Министерства образования и науки Российской Федерации, раздел «Вирусные заболевания, проявления на СОР и красной кайме губ» присутствует в учебном плане студентов стоматологического и других факультетов. Практические рекомендации посвящены проблеме герпетической инфекции в стоматологии и разработаны с учетом мирового научного и клинического опыта, а также экспериментальных, лабораторных и клинических данных, полученных авторами. В данном пособии представлены материалы, касающиеся современных представлений об этиологии, патогенезе герпетической инфекции, освещены современные методы диагностики и предложены актуальные алгоритмы комплексного лечения, приведены клинические случаи, в связи с чем данное пособие актуально и необходимо для практикующих врачей, ординаторов, аспирантов.

# **1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ**

## **1.1. Герпетическая инфекция как актуальная общемедицинская и стоматологическая проблема**

Герпетическая инфекция является одной из наиболее массовых инфекций человека. По данным ВОЗ, до 90% взрослого населения являются носителями ВПГ. Герпетические инфекции занимают второе место после гриппа по показателям смертности (35,8%). Летальность от диссеминированных форм герпетической инфекции составляет до 15,8% от всей летальности вирусных заболеваний.

Инфицированность герпес-вирусами нарастает с увеличением возраста изучаемой группы. Как правило, около 60% детей в возрасте 5-6 лет имеют антитела к ВПГ-1. У взрослых антитела выявляются уже в 80-90% случаев. Данные Центра по контролю над инфекционными заболеваниями (Атланта, США) свидетельствуют о том, что герпес-вирусами ежегодно инфицируются около 20 миллионов человек. Более того, есть предположения ученых о том, что герпес-вирусная инфекция в дальнейшем получит ещё более широкое распространение.

В России особую актуальность проблема герпес-вирусной инфекции приобрела в конце XX века. Увеличению числа пораженных герпетической инфекцией в РФ способствовали снижение уровня социальной защиты населения и неблагоприятная экологическая обстановка. Все эти факторы позволяют считать герпес-вирусные инфекции важнейшей медико-социальной проблемой.

Необходимо отметить, что до 20% пораженных герпетической инфекцией страдают различными ее формами. Клинические проявления герпетической инфекции характеризуются высокой степенью полиморфизма как по симптоматике,

так и по степени тяжести. По некоторым данным, у 66% женщин герпетическая инфекция протекает атипично.

Первичная герпетическая инфекция возникает у лиц, не имеющих иммунитета к данному вирусу, и, как правило, поражает детей в возрасте 1-3 лет. В этом случае она сопровождается ярко выраженной клинической картиной. По последним данным, 75% людей, перенесших первичную герпетическую инфекцию и являющихся ее носителями, отмечают в анамнезе хотя бы один случай обострения в течение жизни.

Рецидивирующая герпетическая инфекция встречается значительно чаще. Она наблюдается у лиц, имеющих в крови антитела к герпес-вирусам. Наиболее часто инфицирование герпес-вирусами происходит бессимптомно и не сопровождается клиническими проявлениями. Возникает рецидивирующая форма инфекции.

Клинические формы рецидивирующей герпетической инфекции крайне разнообразны. К ним относят не только герпетический хейлит и гингивостоматит, но и различные нехарактерные проявления, значительно затрудняющие диагностику. В научной литературе встречаются описания таких форм, как геморрагическая, геморрагически-некротическая, язвенная, отечная, элифантиазоподобная, зудящая, эритематозная, папулезная, герпетиформная экзема Капоши, генерализованный герпес. Высыпания на СОР могут сочетаться с проявлениями в периоральной зоне, сопровождаться присоединением бактериальной (чаще стрептококковой) инфекции (импетигоподобная форма) (рис. 1).



*Рис. 1. Герпетические высыпания на красной кайме губ и в углах рта*



**Рис. 2. Синдром  
Стивенса—Джонсона  
(проявление на коже)**



**Рис. 3. Синдром  
Стивенса—Джонсона  
(проявление на губах)**

В последние годы появились предположения о вирусной инициации развития синдрома Стивенса—Джонсона. Подтверждением ассоциации данного заболевания с герпес-вирусной инфекцией является высокая терапевтическая эффективность сочетанного применения Преднизолона с Ацикловиром (рис. 2, 3).

Часто герпетические проявления возникают в области глаз (рис. 4).

В течение наибольшего периода времени в организме человека ВПГ находится в латентном состоянии. Причиной обострения обычно являются факторы, приводящие к снижению иммунологического статуса (стресс, травмы, переохлаждение, перегревание, инсоляция, курение, употребление алкоголя, ухудшение питания, авитаминозы, фаза менструального цикла и иммуносупрессивная терапия).

Причиной рецидивирования герпетической инфекции, имеющей особое значение для практического здравоохранения, являются различные вмешательства в полости рта. Практически все стоматологические манипуляции в различной степени сопровождаются травмированием СОР. Например, постановка анестезии у пациентов с высокой частотой рецидивирования герпетической инфекции в полости рта в 75% случаев провоцирует обострение заболевания.



**Рис. 4. Проявление герпетической  
инфекции в области глаз**

Таким образом, герпетическая инфекция является актуальной общемедицинской проблемой, затрагивающей сферу профессиональной деятельности широкого круга специалистов (инфекционистов, иммунологов, дерматовенерологов, стоматологов, гинекологов).

## **1.2. Научные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции**

Герпес-вирусы были впервые идентифицированы в 1924 г. К настоящему времени открыто более 100 представителей семейства *Herpesvirioles*, из которых 8 патогенны для человека (альфа-, бета- и гамма-герпес-вирусы). Слизистую оболочку преимущественно поражают ВПГ I типа, ВПГ II типа, а также ВПГ V типа (цитомегаловирус) и вирус опоясывающего герпеса.

Основными входными воротами герпетической инфекции является слизистая оболочка, а также кожный покров. ВПГ обладает эпителиотропностью и проникает в клетку путем рецепторного эндоцитоза. Проникновение вируса в клетку — сложный многоступенчатый процесс, который происходит путем связывания вириона с цепями гликозаминогликанов клетки. В эпителиальной клетке происходит его репродукция. Затем по лимфатическим путям вирус попадает в кровь, развивается первичная вирусемия. Дальнейшее распространение вируса может происходить также нейрогенным путем (эндоневрально, периневрально, по шванновским клеткам).

При поражении СОР и кожи периоральной области образуются первичные элементы поражения — везикулы, которые позднее трансформируются во вторичные элементы поражения — эрозии и корочки. При генерализованных формах, развивающихся при выраженном иммунодефиците, образуются очаги некроза в центральной нервной системе, внутренних органах (печени, надпочечниках, селезенке и др.).

Отличительными свойствами всех герпес-вирусов человека являются тканевая тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Явление

персистенции состоит в способности вирусов непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках поражаемых тканей. Данная особенность их патогенеза создает постоянную угрозу развития рецидива заболевания. Латенция герпесвирусов — это пожизненное сохранение вирусов в скрытой, морфологически и иммунохимически видоизмененной форме. В таком состоянии вирусные частицы могут неопределенное время находиться в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения герпес-вируса) ганглиев чувствительных нервов.

Согласно современным представлениям, первичное инфицирование герпес-вирусами всегда переходит в пожизненную персистенцию инфекции. Научно доказано, что местом сохранения вируса в латентном состоянии являются чувствительные нейроны нервных ганглиев (ганглий тройничного нерва для ВПГ-1 и сакральные ганглии для ВПГ-2). Образование вирусных частиц, поддерживающих латенцию, происходит преимущественно в метаболически неактивных нейронах. На молекулярном уровне нестабильность экспрессии вирусного генома, а также изменение метаболического состояния нервных клеток непредсказуемо влияют на способность ВПГ к реактивации.

Ранее при изучении латенции герпетической инфекции считалось, что при этом явлении происходит полное прекращение синтеза вирусных белков. Согласно механизмам иммунных процессов, в таком случае происходило бы полное блокирование специфического распознавания вирусинфицированных нейронов иммунной системой хозяина. Данный логический вывод противоречит полученным результатам лабораторных исследований. По этой причине в настоящее время разработан ряд гипотез латенции герпетической инфекции.

Результаты последних научных исследований свидетельствуют о том, что установление латенции ВПГ возможно двумя путями: дефолт-латенция и латенция высоких копий. Первый ее вариант возникает в случае нарушения ранней генной экспрессии вируса ( $\alpha$ -гены), при которой не образуется продуктов экспрессии  $\beta$ - и  $\gamma$ -генов. Второй вариант возникает после ограниченной генной экспрессии в нервной клетке, при которой

происходит появление продуктов  $\alpha$ - и  $\beta$ -генов с последующей репликацией ДНК, но экспрессии  $\gamma$ -генов не происходит.

В последние годы появляется все больше данных, подтверждающих наличие периодической низкоинтенсивной экспрессии вирусных генов в некоторых специфических нейронах. Данное явление распознается CD8-лимфоцитами. Они, в свою очередь, путем продукции  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -ИФ) предотвращают полную реактивацию вируса.

На основании изложенного выше были сформированы 2 альтернативные теории возникновения рецидивов герпетической инфекции:

- статическая (ВПГ находится в клетках ганглиев в виде провируса; под влиянием триггерного фактора происходит его реактивация и перемещение по аксону периферического нерва к участку, где формируется очаг поражения);
- динамическая (постоянная репродукция и выделение небольшого количества вируса к очагу поражения, в котором возникают очаги инфекции; заболевание протекает бессимптомно в случае состоятельности местного иммунитета кожи и слизистой оболочки).

В настоящее время детально изучаются не только механизмы латенции и причины рецидивирования герпетической инфекции, но и иммуносупрессивное действие ВПГ. Важно отметить, что в процессе своей эволюции герпес-вирусы выработали многочисленные механизмы «ускользания» от иммунной системы хозяина.

По результатам последних исследований, главный из этих механизмов состоит в предотвращении апоптоза инфицированных вирусом клеток. Научно доказано, что данное явление происходит за счет синтеза различных протеинов, управляющих функцией клеток хозяина и противовирусным иммунным ответом.

Кроме того, герпетическая инфекция вызывает повреждение клеток моноцитарно-макрофагальной системы. ВПГ нарушает презентацию антигена на клеточной поверхности и формирует устойчивость к антигензависимому апоптозу. Инфицированные клетки в результате этого остаются неповрежденными. В ряде

случаев становится возможным полное разрушение иммунокомпетентных клеток (рис. 5).

Известно также, что гликопротеины герпес-вирусов участвуют в «ускользании» от иммунной системы путем блокирования классического и альтернативного путей активации системы комплемента.

Весь комплекс перечисленных выше механизмов обеспечивает способность герпес-вирусов репродуцироваться в клетках иммунной системы хозяина и вызывает трансформацию инфицированных клеток. Описанные механизмы служат основой иммунопатологических реакций, проявляющихся сдвигом в клеточном и гуморальном иммунитете. Развивается вторичный иммунодефицит. Иммунопатологические реакции при герпетической инфекции часто имеют аутоагрессивный характер и тем самым поддерживают иммуносупрессию. Таким образом, замыкается порочный круг иммунодефицита.

В настоящее время научно доказано, что частота возникновения клинических проявлений рецидивирующей герпетической инфекции и их интенсивность напрямую зависят от степени выраженности иммунодефицитного состояния. Несмотря на указанные достижения в изучении патогенеза герпетической инфекции, до настоящего времени не существует единого мнения о том, какие популяции иммунокомпетентных клеток наиболее прогностически значимы. На данный момент имеются данные о том, что CD4-клетки способны играть центральную роль в регулировании рецидивов инфекции. Вместе с тем в период рецидива герпетической инфекции регистрируется повышение количества CD8-лимфоцитов.



Рис. 5. Вирусные частицы в клетках

Кроме того, отсутствует и единая точка зрения на роль цитокинов в механизме иммунологических нарушений при различных клинических проявлениях герпетической инфекции. Установлено, что  $\gamma$ -ИФ и степень функциональной активности натуральных киллеров являются наиболее важными факторами, влияющими на латенцию ВПГ. От уровня продукции  $\alpha$ -ИФ зависят протекание и исход первичного инфицирования, продолжительность периодов обострения и степень тяжести. На основании отмеченных данных можно предположить, что частые рецидивы герпетической инфекции связаны с низкой способностью лимфоцитов к синтезу ИФ.

Таким образом, описанные особенности механизмов латенции и возникновения рецидивов герпетической инфекции убедительно доказывают необходимость проведения комплексного лечения, включающего системную и местную терапии. Именно в ситуации реактивации герпетической инфекции и репликации ВПГ в ганглии тройничного нерва назначение системных препаратов без местной медикаментозной поддержки будет недостаточно эффективным. В этом случае местные способы лечения будут способны дать эффект, заключающийся в снижении цитопатического действия самого ВПГ на эпителиальные клетки, активации местного иммунитета, а значит, и сокращении сроков регресса герпетических высыпаний.

### **1.3. Методы диагностики герпетической инфекции**

Проблеме диагностики герпесвирусной инфекции посвящено большое количество научных публикаций, что позволяет ее считать достаточно изученной. Однако в клинической практике нередки случаи, при которых постановка окончательного диагноза затруднена, что связано с выраженным полиморфизмом проявлений герпетической инфекции и большим количеством «стертых» клинических форм. В настоящее время считается, что постановка окончательного диагноза при герпетических инфекциях не возможна без проведения дополнительных методов исследования.

Современная лабораторная диагностика герпес-вирусной инфекции включает в себя две группы методов: первая из них подразумевает выявление возбудителя (вирусологический метод, полимеразная цепная реакция (ПЦР), реакция иммунофлуоресценции (РИФ)); вторая — антител (иммуноферментный анализ (ИФА)). Сочетание этих методов позволяет поставить обоснованный диагноз.

На данный момент «золотым стандартом» диагностики вирусных инфекций остается вирусологический метод. Сущность его состоит в выделении вируса в культурах чувствительных клеток (фибробластов) или куриных эмбрионах. Вирусологический метод характеризуется высокой чувствительностью (85—100%) и специфичностью (100%). Кроме того, он позволяет получить чистую культуру вируса, которая может быть использована для изучения чувствительности к противовирусным препаратам. К недостаткам метода могут быть отнесены дороговизна и трудоемкость. Результаты вирусологического метода получают в течение 2—14 дней, поэтому метод не используется при неотложных состояниях.

Метод электронной микроскопии позволяет обнаружить вирионы и определить видовую принадлежность вирусов по их морфологическим признакам. В настоящее время метод не нашел широкого практического применения по причине его низкой доступности, обусловленной необходимостью высокотехнологичного оборудования и определенной квалификации специалистов.

Биологическая проба состоит в заражении восприимчивых лабораторных животных (мышей, кроликов) биоматериалом, полученным от больного; метод используется в спорных случаях герпес-вирусной инфекции.

В настоящее время ведущая роль в диагностике герпетической инфекции отводится методам определения вирусной ДНК. Гибридизация ДНК — высокоспецифичный метод, позволяющий идентифицировать геном вируса после его специфического связывания с комплементарными молекулами ДНК. Сущность метода состоит в определении способности исследуемой вирусной ДНК специфически связываться (гибридизоваться) с меченой комплементарной ДНК известной структуры.

ПЦР — метод идентификации вирусов, в основе которого лежит многократное образование копий (амплификация) определенного участка ДНК, катализируемое ферментом ДНК-полимеразой (рис. 6). Для амплификации отбирают наиболее консервативную часть вирусного генома, которая наиболее четко отличает его от других.

На данный момент существуют качественный, полуколичественный и количественный варианты метода ПЦР. Качественная ПЦР позволяет определить лишь факт наличия вируса, но не дает возможности оценить его репродуктивную активность. Такой недостаток метода делает его неприемлемым в случае необходимости проведения дифференциальной диагностики между латентными, персистирующими и реактивированными формами инфекции. Полуколичественная ПЦР дает некоторую информацию о содержании вирусных ДНК, выраженную в виде условных обозначений (+, ++, +++, +++++). Количественный вариант метода ПЦР, позволяющий получить точные числовые значения, как правило, наиболее целесообразен. Достоинства метода ПЦР: высокая точность, быстрота получения результатов. Чувствительность ПЦР составляет 98%, специфичность — 94%.



Рис. 6. ПЦР-диагностика

Важно отметить, что даже количественная ПЦР не всегда позволяет точно разграничить латентные и реактивированные инфекции, так как в обоих случаях присутствует вирусная ДНК. Для такой дифференциальной диагностики используют ПЦР обратной транскрипции. При помощи этого метода можно подсчитать количество вирусной мРНК. Высокое количество мРНК-вируса свидетельствует о реактивированной инфекции.

Таким образом, на данный момент различные варианты метода ПЦР являются наиболее точными и доступными способами диагностики герпетической инфекции.

Иммуноморфологические методы — методы определения вирусных антигенов. Они позволяют выявить специфические вирусные молекулы в составе капсида или других структур вирионов. Для их идентификации используют соответствующие моноклональные антитела. Специфичность методов составляет около 90%, чувствительность гораздо ниже, чем у ПЦР (55-75%). Такие методы диагностики, как правило, проводятся для контроля качества ПЦР. Необходимость их проведения продиктована феноменом существования дефектных вирионов. Дефектные вирионы — вирусные частицы, не содержащие нуклеиновых кислот. Такие вирионы часто формируются при Herpes Simplex Virus 1 (HSV1) инфекции. Таким образом, для наиболее точной диагностики герпес-вирусных инфекций необходимо проведение комплексных исследований, включающих определение как вирусных ДНК, так и их антигенов.

Серологические методы направлены на определение характера и напряженности гуморального иммунитета против вирусных агентов. Наличие противогерпетических IgM свидетельствует об остроте инфекционного процесса (первичная инфекция, реинфекция, реактивация). Специфические IgG являются антителами вторичного иммунного ответа. Они выявляются во второй половине инфекционного процесса при первичном заражении, латентных инфекциях, персистенции и реактивации.

Проведение серологических исследований позволяет оценить иммунный статус пораженного организма. Например, сочетание положительного результата ПЦР, отражающего высокую репродуктивную активность вируса, с отрицательными серо-

логическими данными, свидетельствующими о низких титрах антител, может быть оценено как признак недостаточности противогерпетического гуморального иммунного ответа и послужить показанием для назначения иммунотерапии. Напротив, непропорционально высокое содержание антител в ситуации быстрого распространения вируса свидетельствует о низкой аффинности и avidности вырабатываемых иммуноглобулинов и риске иммунокомплексной патологии.

Иммунологические исследования являются обязательными при различных формах герпетических инфекций. Их необходимость обусловлена способностью вирусов оказывать иммуносупрессивное воздействие на организм. Набор показателей иммунограммы при герпетических инфекциях должен включать общий анализ крови, количество CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+CD4+ (Т-хелперы), CD3+CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD3+CD4+CD25+ (регуляторные Т-клетки), CD3-CD16+CD56+ (естественные киллеры), CD3-CD19+ (В-лимфоциты) клеток, а также определение их функциональной активности.

При острых и хронических герпес-вирусных инфекциях существенно изменяется интерфероновый статус организма. В случае острого процесса наблюдается значительное повышение концентрации ИФ в сыворотке крови вместе со снижающейся способностью лейкоцитов к их продукции. Такие изменения отражают нормальную реакцию организма на активную вирусную инфекцию. При хронической инфекции концентрация ИФ в сыворотке крови снижается, но отмечается повышение способности лейкоцитов к продукции данных цитокинов. Одновременное снижение концентраций ИФ в сыворотке крови и способности лейкоцитов к синтезу ИФ свидетельствует о тяжелом иммунодефиците.

Подводя итог сказанному выше, отметим, что в настоящее время разработано большое количество лабораторных методов диагностики герпес-вирусных инфекций. Общепризнанной является необходимость использования дополнительных методов исследования для верификации диагноза.

## 1.4. Принципы комплексного лечения герпетической инфекции

В последние десятилетия мнение исследователей по вопросу местного и общего лечения герпетической инфекции менялось неоднократно. В настоящее время как в РФ, так и за рубежом сформировалась единая концепция лечения герпетической инфекции. Согласно этой концепции, главная роль отводится системной медикаментозной терапии. Местные средства являются вспомогательными и могут лишь дополнять общее лечение.

Известно, что достичь полной элиминации вируса из организма одним из современных методов воздействия невозможно. Цель фармакотерапии при герпетической инфекции — переводение активно реплицирующихся вирусов в состояние латенции, снижение риска передачи инфекции и повышение показателей качества жизни пациентов.

К основным группам современных препаратов для лечения герпес-вирусной инфекции относятся ациклические синтетические нуклеозиды (ингибирование ДНК-полимеразы и репликации ДНК вируса), препараты ИФ (прямой противовирусный эффект), тромантадин и другие химические структуры (вирулицидное действие на внеклеточные вирусы, индукция интерферона), фоскарнет (ингибирование ДНК-полимеразы и синтеза ДНК вируса), средства растительного происхождения (специфические ингибиторы вирусной ДНК, индукция ИФ).

Наиболее часто в настоящее время для лечения герпетической инфекции применяются аналоги нуклеозидов (Ацикловир (Зовиракс), Валацикловир (Валтрекс), Пенцикловир (Фамвир), Ганцикловир (Цимевен)).

Механизм действия всех ациклических нуклеозидов состоит в ингибировании ДНК-полимеразы и репликации ДНК вируса. Он основан на том, что при репликации «дочерних» ДНК используются все нуклеозиды, которые содержатся в инфицированной «материнским» вирусом клетке. Если такую клетку наполнить избыточным количеством какого-либо псевдонуклеозидом, он будет использоваться при построении «дочерней» вирусной ДНК второго поколения вирусов. В результате «дочер-

няя» вирусная ДНК будет содержать дефектные по структуре нуклеозиды. Такая структурная особенность веществ в ее составе замедлит или полностью прекратит процесс ее копирования. По этой причине клонирование вирусов прекращается, наблюдается вирусостатический эффект.

При создании ациклических нуклеозидов в качестве матрицы чаще всего используют тимидин или гуанин. Первая фаза окислительного фосфорилирования естественных и синтетических нуклеозидов, обязательная для процесса включения в биосинтез, и сборка цепи вирусной ДНК проходят под влиянием не клеточных, а вирусных ферментов (тимидинкиназ и полимераз). Такой механизм продукции позволяет избежать возможного участия ациклических нуклеозидов в биосинтезе ДНК человеческих клеток. Таким способом достигается высокая специфичность противогерпетического эффекта.

Важно отметить, что для достижения эффективности противовирусной терапии ВПГ должен находиться в активном состоянии. После прекращения лечения репликация вируса, как правило, возобновляется. Отсюда следует, что применение таких препаратов возможно по эпизодической методике (5-10 дней) с целью купирования рецидива инфекции и по методике супрессивной терапии (назначение препарата на месяцы и годы в меньших дозах).

По данным литературы, через 1 год рецидивы инфекции отмечаются у 70% пациентов из группы плацебо и только у 12,5% — из группы принимавших Ацикловир. Последующие исследования выявили максимальную эффективность Ацикловира при его назначении в возможно более ранние сроки от начала проявления герпетической инфекции.

Имеются данные, что у 5-7% пациентов, страдающих рецидивирующей герпетической инфекцией, в процессе лечения развивается резистентность к Ацикловиру. Устойчивость к Ацикловиру формируется в результате мутаций в вирусной тимидинкиназе. На данный момент описаны два типа мутаций: первый приводит к дефициту тимидинкиназы, второй — к снижению сродства фермента к Ацикловиру. Штаммы вирусов герпеса, дефицитные по тимидинкиназе, проявляют

значительно сниженную вирулентность и вызывают инфекции в основном у людей с иммунодефицитом. Мутации в вирусной ДНК-полимеразе приводят лишь к умеренному снижению чувствительности вирусов герпеса к Ацикловиру.

Препараты ИФ оказывают прямой противовирусный эффект. Как правило, они представляют собой человеческий рекомбинантный ИФ-а-2 (Виферон, Генферон, Реаферон, интерферон лейкоцитарный). Препараты ИФ обладают противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием. Их иммуномодулирующий эффект обусловлен способностью регулировать взаимодействие иммунокомпетентных клеток. Кроме того, препараты ИФ способны стимулировать активность натуральных киллеров.

Противовирусный эффект данных препаратов заключается в подавлении синтеза белков вирусной оболочкой и синтеза вирусной м-РНК. ИФ связываются с клеточными рецепторами, вызывают активацию ферментов протеинкиназы и аденилатсинтетазы. В результате протекания данных процессов значительно изменяется топография мембраны. Изменение мембраны препятствует прикреплению и внедрению вирусов. Таким образом, ИФ обладает ингибиторным эффектом в отношении репликации вирусов.

*Тромантадин* — противовирусный препарат для наружного применения. Он оказывает вирулицидное действие на внеклеточные вирусы, а также стимулирует индукцию ИФ. Вирулицидное действие Тромантадина объясняется ингибированием абсорбции и пенетрации вирусов внутрь клетки. Важным свойством Тромантадина является отсутствие развития резистентности вирусов к препарату.

Фоскарнет представляет собой конкурентный ингибитор пирофосфата и обладает широким спектром противовирусной активности, угнетая ДНК-полимеразу герпесвирусов. Он медленно поступает в клетки, почти не подвергается химическим превращениям. Фоскарнет взаимодействует с участком связывания пирофосфата вирусной ДНК-полимеразы и обратимо блокирует отщепление пирофосфата от дезоксинуклеотидтрифосфатов.

Вместе с тем необходимо отметить, что этот фосфорсодержащий препарат обладает большей токсичностью, чем Ацикловир, что ограничивает его применение. Кроме того, установлено развитие устойчивости герпес-вирусов к данному препарату.

Средства растительного происхождения являются специфическими ингибиторами вирусной ДНК. Кроме того, они вызывают индукцию ИФ (Алпизарин, Панавир, Госсипол, Хелепин). Растительные препараты наиболее эффективны при начальных формах заболевания.

Отдельное место среди всех современных противовирусных препаратов занимает Триазавирин. *Триазавирин* — оригинальный препарат, синтезированный Институтом органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (научный руководитель — д. м. н. О. Н. Чупахин). Триазавирин — противовирусный препарат семейства азолоазинов, являющийся синтетическим аналогом пуриновых нуклеозидов (гуанина). Триазавирин (C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>5</sub>S) — натрия 7-метилтио-3-нитро-4-оксо-1,4-дигидро [1,2,4] триазоло [5,1-с] [1,2,4] триазин-1-ид дигидрат.

По агрегатному состоянию он представляет собой мелкокристаллический порошок или гранулы от светло-желтого до светло-коричневого цвета, горького вкуса. Триазавирин растворим в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетоне, плохо растворим в воде, не растворим в хлороформе.

Основным механизмом действия Триазавирина является ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов.

Триазавирин обладает широким спектром противовирусного действия в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов (преимущественно РНК). Триазавирин применяется в качестве лечебного и профилактического средства при вирусных заболеваниях (грипп, в том числе птичий и свиной, клещевой энцефалит, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, западный и восточный энцефаломиелиты).

В настоящее время препарат выпускается на предприятии ООО «Завод Медсинтез», входящий в Некоммерческое партнерство «Уральский фармацевтический кластер». Полномасштабные

доклинические испытания препарата Триазавирин проведены на базе ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ. В результате доклинических испытаний установлено, что Триазавирин относится к классу малотоксичных веществ.

На базе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург) проведены полностью I, II, III фазы клинических испытаний Триазавирина. Результаты испытаний показали безопасность препарата.

По результатам проведенных доклинических и клинических исследований не выявлено структурных изменений в исследованных органах и системах при применении препарата. По величинам параметров острой токсичности Триазавирин относится к малоопасным соединениям (ГОСТ 12.1.007—76).

Триазавирин не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки и кожу, не проникает через неповрежденную кожу в дозах, опасных для функционального состояния организма. Также установлено, что Триазавирин не обладает сенсibiliзирующими, аллергенными и иммунотоксическими свойствами, не оказывает воздействия на репродуктивную функцию самцов и самок, не обладает мутагенным действием и не является канцерогеном. Триазавирин характеризуется как соединение со слабовыраженными кумулятивными свойствами.

Научно доказано, что препарат эффективен при инъекционном и пероральном способах введения. Данных об эффективности Триазавирина в качестве местного противовирусного средства в доступной литературе не обнаружено. Отсюда становится понятной необходимость изучения эффективности применения Триазавирина с целью местной противовирусной терапии при герпетической инфекции.

Таким образом, в настоящее время разработано большое количество препаратов для лечения герпетической инфекции. Все они имеют свои достоинства и недостатки. Актуальной задачей современной медицинской науки является поиск новых противовирусных средств.

В последние годы появляется все больше данных о необходимости местной терапии герпетической инфекции. Отечественными и зарубежными авторами установлен ряд осо-

бенностей патогенеза вируса, подтверждающих необходимость местной терапии: во-первых, собственно в эпителиальных клетках происходит полный цикл репродукции ВПГ и выход полноценных вирионов; во-вторых, наряду с общим иммуносупрессивным действием ВПГ вызывает подавление и местных факторов защиты слизистой оболочки и кожи в очаге поражения; в-третьих, в ряде работ по электронной микроскопии гистологических препаратов кожи были получены данные о наличии возбудителя в виде провируса в местах традиционных клинических проявлений даже в период ремиссии заболевания. Данные факты подтверждают необходимость местной противовирусной терапии.

Авторы отмечают, что местное противовирусное лечение эффективно, но оправдано только в случае его проведения в ранних фазах обострения. Напротив, при необоснованном назначении лишь местного лечения у пациентов развиваются более тяжелые формы клинических проявлений герпетической инфекции, сокращается межрецидивный период.

С целью местного лечения проявлений герпетической инфекции также используются перечисленные выше группы фармакологических препаратов. На первое место в данном случае выходят противовирусные и иммуностропные средства в виде мазей и гелей. В настоящее время наиболее популярны препараты, относящиеся к группе ациклических нуклеозидов (мазь Ацикловир и ее аналоги). Вместе с тем они имеют ряд существенных недостатков, отмеченных ранее. Наличие проблем, связанных с применением уже существующих препаратов, диктуют необходимость и актуальность поиска новых местных противовирусных средств (рис. 7).

Ключевой проблемой, возникающей при применении местных лекарственных средств, является эффективная доставка действующего агента к патологическому очагу. Для повышения лечебного воздействия местных препаратов используют



*Рис. 7. Местная обработка патологических элементов на красной кайме губ*

проводники лекарственных средств (димексид, коллагеназа, гиалуронидаза и др.). Важно отметить, что в доступной литературе не было обнаружено информации о применении проводников лекарственных средств при местном лечении герпетической инфекции, что диктует необходимость тщательного подбора проводника и изучения эффективности разрабатываемой фармакологической композиции.

Среди препаратов отмеченной группы наиболее длительным опытом применения характеризуется диметилсульфоксид (димексид) (ДМСО). В качестве лекарственного средства очищенный ДМСО применяется в составе мазей для увеличения трансдермального переноса действующих веществ, поскольку за несколько секунд проникает через кожу и переносит другие молекулы. Он обладает выраженными кислотными свойствами, способностью образовывать соли, растворять органические и неорганические соединения. Растворяя медикаменты, он не снижает фармакологические эффекты лекарственных препаратов (анестетики, антибиотики, витамины, гепарин). Вместе с тем к недостаткам, ограничивающим применение ДМСО, относятся низкая химическая стабильность, возникающая отсюда сложность хранения, резкий неприятный запах, растекаемость, быстрая вымываемость из очага воздействия, трудоемкость применения, а также высокий риск развития аллергических реакций.

*Тизоль* — отечественный гелевый препарат для местного применения, выпускаемый предприятием ООО «ОЛИМП» (г. Екатеринбург), относящийся к группе проводников лекарственных средств. Гелевая структура препарата обеспечивает его проводимость через кожу, слизистые оболочки и другие биологические ткани на глубину до 8 см. Тизоль хорошо сочетается с лекарственными веществами, доставляет в патологический очаг внесенное в него вещество, не разрушая его, а полностью высвобождая в неизменном виде. Он обладает противовоспалительным, дегидратирующим, протекторным, противоотечным, местным анальгезирующим, увлажняющим, противозудным действием, ускоряет репаративные процессы в коже, обладает стерильностью и микробиологической чистотой. Кроме того, он

обеспечивает стерильность лекарственных композиций, значительно увеличивает сроки хранения лекарственных препаратов экстемпорального изготовления (от 0,5 до 1 года), уменьшает расход перевязочных материалов. Тизоль безопасен, экономичен, удобен в применении. Он не разрушается при воздействии ультразвука, что делает возможным его сочетанное использование с физиотерапевтическим фактором.

Наиболее современной разработкой среди проводников лекарственных средств является отечественный препарат Силативит (рис. 8), характеризующееся как средство для местного применения, обладающее противовоспалительной, регенерирующей и транскутанной активностью. К достоинствам Силативита могут быть отнесены экономичность и простота в получении, отсутствие токсичности, неспособность кумулироваться в организме, отсутствие местных и системных аллергических реакций. Эссенциальный микроэлемент кремний, содержащийся в его составе, стимулирует пролиферативно-репаративные процессы в тканях. Силативит обладает транскутанной и трансмукозной активностью, благоприятно влияет на процессы эпителизации, проявляет ранозаживляющее и противовоспалительное действия, не подвергается микробной контаминации, совместим с антимикробными и другими действующими веществами.

Таким образом, в настоящее время разработано большое количество разнообразных по физическим и химическим свойствам проводников лекарственных средств. Подбор оптимального из них в данной клинической ситуации позволяет максимально повысить эффективность введения и лечебного воздействия активного компонента лекарственной композиции, в том числе и противовирусного ингредиента.

Отдельное место среди методов местного лечения герпетической инфекции занимают физиотерапевтические методы. К ним относятся различные виды фототерапии (вирусопатический эффект



Рис. 8. Силативит



Рис. 9. Аппарат для лазеротерапии НИЛИ «Матрикс-стоматолог»

и активация местного иммунитета), озонотерапия (активация местного иммунитета и опосредованный противовирусный эффект), ультразвуковое воздействие и акупунктура.

В настоящее время в литературе имеются данные о результатах применения лазерного излучения для местного лечения герпетической инфекции. Важно отметить, что ранее с этой целью, как правило, использовалось низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) (АЛТ «Матрикс-стоматолог», «Орион-8») (рис. 9).

Механизм терапевтического действия НИЛИ связан со стимуляцией собственных факторов противовирусной защиты и местного иммунитета. Условно НИЛИ оказывает свое терапевтическое воздействие биофизическим, физическим и биохимическим путем, а также путем молекулярно-структурных изменений клеточных мембран. В результате воздействия НИЛИ в тканях организма наблюдаются разнообразные биологические эффекты, проявляющиеся на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Они обуславливают противоотечное, противовоспалительное, анальгезирующее, десенсибилизирующее, гипохолестеринемическое, бактерицидное, бактериостатическое, иммуномодулирующее действие.

Другим направлением использования лазерного излучения в комплексной терапии герпетической инфекции является применение высокоинтенсивных диодных лазеров (SiroLaser/Sirona).

На основании патогенеза герпетической инфекции и механизма действия высокоинтенсивного лазерного излучения (ВИЛИ) можно сделать предположение о процессах абляции и коагуляции, происходящих в облучаемых тканях и приводящих к противовирусному эффекту. Проникая в ткани, ВИЛИ быстро поглощается ее поверхностными слоями, разогревая их. Температурные параметры абляции достигают свыше 100 °С. Данное явление приводит к испарению воды и, следовательно, удалению эпителиальных тканей.

В более глубоких слоях кожи лазерная энергия, преобразуясь в тепловую, производит ряд последовательных эффектов. При температуре 80—100 °С происходит коагуляционный некроз, при 60—80 °С — денатурация экстрацеллюлярных белков, при 45—60 °С — сублетальное повреждение. Коагуляция подразумевает деградацию внутримолекулярных связей и денатурацию коллагена, во время которой трехмерная коллагеновая спираль раскручивается. Термическое повреждение вызывает воспалительный ответ и высвобождение медиаторов воспаления, в свою очередь стимулирующих активность фибробластов, вследствие чего усиливаются синтез коллагена и пролиферация кератиноцитов, а значит, и процессы тканевой регенерации.

К достоинствам лазерного воздействия могут быть отнесены отсутствие непосредственного контакта с областью воздействия и, следовательно, риска распространения внутрибольничной инфекции; четкий контроль глубины удаления тканей (в зависимости от выбранного режима и длительности воздействия глубина абляции составляет 0,5—3 мм), короткие сроки и безрубцовое заживление патологических элементов после процедуры.

Кроме того, ВИЛИ также обладает косвенным биостимулирующим действием, повышает микроциркуляцию, формирование коллагена и фибробластную активность.

## Резюме

Анализ данных литературы, касающихся современных представлений об этиологии, патогенезе и современных методах лечения герпетической инфекции, показал наличие большого количества открытых вопросов, непосредственно касающихся данной проблемы. Ученые, занимающиеся герпетическими инфекциями, не имеют общего мнения относительно способов лечения данных заболеваний. Единым является лишь мнение о необходимости комплексного лечения. На данный момент местные медикаментозные препараты для лечения герпетической инфекции не всегда эффективны. Таким образом, поиск и разработка новых противовирусных средств, а также оптимизация алгоритма комплексного лечения герпетической инфекции по-прежнему являются актуальными задачами современной медицинской науки.

## 2. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### 2.1. Практические рекомендации по диагностике простого герпеса губ

#### 1. Предварительный диагноз

Предварительный диагноз «простой герпес губ» (B00.11) ставится по результатам основных методов обследования.

#### *Жалобы*

Такие пациенты предъявляют жалобы на зуд, жжение, боль, появление высыпаний на красной кайме губ, коже лица, СОР.

#### *Анамнез жизни (Anamnesis vitae)*

Пациенты с простым герпесом губ могут отмечать сопутствующие соматические заболевания. Наиболее часто удается установить заболевания нервной системы (61,95%), сердечно-сосудистой системы (24,33%), желудочно-кишечного тракта (28,57%). Кроме того, некоторые пациенты указывают на заболевания ЛОР-органов (21,45%), эндокринной системы (11,94%).

#### *Анамнез настоящего заболевания (Anamnesis morbi)*

Большинство пациентов отмечают рецидивирование простого герпеса губ с частотой 2-6 раз в год. Средняя частота рецидивирования обычно составляет  $3,6 \pm 2,33$  раза в год.

Пациенты, как правило, могут указать «излюбленную» локализацию (красная кайма губ, кожа крыльев носа, щек, ушей, слизистая оболочка рта, носа) патологических элементов и провоцирующие факторы. Среди провоцирующих факторов большими наиболее часто отмечаются стресс, переохлаждение, перегревание, инсоляция, косметологические процедуры, фаза менструального цикла у женщин.

Средняя продолжительность рецидива составляет  $8,3 \pm 1,7$  дня.

#### *Осмотр*

При внешнем осмотре в первые сутки на красной кайме губ определяются сгруппированные пузырьки с прозрачным содержимым, со вторых — эрозии, затем корочки.

При осмотре полости рта на слизистой оболочке в первые часы определяются сгруппированные пузырьки с прозрачным

содержимым на ярко гиперемизированном фоне; спустя несколько часов (сутки) — эрозии с фестончатыми краями на гиперемизированном фоне. Важно отметить, что время существования пузырьков на СОР существенно меньше, чем на красной кайме губ, что связано с быстрым вскрытием пузырьков в полости рта.

При пальпации, как правило, определяются увеличенные регионарные лимфатические узлы, не спаянные с подлежащими тканями, болезненные или безболезненные. Кожа над ними не изменена.

## *II. Окончательный диагноз*

У пациентов с редкими рецидивами (до 2 рецидивов в год) при типичной локализованной форме окончательный диагноз ставится без применения лабораторных методов. Серологическая и вирусологическая диагностики не рациональны.

У пациентов с атипичными формами герпетической инфекции при частых рецидивах (свыше 4-6 раз в год) показано использование лабораторных методов. Как было отмечено выше, современная лабораторная диагностика герпетических инфекций включает в себя методы выявления возбудителя и методы выявления антител к нему. Наиболее достоверным считается подтверждение диагноза путем использования двух методов (по одному из каждой группы).

Для выявления возбудителя наиболее надежным, доступным и быстрым в настоящее время считается полимеразная цепная реакция (ПЦР), для выявления антител — иммуноферментный анализ (ИФА).

Таким образом, совокупность данных основных и дополнительных методов обследования позволяет поставить достоверный диагноз.

## 2.2. Практические рекомендации по комплексному лечению пациентов с простым герпесом губ

Главным принципом современного лечения герпетической инфекции является комплексность. Исходя из этого, пациентам с простым герпесом губ должна назначаться системная и местная терапии.

### I. Системная терапия:

- противовирусные препараты системного действия;
- обезболивающие и жаропонижающие препараты (при выраженном болевом синдроме, лихорадке);
- иммуномодулирующие препараты (по назначению иммунолога).

### II. Местная терапия:

- противовирусные препараты местного действия;
- антисептические препараты;
- обезболивающие препараты.

### III. Физиотерапевтическое лечение.

**I.** В качестве препаратов для **системной терапии** наиболее актуальной является группа ациклических синтетических нуклеозидов (Ацикловир, Валтрекс, Зовиракс, Виролекс).

#### Ацикловир

*Первичный клинический эпизод:*

- внутрь 200 мг 5 раз в день в течение 7—10 дней или
- 400 мг 3 раза в день 7—10 дней.

*Рецидив простого герпеса:*

- 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней или
- 400 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней или
- 800 мг 3 раза в сутки в течение 2 дней.

*При частом рецидивировании* (свыше 6 раз в год) в качестве супрессивной терапии — 400 мг 2 раза в сутки длительным курсом (6—12 месяцев).

*Показания:*

- лечение первичных и рецидивирующих инфекций кожи и слизистой оболочки, вызванных ВПГ;

- подавление рецидивов инфекций, вызванных ВПГ у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой;
- первичные и рецидивирующие инфекции, вызванные вирусом *Varicella zoster*.

*Противопоказания:* гиперчувствительность к ацикловиру или какому-либо другому компоненту препарата.

### Валацикловир

*Первичный клинический эпизод:* внутрь вне зависимости от приема пищи, запивая водой, 500 мг 2 раза в день в течение 7—10 дней.

*Рецидив простого герпеса:*

- 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней или
- 1,0 г 2 раза в сутки в течение 1 дня.

*При частом рецидивировании* (свыше 6 раз в год) в качестве супрессивной терапии: 500 мг 1 раз в сутки длительным курсом (6—12 месяцев).

*Показания:*

- лечение инфекций кожи и слизистой оболочки, вызванных ВПГ, включая лабиальный герпес (*Herpes labialis*);
- профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистой оболочки, вызванных ВПГ;
- лечение опоясывающего лишая (*Herpes zoster*) (препарат способствует купированию болевого синдрома, уменьшает его продолжительность и процент больных с болями, вызванными опоясывающим лишаем, включая острую и постгерпетическую невралгию);
- профилактика ЦМВ-инфекции, а также реакции острого отторжения трансплантата (у пациентов с трансплантатами почек), оппортунистических инфекций и других герпес-вирусных инфекций (ВПГ) после трансплантации органов.

*Противопоказания:*

- гиперчувствительность к Валацикловиру, Ацикловиру или любому другому компоненту препарата;
- детский возраст до 12 лет при профилактике ЦМВ-инфекции после трансплантации;

- детский возраст до 18 лет для всех остальных показаний (в связи с недостаточным количеством данных по клиническим исследованиям для указанной возрастной группы);
- с осторожностью: пациенты с почечной недостаточностью; пациенты с клинически выраженными формами ВИЧ-инфекции; одновременный прием нефротоксичных лекарственных средств.

### Фамцикловир

*Первичный клинический эпизод:* внутрь 250 мг 3 раза в сутки в течение 7—10 дней.

*Рецидив простого герпеса:*

— 125 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней или

— 1,0 г 2 раза в сутки в течение 1 дня.

*При частом рецидивировании* (свыше 6 раз в год) в качестве супрессивной терапии: 250 мг 2 раза в сутки длительным курсом (6—12 месяцев).

**Комментарии:** показанием к проведению лечения простого герпеса является наличие клинических проявлений заболевания. Наличие циркулирующих в сыворотке крови или других биологических жидкостях и секретах организма больного специфических противогерпетических антител не является показанием для назначения терапии. Ни один из препаратов не имеет преимуществ в эффективности воздействия на течение заболевания. Лечение не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту и тяжесть развития рецидивов в последующем.

**II.** В качестве **местной противовирусной терапии** рекомендуется назначать один из препаратов:

1) мазь Ацикловир 5% 4-6 раз в день (каждые 4 часа) в течение 5—10 дней;

2) крем Пенцикловир каждые 2 часа в течение 5 дней;

3) фармакологическая композиция на основе Силативита с добавлением Триазавирина 3 раза в день с интервалом 8 часов в течение 3 дней.

Кроме того, в схеме комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ рекомендуется проведение **местной обезболивающей терапии** для снижения выраженности болевого синдрома перед приемом пищи: Лидокаина гидрохлорид (2% гель) для аппликаций на болезненные участки 3 раза в день до купирования болевого симптома или Бензокаин (5% раствор) для обработки полости рта 2-3 раза в день до купирования болевого симптома.

С целью предотвращения вторичного инфицирования области высыпаний на фоне затрудненной индивидуальной гигиены полости рта рекомендуется применение **местных антисептических препаратов**:

- Хлоргексидина биглюконат (0,2% раствор) для полоскания полости рта 2-3 раза в день в течение 5-7 дней;
- раствор перекиси водорода 3% для обработки полости рта 2-3 раза в день в течение 5-7 дней.

**III.** В качестве **физиотерапевтического метода лечения** пациентов с простым герпесом губ рекомендуется воздействие высокоинтенсивным диодным лазером («SiroLaser»/«Sirona») в периоде предвестников и катаральном периоде (длина волны —  $970 \pm 15$  нм, толщина световода — 320—400 мкм, мощность — 2-4 Вт, частота импульсов — 1—10 кГц, режим работы — импульсно-периодический, способ воздействия — бесконтактный, время обработки каждого патологического элемента — 20 с) (рис. 11).



Рис. 11. Аппарат для лазеротерапии  
ВИЛИ «SiroLaser»

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

### Клинический случай № 1

*Пациентка К., 28 лет*, обратилась с жалобами на зуд, жжение, появление герпетических высыпаний на красной кайме и слизистой оболочке нижней губы слева.

**Анамнез настоящего заболевания.** Отмечает появление герпетических высыпаний с частотой 2-3 раза в год. «Излюбленная» локализация патологических элементов — красная кайма нижней губы слева. Провоцирующие факторы: переохлаждение, переутомление, стресс, косметологические процедуры. Настоящее обострение возникло около суток назад. Самостоятельно не лечилась.

*Status localis.* На красной кайме нижней губы слева сгруппированные болезненные пузырьки и эрозии на гиперемированном фоне размерами 3-5 мм (рис. 12а). СОР гиперемирована, отечна.

Папиллярная, маргинальная десна гиперемирована, отечна, кровоточит при зондировании. Зубодесневое прикрепление нарушено. На всех зубах в пришеечной области мягкий зубной налет, на передней группе зубов нижней челюсти в пришеечной области над- и поддесневой зубной камень светло-коричневого цвета.

Пальпируется поднижнечелюстной лимфатический узел слева эластичной консистенции, болезненный, не спаянный с окружающими тканями, размерами 1×1 см. Кожа над лимфатическим узлом не изменена.

РМА = 37%; ПИ = 0,9; УИГ = 2,5.

ВАШ боли = 6,35; ОНП-49-RU = 89,3.

На ОПТГ целостность кортикальной пластинки межальвеолярных перегородок нарушена. Наблюдается деструкция костной ткани до 1/3 длины корней смешанного типа.

*Лабораторные методы исследования.*

Исследование мазка эпителия СОР методом РИФ — положительный результат (интенсивность свечения ++).

Исследование РЖ:

- общие показатели: повышенное содержание общего белка (0,96 г/л), лейкоцитоз (76 клеток/мкл), снижение рН РЖ (7,1);

- иммунологические показатели: повышенное содержание ЛФ (14573 нг/мл), SIgA (211,5 мг/мл), средние значения ИФ-а (25,3 пг/мл).

*Общий анализ крови:* лейкоцитоз ( $10 \times 10^9$  л), повышение СОЭ (15 мм/ч).

Биохимический анализ крови в пределах физиологических норм.

*Диагноз* — простой герпес губ, В00.11; хронический генерализованный пародонтит легкой степени, К05.3.

*Лечение.* Пациентке назначено комплексное лечение по схеме с применением новой фармакологической композиции.

**3-й день наблюдения.** Пациентка предъявляет жалобы на наличие высыпаний на красной кайме нижней губы слева, легкий зуд, дискомфорт в пораженной области.

*Status localis.* На красной кайме нижней губы слева эрозии в стадии эпителизации, корочки размерами 2-3 мм (рис. 12б). СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА = 31%; ПИ = 0,6; УИГ = 2,2.

ВАШ боли = 1,1; ОНПР-49-RU = 47,9.

Пациентке рекомендовано продолжить комплексное лечение.

**5-й день наблюдения.** Пациентка жалоб не предъявляет. Обратилась с целью осмотра.

*Status localis.* На красной кайме нижней губы слева корочка размером 1 мм (рис. 12в). СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА = 29%; ПИ = 0,5; УИГ = 2,0.

ВАШ боли = 0; ОНПР-49-RU = 15,1.

Пациентке рекомендовано продолжить комплексное лечение.



а



б



в

Рис. 12. Пациентка К., 28 лет (исследуемая группа): а — до лечения; б — через 3 дня; в — через 5 дней

**7-й день наблюдения.** Пациентка жалоб не предъявляет. Обратилась с целью осмотра.

*Status localis.* Красная кайма губ розовая, умеренно увлажнена, без видимых патологических изменений. СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА = 28%; ПИ = 0,4; УИГ = 1,9.

ВАШ боли = 0; ОНП-49-RU = 5,1.

Пациентке рекомендовано продолжить комплексное лечение.

**14-й день наблюдения.** Пациентка жалоб не предъявляет. Обратилась с целью осмотра.

*Status localis.* Красная кайма губ розовая, умеренно увлажнена, без видимых патологических изменений. СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА = 25%; ПИ = 0,4; УИГ = 1,5.

ВАШ боли = 0; ОНП-49-RU = 5,1.

*Лабораторные методы исследования.*

Исследование РЖ:

- общие показатели: нормализация содержания общего белка (0,56 г/л), отсутствие лейкоцитоза (15 клеток/мкл), нормализация рН РЖ (7,45);
- иммунологические показатели: снижение содержания ЛФ (6429 нг/мл), SIgA (91,3 мг/мл), средние значения ИФ-α (24,0 пг/мл).

Общий анализ крови: отсутствие лейкоцитоза ( $7,3 \times 10^9$  л), нормализация СОЭ (12 мм/ч).

Биохимический анализ крови в пределах физиологических норм.

Пациентке рекомендовано продолжить комплексное лечение. Диспансерное наблюдение с периодичностью 1 раз/3 мес.

**Результаты диспансерного наблюдения.** В течение 24 месяцев диспансерного наблюдения рецидивов простого герпеса губ у пациентки отмечено не было.

## Клинический случай № 2

*Пациент Ч., 35 лет,* обратился с жалобами на зуд, жжение, появление герпетических высыпаний на красной кайме нижней губы справа.

**Анамнез настоящего заболевания.** Отмечает появление герпетических высыпаний с частотой 4-6 раз в год. Ранее патологические элементы появлялись на красной кайме губ, слизистой оболочке губ. Провоцирующие факторы: переохлаждение, переутомление, стресс, инсоляция. Настоящее обострение возникло около полутора суток назад. Самостоятельно не лечился.

*Status localis.* На красной кайме нижней губы справа сгруппированные болезненные пузырьки и эрозии на гиперемизованном фоне размерами 3 мм (рис. 13а). СОР гиперемизована, отечна.

Папиллярная, маргинальная десна гиперемизована, отечна, кровоточит при зондировании. Зубодесневое прикрепление нарушено. Пародонтальные карманы — 4-5 мм. На всех зубах в пришеечной области мягкий зубной налет, на передней группе зубов нижней челюсти в пришеечной области над- и поддесневой зубной камень светло-коричневого цвета.

Пальпируется поднижнечелюстной лимфатический узел справа эластичной консистенции, болезненный, не спаянный с окружающими тканями, размерами 1×1,5 см. Кожа над лимфатическим узлом не изменена.

РМА = 46%; ПИ = 4,0; УИГ = 2,6.

ВАШ боли = 6,2; ОНП-49-RU = 83,5.

На ОПТГ кортикальная пластинка межальвеолярных перегородок разрушена. Наблюдается деструкция костной ткани до  $\frac{1}{2}$  длины корней смешанного типа.

*Лабораторные методы исследования.*

Исследование мазка эпителия СОР методом РИФ — положительный результат (интенсивность свечения +++).

Исследование РЖ:

- общие показатели: повышенное содержание общего белка (0,98 г/л), лейкоцитоз (67 клеток/мкл), снижение рН РЖ (7,0);
- иммунологические показатели: повышенное содержание ЛФ (15162 нг/мл), SigA (210,1 мг/мл), средние значения ИФ-α (22,0 пг/мл).

Общий анализ крови: лейкоцитоз ( $10,5 \times 10^9$  л), повышение СОЭ (15 мм/ч).

Биохимический анализ крови в пределах физиологических норм.

*Диагноз* — простой герпес губ, B00.11; хронический генерализованный пародонтит средней степени, K05.3.

*Лечение.* Пациенту назначено комплексное лечение по схеме с применением новой фармакологической композиции и ВИЛИ (рис. 13б, в).

**3-й день наблюдения.** Пациент жалоб не предъявляет. Обратился с целью осмотра.

*Status localis.* На красной кайме нижней губы слева корочка размером 2 мм (рис. 13г). СОР болено-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА = 39%; ПИ = 3,8; УИГ = 2,4.

ВАШ боли = 0; ОНП-49-РУ = 24,1.

Пациенту рекомендовано продолжить комплексное лечение.



а



б



в



г

*Рис. 13.* Пациент Ч., 35 лет (группа лазерного воздействия): а — до лечения; б — во время процедуры воздействия ВИЛИ; в — сразу после процедуры; г — через трое суток

**5-й день наблюдения.** Пациент жалоб не предъявляет. Обратился с целью осмотра.

*Status localis.* Красная кайма губ розовая, умеренно увлажнена, без видимых патологических изменений. СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА = 35%; ПИ = 3,4; УИГ = 2,2.

ВАШ боли = 0; ОНIP-49-RU = 8,7.

Пациенту рекомендовано продолжить комплексное лечение.

**7 день наблюдения.** Пациент жалоб не предъявляет. Обратился с целью осмотра.

*Status localis.* Красная кайма губ розовая, умеренно увлажнена, без видимых патологических изменений. СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА = 32%; ПИ = 3,1; УИГ = 1,5.

ВАШ боли = 0; ОНIP-49-RU = 7,0.

Пациенту рекомендовано продолжить комплексное лечение.

**14-й день наблюдения.** Пациент жалоб не предъявляет. Обратился с целью осмотра.

*Status localis.* Красная кайма губ розовая, умеренно увлажнена, без видимых патологических изменений. СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА = 31%; ПИ = 2,9; УИГ = 1,4.

ВАШ боли = 0; ОНIP-49-RU = 4,3.

*Лабораторные методы исследования.*

Исследование РЖ:

- общие показатели: нормализация содержания общего белка (0,45 г/л), отсутствие лейкоцитоза (13 клеток/мкл), нормализация рН РЖ (7,44);
- иммунологические показатели: снижение содержания ЛФ (6241 нг/мл), SigA (89,2 мг/мл), средние значения ИФ-α (25,1 пг/мл).

Общий анализ крови: отсутствие лейкоцитоза ( $7,1 \times 10^9$  л), нормализация СОЭ (10 мм/ч).

Биохимический анализ крови в пределах физиологических норм.

Пациенту рекомендовано продолжить комплексное лечение. Диспансерное наблюдение с периодичностью 1 раз/3 мес.

*Результаты диспансерного наблюдения.*

В течение 24 месяцев диспансерного наблюдения у пациента было отмечено 2 рецидива простого герпеса губ, что свидетельствует о снижении частоты рецидивирования с 4-6 раз/год до 1 раза/год. Рецидивы настоящего заболевания характеризовались меньшей продолжительностью и площадью поражения, что подтверждает эффективность проводимого комплексного лечения.

## Литература

1. Аксамит, Л. А. Заболевания слизистой оболочки рта. Связь с общей патологией. Диагностика. Лечение / Л. А. Аксамит. – Москва: МЕДпресс-информ, 2016. – 288 с.
2. Борк, К. Болезни слизистой оболочки рта и губ. Клиника, диагностика и лечение: атлас и руководство; пер. с нем / К. Борк. – Москва: Мед. лит, 2011. – 448 с.
3. Деева, Э. Г. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинических исследований / Э. Г. Деева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 5. – С. 20–26.
4. Долгих, Т. И. Иммунологическая характеристика впервые возникшей герпетической инфекции / Т. И. Долгих // Инфекционные болезни. – 2010. – № 8. – С. 25–28.
5. Дьячкова, Л. В. Состав и технология получения комбинированных мазей противогерпетического действия / Л. В. Дьячкова // Вестник фармации. – 2012. – Т. 55, № 1. – С. 35–44.
6. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / под ред. А. Д. Кацамба, Т. М. Лотти; пер. с англ. – Москва: МЕДпресс-информ, 2008. – 736 с.
7. Игнатовский, А. В. Герпетическая инфекция: диагностика, лечение / А. В. Игнатовский // Врач. – 2012. – № 5. – С. 39–43.
8. Простой герпес (ПГ) у взрослых: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Международная ассоциация специалистов в области инфекции (МАСОИ), 2016. – Режим доступа: [cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/341](http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/341)
9. Львов, Н. Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология / Н. Д. Львов // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 22. – С. 1133–1138.
10. Вопросы вирусологии [Электронный ресурс] / под ред. Д. К. Львова. – № 4. – Москва: Медицина, 2015. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/0507-40884.html>.
11. Моисеев, А. А. К вопросу диагностики Herpes Simplex / А. А. Моисеев // БМИК. – 2013. – № 2. – С. 173.
12. Нагоев, Б. С. Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями / Б. С. Нагоев // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 19–22.
13. Нагоев, Б. С. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных рецидивирующей герпетиче-

- ской инфекцией / Б.С. Нагоев // Инфекционные болезни. – 2010. – № 8. – С. 27–29.
14. Новикова, И.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных с тяжелой формой герпетической инфекции / И.А. Новикова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 4. – С. 16–19.
  15. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования / О.И. Киселев, Е.Г. Деева, Т.И. Мельникова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57, № 6. – С. 9–12.
  16. Терехина, Н.А. Белки ротовой жидкости при герпетической инфекции / Н.А. Терехина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – Т. 9, № 6. – С. 86.
  17. Халдин, А.А. Стратегия и тактика ведения пациентов с герпес-вирусными инфекциями кожи и слизистых (стандартизация терапии) / А.А. Халдин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 6. – С. 44–47.
  18. Хонина, Т.Г. Новое в синтезе гидрофильных основ для фармацевтических композиций местного и наружного применения / Т.Г. Хонина // Материалы конференции «Фармация и общественное здоровье». – Екатеринбург, 2010. – С. 127–129.
  19. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of acyclovir and famciclovir in the management of herpes zoster / M. G. Gopal, Shannoma, B. C. S. Kumar [et al.] // J Clin Diagn Res. – 2013. – № 7. – P. 2904–2907.
  20. Acyclovir Lauriad (®): a muco-adhesive buccal tablet for the treatment of recurrent herpes labialis / C. Downing, J. Moayyad, A. Tamirisa, S. Tyring // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2014. – Vol. 12, № 3. – P. 283–287.
  21. A new antiviral drug Triazavirin: results of phase II clinical trial / O.I. Kiselev, E.G. Deeva, T.I. Mel'nikova [et al.] // Vopr Virusol. – 2012. – Vol. 57, № 6. – P. 9–12.
  22. Bader, M.S. Herpes zoster: diagnostic, therapeutic, and preventive approaches / M.S. Bader // Postgrad Med. – 2013. – Vol. 125, № 5. – P. 78–91.
  23. Characterization of DNA polymerase-associated acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1: mutations, sensitivity to antiviral compounds, neurovirulence, and in-vivo sensitivity to treatment / L.X. Wang, M. Takayama-Ito, H. Kinoshita-Yamaguchi [et al.] // Jpn J Infect Dis. – 2013. – Vol. 66, № 5. – P. 404–410.

24. Chuang, S.K. There is modest evidence that systemic acyclovir or valacyclovir prevents recurrent herpes labialis / S.K. Chuang // *J Evid Based Dent Pract.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 16–17.
25. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis / A. Cunningham, P. Griffiths, P. Leone [et al.] // *J Clin Virol.* – 2012. – Vol. 53, № 1. – P. 6–11.
26. Daily acyclovir to decrease herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission from HSV-2/HIV-1 coinfecting persons: a randomized controlled trial / A. Mujugira, A. S. Magaret, C. Celum [et al.] // *J Infect Dis.* – 2013. – Vol. 208, № 9. – P. 1366–1374.
27. Different aspects of virus persistence (review) / N. Barnabishvili, T. Topuria, P. Gamtsemlidze, M. Topuria // *Georgian Med News.* – 2012. – Vol. 206. – P. 73–78.
28. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: an in vivo study / R. R. de Carvalho, F. de P. Eduardo, K. M. Ramaldo [et al.] // *Laser Med Sci.* – 2010. – Vol. 25. – P. 397–402.
29. Effectiveness of antiviral agents for the prevention of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis / H. Rahimi, T. Mara, J. Costella, M. Speechley [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2012. – Vol. 113, № 5. – P. 618–627.
30. Efficacy of Topical 5% Acyclovir-1% Hydrocortisone Cream (ME-609) for Treatment of Herpes Labialis: a systematic review / M.I. Rosa, S.L. Souza, B.F. Farias, P. D. Pires, E.R. Dondossola, M. E. dos Reis // *An Acad Bras Cienc.* – 2015. – № 87, Suppl. 2. – P. 1415–1420. doi: 10.1590/0001-3765201520140701. Epub 2015 Aug 4.
31. Ferreira, D. de C. Impact of low-intensity laser on the suppression of infections caused by Herpes simplex viruses 1 and 2: in vitro study / D. de C. Ferreira, F.O. Martins, M.T. Romanos // *Rev Soc Bras Med Trop.* – 2009. – Vol. 42, № 1. – P. 82–85.
32. George, A.K. Acute herpetic gingivostomatitis associated with herpes simplex virus 2: report of a case / A.K. George, S. Anil // *J Int Oral Health.* – 2014. – № 6. – P. 99–102.
33. Herpes virus reactivation by low-intensity diode and CO<sub>2</sub> lasers / H.M. Saleh, A. S. Shaker, A.M. Saafan, A.K. Ibrahim // *Photomed Laser Surg.* – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 83–90.
34. High-intensity laser and photodynamic therapy as a treatment for recurrent herpes labialis / J. Marotti, F. F. Sperandio, E. R. Fregnani [et al.] // *Photomed Laser Surg.* – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 439–444.
35. Hospital-based emergency department visits with herpetic gingivostomatitis in the United States / S. Elangovan, N. Y. Karimbux, S. Srinivasan [et al.]

- // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2012. – Vol. 113, № 4. – P. 505–511.
36. Hoyt, B. Histological spectrum of cutaneous herpes infections / B. Hoyt, J. Bhawan // *Am J Dermatopathol.* – 2014. – Vol. 36, № 8. – P. 609–619.
  37. Inhibition of HSV-1 replication by laser diode-irradiation: possible mechanism of action / G. Donnarumma, V. De Gregorio, A. Fusco [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 1167–1176.
  38. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips) / C.C. ChI, S.H. Wang, F.M. Delamere, F. Wojnarowska, M.C. Peters, P. P. Kanjirath // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – № 8. – P. 1–169.
  39. Islam, N. Diagnostic discussion. Secondary or recurrent herpetic stomatitis / N. Islam, I. Bhattacharyya, D. Cohen // *Today's FDA.* – 2013. – Vol. 25, № 5. – P. 34–37, 39.
  40. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates / T.G. Khonina, A.P. Safronov, E.V. Shadrina [et al.] // *Journal of Colloid and Interface Science* 365. – 2012. – P. 81–89.
  41. Variation in the WBC differential count and other factors associated with reporting of herpes labialis: A population-based study of adults / C.G. Parks, M.E. Andrew, L.A. Blanciforti, M.I. Luster // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2007. – № 51. – P. 336–343.
  42. Porter, S. Oral and Maxillofacial Viral Infections / S. Porter, J.C. Leão, L.A. Gueiros // Springer International Publishing AG. – 2017. – 25 p.
  43. Predictors and outcomes of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: case-control investigation / D. Patel, D. Marchaim, G. Marcus [et al.] // *Clin Transplant.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 1–5.
  44. Prevention of recurrent herpes labialis outbreaks through low-intensity laser therapy: a clinical protocol with 3-year follow-up / C. de P. Eduardo, L.M. Bezinelli, F. de P. Eduardo [et al.] // *Lasers Med Sci.* – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 1077–1083.
  45. Worldwide Topical Penciclovir Collaborative Study Group. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: combined results of two trials / G.W. Raborn, Y. Martel, M. Lassonde, M.A. Lewis, R. Boon, S.L. Spruance // *J Am Dent Assoc.* – 2002. – Vol. 133, № 3. – P. 303–309.
  46. Recurrent herpes simplex infections: laser therapy as a potential tool for long-term successful treatment / D.C. Ferreira, H.L. Reis, F.S. Cavalcante [et al.] // *Rev Soc Bras Med Trop.* – 2011. – Vol. 44, № 3. – P. 397–399.

47. Stoopler, E. T. Topical and systemic therapies for oral and perioral herpes simplex virus infections / E. T. Stoopler, R. Balasubramaniam // *J Calif Dent Assoc.* – 2013. – Vol. 41, № 4. – P. 259–262.
48. The effect of 670-nm low laser therapy on herpes simplex type 1 / P. J. Muñoz Sanchez, J. L. Capote Femenías, A. Díaz Tejada, J. Tunér // *Photomed Laser Surg.* – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 37–40.
49. Tools for the Diagnosis of Herpes Simplex Virus 1/2: Systematic Review of Studies Published Between 2012 and 2018 / Z. Arshad, A. Alturkistani, D. Brindley, C. Lam, K. Foley, E. Meinert // *JMIR Public Health Surveill.* – 2019. – № 5 (2). doi: 10.2196/14216.
50. Tubridy, E. Clinical Inquiry: Which drugs are most effective for recurrent herpes labialis? / E. Tubridy, G. Kelsberg, St. Anna L. // *J Fam Pract.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 104–105.
51. Vere Hodge, R. A. Antiviral agents for herpes simplex virus / R. A. Vere Hodge, H. J. Field // *Adv Pharmacol.* – 2013. – Vol. 67, № 1. – P. 38.
52. Westley, S. Recurrent intra-oral herpes simplex 1 infection / S. Westley, R. Seymour, K. Staines // *Dent Update.* – 2011. – Vol. 38, № 6. – P. 368–374.
53. Widener, R. W. Herpes simplex virus / R. W. Widener, R. J. Whitley // *Handb Clin Neurol.* – 2014. – Vol. 123. – P. 251–263.
54. Wong, Y. J. Systemic nucleoside antiviral agents may be effective in prevention of recurrent herpes labialis / Y. J. Wong, A. Veitz-Keenan // *Evid Based Dent.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 54.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

## *Приложение 1*

### Тесты

1. При герпесе патологический процесс в эпителии называется:
  - акантозом;
  - гиперкератозом;
  - паракератозом;
  - папилломатозом;
  - +баллонирующей дегенерацией.
2. Патологический процесс в слизистой оболочке рта, приводящий к развитию симптома Никольского:
  - акантоз;
  - +акантолиз;
  - спонгиоз;
  - гиперкератоз;
  - паракератоз.
3. Острый герпетический стоматит следует дифференцировать с:
  - +атопическим хейлитом;
  - гиперпластическим кандидозом;
  - атрофическим кандидозом;
  - десквамативным глосситом;
  - +аллергическим (медикаментозным) стоматитом.
4. Препарат, обладающий противовирусной активностью:
  - Нистатин;
  - Дибазол;
  - Трихопол;
  - +Ацикловир;
  - Цифран.
5. При лечении герпеса в начале заболевания мероприятия направлены на:
  - +блокаду вируса в нервных трофических окончаниях;
  - воздействие на анаэробную микрофлору;
  - выявление и устранение очагов хронической инфекции;
  - санацию полости рта;
  - эпителизацию.

6. Жалобы больного при контактной аллергии в полости рта на:  
+зуд и жжение;  
-запах изо рта;  
-сухость;  
-кровоточивость десен;  
-верно 1) и 3).
7. Папула в переводе с латинского означает:  
+бугорок;  
-узелок;  
-узел;  
-рубец;  
-чешуйка.
8. Вторичный элемент поражения при остром герпетическом стоматите носит название:  
-афта;  
-папула;  
+эрозия;  
-пузырек.
9. Синдром Мелькерссона—Розенталя включает:  
-складчатый язык и десквамативный глоссит;  
+складчатый язык и макрохейлит;  
-складчатый язык и макроглоссит;  
-складчатый язык и ромбовидный глоссит.
10. Возбудитель опоясывающего лишая:  
-актиномицеты;  
-палочка Леффлера;  
+вирус Варицелла-Зостер;  
-вирус простого герпеса;  
-фузоспирохета Венсана.
11. Первичный элемент поражения при остром герпетическом стоматите носит название:  
-афта;  
-корка;  
-папула;  
-эрозия;  
+пузырек.

12. Морфологические элементы хронических трещин губ:  
+язва;  
+афта;  
-трещина;  
-кровянистая корка;  
-верно 3) и 4).
13. Опоясывающий лишай может вызвать осложнение в виде:  
-аллергии;  
-хронического рецидивирующего афтозного стоматита;  
-хронического рецидивирующего герпетического стоматита;  
-ящура;  
+трофического расстройства пораженной области.
14. Клиническая картина хейлита Манганотти характеризуется наличием:  
+2-3 эрозий без тенденции к кровоточивости и эпителизации;  
-эрозивной поверхности с инфильтрацией подлежащих тканей;  
-атрофичных уплощенных бляшек, покрытых корками, «географического» рисунка;  
-ограниченного участка ороговения, покрытого тонкими, плотно сидящими чешуйками;  
-болезненного узла с бугристой поверхностью, возвышающегося над эпителием на 3-5 мм.
15. Пузырек — первичный морфологический элемент поражения при:  
-плоском лишае;  
+простом герпесе;  
-лейкоплакии;  
-пузырчатке;  
-сифилисе.
16. Для профилактики рецидивов герпеса с целью специфической десенсибилизации применяется:  
+интерферон лейкоцитарный;  
-культуральная инактивированная вакцина;  
-герпетическая вакцина;  
-кислота аскорбиновая;  
-гистаглобулин;  
-стимуляция выработки эндогенного интерферона.

17. Под онкологической настороженностью понимают знание:
- +ранних симптомов заболевания;
  - препаратов для лечения;
  - профессиональных вредностей;
  - допустимых доз лучевой терапии;
  - расположения онкологических служб.
18. Первичное инфицирование вирусом герпеса отличается от рецидива:
- локализацией процесса;
  - +остротой течения;
  - болезненностью элементов поражения;
  - размером элементов поражения;
  - длительностью заболевания.
19. При эксфолиативном хейлите процесс на кожу:
- переходит;
  - +не переходит;
  - зависит от стадии процесса;
  - зависит от возраста;
  - зависит от клинической формы.
20. Хронический рецидивирующий герпес следует дифференцировать с:
- +сифилисом;
  - плоской лейкоплакией;
  - гиперпластическим кандидозом;
  - атрофическим кандидозом;
  - атопическим хейлитом.
21. Возникновению трещин губ способствуют:
- вирусы;
  - вредные привычки;
  - сухость губ;
  - врожденные особенности архитектоники губ;
  - +верно 2), 3) и 4).
22. Атопический хейлит — это:
- +самостоятельное заболевание;
  - симптом системной атопии;
  - осложнение герпетической инфекции;
  - макрохейлит;
  - верно 3) и 4).

23. Диагностическими клетками при простом герпесе являются:
- +гигантские многоядерные клетки;
  - акантолитические клетки Тцанка;
  - клетки Лангханса;
  - многоядерные полиморфные клетки;
  - ксантомные клетки.
24. Путь передачи вируса, вызывающего герпангину:
- парентеральный;
  - трансплацентарный;
  - зоонозный;
  - половой;
  - +воздушно-капельный.
25. Синдром приобретенного иммунодефицита является заболеванием:
- аллергическим;
  - грибковым;
  - бактериальным;
  - +вирусным;
  - аутоиммунным.
26. При исследовании регионарных лимфатических узлов необходимо определить их:
- гиперемию;
  - +болезненность;
  - абсцедирование;
  - площадь;
  - +форму.
27. Герпангина вызывается вирусом:
- Эпштейна—Барр;
  - +Коксаки;
  - Варицелла-Зостер;
  - простого герпеса;
  - гриппа.
28. Источником ВИЧ-инфекции является:
- крупный рогатый скот;
  - +человек — носитель ВИЧ;
  - кровососущее насекомое;
  - птица;
  - грызун.

29. Дифференциальную диагностику язвенно-некротического гингивита Венсана проводят с:

- острым герпетическим стоматитом;
- ВИЧ-инфекцией;
- сахарным диабетом;
- глоссалгией;
- +верно 1) и 2).

### Ситуационная задача № 1

*Пациентка А., 25 лет*, обратилась с жалобами на зуд, жжение, появление высыпаний на красной кайме нижней губы слева.

*Анамнез настоящего заболевания:* отмечает появление герпетических высыпаний с частотой 1-2 раза в год. Настоящее обострение возникло около суток назад. Самостоятельно не лечилась.

*Status localis.* На красной кайме нижней губы слева сгруппированные болезненные эрозии, корочки на гиперемизованном фоне размерами 3-5 мм. СОР гиперемизована, отечна.

Пальпируется поднижнечелюстной лимфатический узел слева эластичной консистенции, болезненный, не спаянный с окружающими тканями, размерами 0,5×1 см. Кожа над лимфатическим узлом не изменена.

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные методы обследования необходимы для постановки окончательного диагноза?
3. Составьте план комплексного лечения пациентки.

### Ситуационная задача № 2

*Пациент Б., 32 года*, обратился с жалобами на зуд, жжение, появление высыпаний на красной кайме и коже верхней губы слева, крыле носа слева.

*Анамнез настоящего заболевания:* отмечает появление герпетических высыпаний с частотой 5-6 раз в год. Настоящее обострение возникло около 2 суток назад. При возникновении обострений самостоятельно наносит мазь Ацикловир 5%, в течение нескольких дней обострения стихают, но затем возникают вновь.

*Status localis.* На красной кайме верхней губы слева и крыле носа сгруппированные болезненные эрозии, корочки на гиперемизованном фоне размерами от 2 до 5 мм. СОР гиперемизована, отечна.

Пальпируется поднижнечелюстной лимфатический узел слева эластичной консистенции, болезненный, не спаянный с окружающими тканями, размерами 1×1 см. Кожа над лимфатическим узлом не изменена.

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные методы обследования необходимы для постановки окончательного диагноза?
3. Консультации каких смежных специалистов необходимы данному пациенту?
4. Составьте план комплексного лечения пациента.

### **Ситуационная задача № 3**

*Пациентка В., 42 года*, обратилась к стоматологу с целью плановой санации полости рта.

*Анамнез жизни:* отмечает появление герпетических высыпаний с частотой 5-6 раз в год. «Излюбленная» локализация патологических элементов — красная кайма нижней губы слева. Провоцирующие факторы: переохлаждение, переутомление, стресс, косметологические процедуры. При обострении использует мазь Ацикловир 5%.

1. Какие рекомендации Вы дадите пациентке перед началом плановой санации полости рта?
2. Консультации каких смежных специалистов необходимы данной пациентке?
3. Какие дополнительные методы обследования необходимы перед началом плановой санации полости рта?

### **Ситуационная задача № 4**

*Пациентка Г., 20 лет*, обратилась к стоматологу с целью лечения среднего кариеса в ходе плановой санации полости рта. Пациентка предъявила жалобы на жжение, наличие высыпаний на красной кайме верхней губы слева.

*Анамнез настоящего заболевания:* отмечает появление герпетических высыпаний с частотой 3-4 раза в год. Настоящее обострение возникло около менее суток назад. Самостоятельно не лечилась.

*Status localis.* На красной кайме верхней губы слева сгруппированные пузырьки, болезненные эрозии на гиперемированном фоне размерами 3-5 мм. СОР гиперемирована, отечна.

Пальпируется поднижнечелюстной лимфатический узел слева эластичной консистенции, болезненный, не спаянный с окружающими тканями, размерами 1×1 см. Кожа над лимфатическим узлом не изменена.

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Будете ли Вы продолжать плановую санацию полости рта в данное посещение?
3. Какие рекомендации Вы дадите данной пациентке?
4. Составьте план комплексного лечения пациентки.

### **Ситуационная задача № 5**

*Пациентка Д., 45 лет,* обратилась с жалобами на зуд, жжение, появление высыпаний на красной кайме нижней губы слева.

Анамнез настоящего заболевания: отмечает появление герпетических высыпаний с частотой 1 раз в год. Настоящее обострение возникло около суток назад. Самостоятельно не лечилась.

*Status localis.* На красной кайме нижней губы слева сгруппированные болезненные эрозии, корочки на гиперемированном фоне размерами 3 мм. СОР гиперемирована, отечна.

Регионарные лимфатические узлы не увеличены, безболезненны.

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Составьте план диагностических мероприятий и комплексного лечения пациентки.
3. Какие физиотерапевтические методы можно включить в план комплексного лечения пациентки?

**Мандра Юлия Владимировна  
Семенцова Елена Анатольевна  
Григорьев Сергей Сергеевич  
Жегалина Наталья Максовна  
Светлакова Елена Николаевна  
Власова Мария Ивановна  
Болдырев Юрий Анатольевич  
Котикова Анастасия Юрьевна  
Ивашов Александр Сергеевич  
Легких Александр Владимирович**

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ  
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С ПРОСТЫМ ГЕРПЕСОМ ГУБ**

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ  
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ,  
КЛИНИЧЕСКИХ ОРДИНАТОРОВ, СТУДЕНТОВ  
СТАРШИХ КУРСОВ**

ISBN 978-5-89895-932-6



*Редактор Суворова Любовь Владимировна  
Корректор Горбунова Елена Леонидовна  
Оформление, верстка Амромин Илья Михайлович*

Оригинал-макет подготовлен:  
Издательский Дом «ТИРАЖ»  
г. Екатеринбург  
Тел.: +7 (908) 920-84-78  
E-mail: ps-press@mail.ru  
www.dental-press.ru