

Герпесвирусные инфекции у детей

Профессор И.И. Львова
Кафедра детских инфекционных болезней
ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России

Пермь - 2017

Герпесвирусные инфекции
вызываются ДНК-содержащими,
широко распространенными вирусами семейства Herpesvirida,
объединенными свойством пожизненного персистирования
в организме человека и способностью вызывать
многообразные манифестные формы заболеваний
в условиях иммунной недостаточности.

**Массовые условно патогенные
оппортунистические инфекции.**

**Герпесвирусами заражено
95-99% населения земного шара**

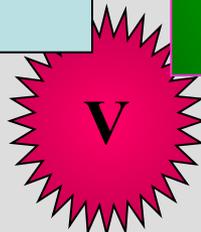
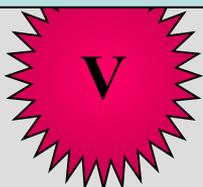


**Медленные инфекции:
инкубационный период
до месяцев и лет**

**Иммунная недостаточность
- хронические
рецидивирующие
инфекции**

**Нормально
функционирующий
иммунитет -
персистенция или
латентное течение**

**Мультиформность
поражения
органов и
тканей**



По данным ВОЗ

Смертность от герпетических инфекций
среди вирусных заболеваний
на втором месте (15,8%) после гепатитов (35,8%).

**Неуклонный рост герпесвирусных заболеваний.
Более 100 типов герпесвирусов (HHV).
Клинически значимы и определяемы 8 типов.**

HHV-1, 2

Вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов.

Возбудители поражения кожи и слизистых:

офтальмогерпес, генитальный герпес, нейрогерпес и др.

HHV-3

Вирус варицелла-зостер (ВО ОГ).

Возбудитель ветряной оспы и опоясывающего герпеса.

HHV-4

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ).

Возбудитель инфекционного мононуклеоза, атипичных и хронических форм, лимфомы Беркитта, рака носоглотки.

HHV-5

Цитомегаловирус (ЦМВ).

Возбудитель инфекционного мононуклеоза;
полиорганных поражений: слюнной железы,
гепатитов, почек. ЦНС и др. с выраженной иммунной
недостаточностью;
генерализованных форм с летальным исходом.

HHV-6

Герпесвирус 6 типа (ВГЧ-6).

Возбудитель фатальных интерстициальных пневмоний и инфекционных розеол новорожденных.

Клинические проявления, известные сегодня:

- ✓ внезапная экзантема, не поддающаяся лечению антигистаминными препаратами («6 болезнь»);
- ✓ лихорадка без очага инфекции;
- ✓ инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобный синдром;
- ✓ фебрильные судороги, энцефалиты, энцефаломиелиты, эпилепсия;
- ✓ гепатит;
- ✓ интерстициальная пневмония.

HHV-7

Герпесвирус 7 типа.

Возбудитель полиморфных заболеваний с синдромом хронической усталости.

HHV-8

Герпесвирус 8 типа.

Возбудитель саркомы Капоши и лимфопролиферативных заболеваний.

Human herpesviruses

3 subfamily: α -, β -, γ -

α - herpesviruses:
HHV 1,2,
HHV 3
(varicella zoster)

**β -
herpesviruses:**
HHV-5 (CMV),
HHV-6,
HHV-7

**γ -
herpesviruses:**
HHV-4 (VEB) ,
HHV-8

α -herpesviruses тропны к эпителиальным и нервным клеткам.

β -herpesviruses инфицируют лимфоциты, моноциты и нейтрофилы.

γ - herpesviruses лимфотропны.

Биологические свойства ННУ

- ✓ Внутриклеточный паразитизм.
- ✓ Пожизненная персистенция в клетках ганглиев центральной нервной системы, иммунокомпетентных клетках и эпителии различных органов.
- ✓ Многократная реинфекция в течение жизни новыми штаммами вирусов.

Биологические свойства α -herpesviruses

ВПГ-1, ВПГ-2, ВО и ОГ

- ✓ Короткий репродуктивный цикл.
- ✓ Быстрое распространение по клеточной культуре.
- ✓ Эффективное разрушение зараженных клеток.
- ✓ Способность существовать в латентной форме преимущественно в нервной ткани.

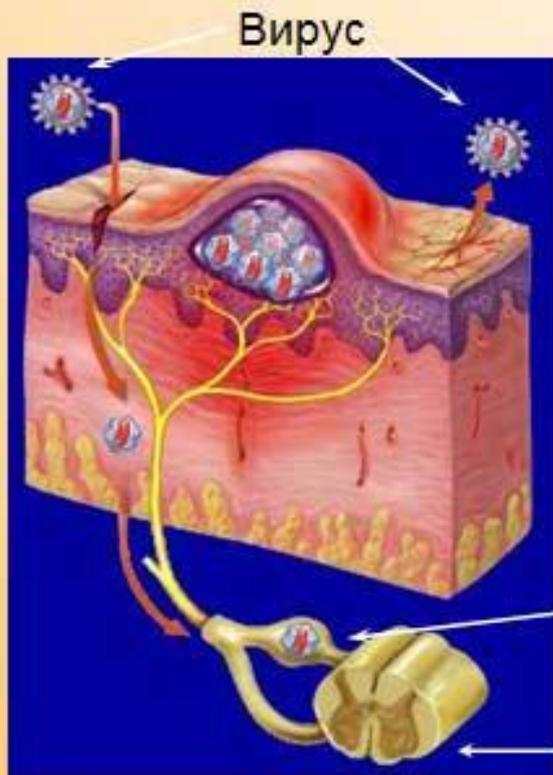
Ворота инфекции - эпителиальные клетки кожи и слизистых.

Персистируют в ганглиях:

ВПГ-1 - шейных,

ВПГ-2 - крестцовых.

ВО и ОГ - периферических нервов
(тройничного, межреберных и др.).

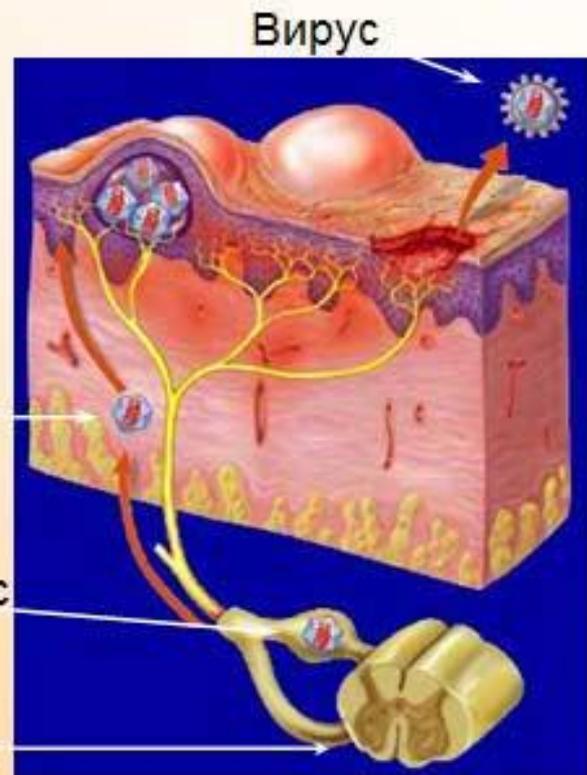


**Начальное
инфицирование**

Аксональная
передача
вируса

Латентный вирус

Спинальный мозг



**Активизация
инфекции**

Illustration by FH Netter. ©2001 Icon Learning Systems.

Реплицируются при провокации и передаются по нервным путям на кожу, слизистые, вызывая везикулярные высыпания.



**Биологические свойства β - herpesviruses:
ЦМВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7**

- ✓ Длительный репродуктивным цикл.
- ✓ Медленное распространение по культуре клеток.
- ✓ Увеличение зараженных клеток в размере (цитомегалия).
- ✓ Способность сохраняться в латентной форме в эпителии слюнных желез, почек и других тканей.

γ - herpesviruses: ВЭБ, ВГЧ-8

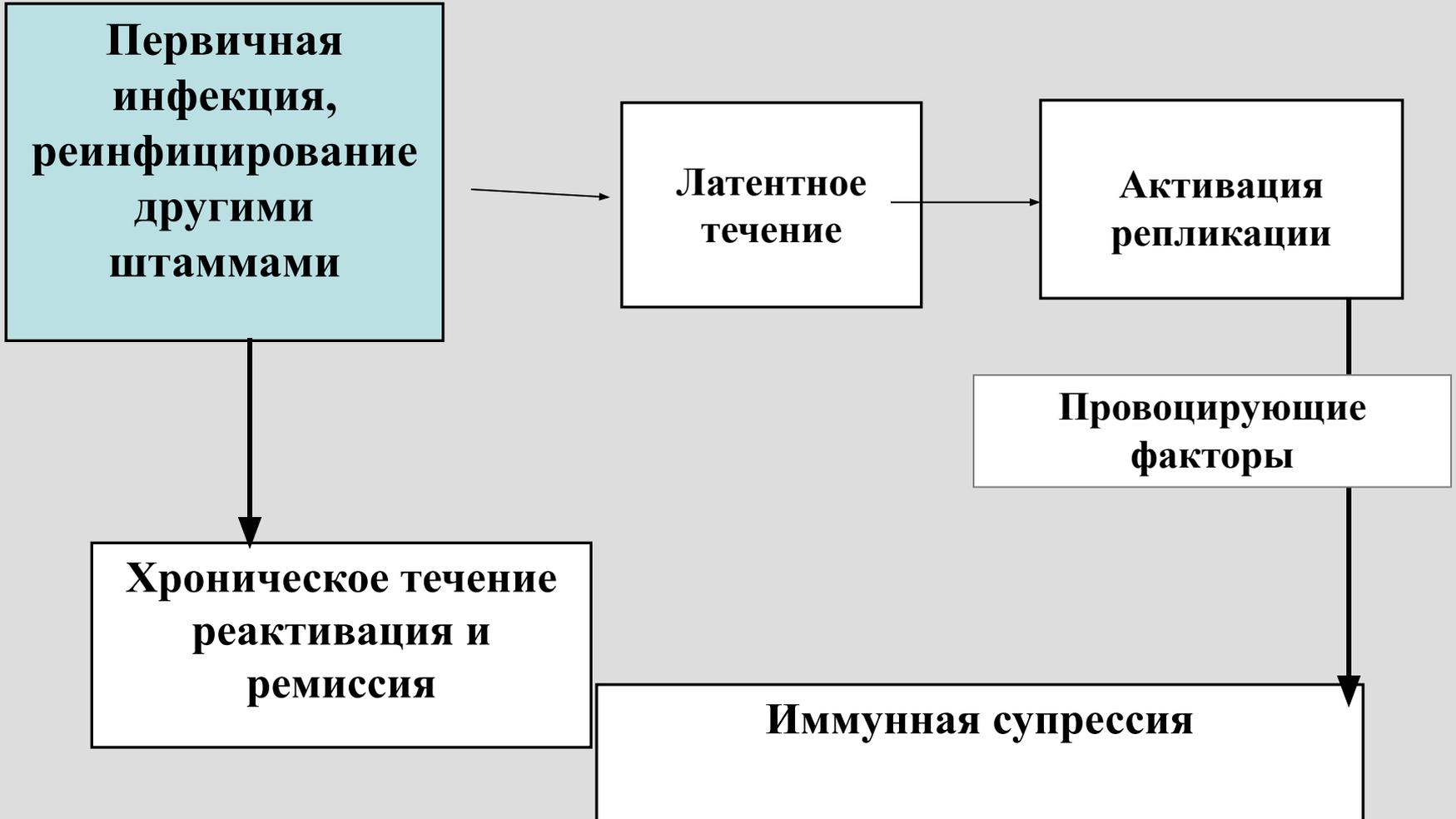
Репликация преимущественно в лимфоцитах.

**Герпесвирусы
системные лимфо, эпителио,
висцеротропные,
опухолеродные иммунопатогены,
способные поражать
все органы и ткани человека.**

The Clinical Spectrum of HHV



Течение герпесвирусных инфекций



Факторы активации и реактивации

- ✓ Бактериальные и вирусные инфекции.
- ✓ Обострение аллергии.
- ✓ Лихорадка.
- ✓ Инсоляция.
- ✓ Переохлаждение.
- ✓ Эмоциональный стресс.

Специфический иммунный ответ - самый активный элемент противовирусной защиты

Формируется при контакте с антигенной системой вирусов в процессе разрушения вирионов ферментами фагоцитирующих клеток.

Цельные вирионы - слабые антигены, поэтому первичная инфекция обычно протекает на первых этапах при полном превосходстве вирусов над иммунной системой.

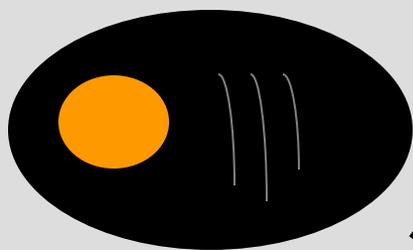
**Клиническая картина:
бессимптомность или манифестные формы -
определяется состоянием иммунной защиты.**

Первичный иммунный ответ

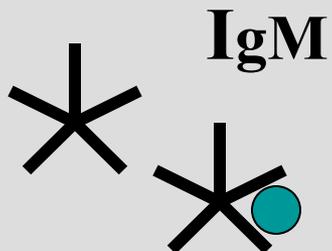
- ✓ Начинается с 4 дня после контакта с нарастанием уровня IgM к концу второй недели, со снижением к концу четвертой недели. Срок жизни IgM - 6-8 недель.
- ✓ IgG появляются с 14 дня после заражения с максимальным уровнем к 6-8 неделе. В первые 3 месяца - IgG низкоavidные (с ИА - менее 30%). В дальнейшем - высокоavidные.

**Повышение через 4 недели уровня IgG
- развитие первичной инфекции.**

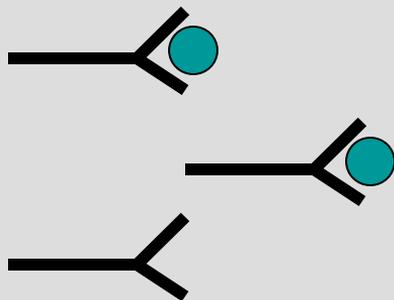
Специфические антитела



В-лимф.



IgM



IgG

Появляются первыми при первичной инфекции и в первые дни активации вируса.

Появляются спустя 14 дней при первичной инфекции и остаются на определенном уровне в течение жизни.

При рецидиве инфекции

(вторичный иммунный ответ
при активации или реактивации)

организм, имеющий антигенный опыт,
отвечает быстрой выработкой IgG
с повышением титра на 2 неделе.

IgM отсутствуют или - в низком титре.

При латентном течении

- стабильно низкие титры высокоавидных IgG

(ИА более 50%)

**Серологические тесты
используются для контроля течения инфекционного
процесса и эффективности иммунного ответа**

- ✓ **Появление антител у ранее серонегативного лица – инфицирование.**
- ✓ **Детекция низкоавидных IgG-антител (индекс авидности до 30%) - острая инфекция.**
- ✓ **IgM - острый активный процесс.**

- ✓ **Нарастание IgG** - активация инфекционного процесса.
- ✓ **Снижение титра IgG**
у иммунокомпromетированного больного -
связывание антигена (потребление) при активной
репликации вируса.

Критерии ИФА диагностики герпесвирусных ВУИ и активности репликации:

IgM,

низкоавидные IgG,

титр IgG в пуповинной крови ребенка
больше материнского,

титр IgG при повторном обследовании
в 2-4 раза больше.

Иммунологические дефекты при хронических герпесвирусных инфекциях

- ✓ Снижение продукции эндогенного интерферона.
- ✓ Снижение активности натуральных киллеров и антителозависимой цитотоксичности.
- ✓ Уменьшение абсолютного числа и снижение активности Т-лимфоцитов (CD3+ и CD4+ клеток).
- ✓ Уменьшение абсолютного числа и активности нейтрофилов.
- ✓ Повышение количества иммунных комплексов.

При хроническом рецидивирующем процессе нарушения затрагивают все звенья иммунного ответа.

Результаты бактериального обследования ротоглотки

Streptococcus hemoliticus

6%

Candida albicans

22,5%

Staphylococcus aureus

51,6%

Enterococcus faecalis

68%

Глубокий дисбиотический процесс в ротовой полости из-за нарушения местного иммунитета на фоне ВИН.



KDL

ДИАПАЗОН

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Посев на флору 1

выполнено

Материал - мазок из зева.

Выявленные микроорганизмы

Enterococcus faecalis

10*4

Чувствительность к антибиотикам

Амоксициллин/клавуланат

устойчивый

Ампициллин

устойчивый

Ванкомицин

устойчивый

Гентамицин

устойчивый

Хлорамфеникол

чувствительный

Ципрофлоксацин

чувствительный

Наименование исследования

Результат

Ед.изм.

Нормальное значение

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Посев на флору 1

выполнено

Комментарий: Материал - с задней стенки глотки.

Выявленные микроорганизмы

Enterococcus faecalis

10*8

Чувствительность к антибиотикам

Амоксициллин/клавуланат

чувствительный

Ампициллин

чувствительный

Ванкомицин

устойчивый

Гентамицин

чувствительный

Хлорамфеникол

чувствительный

Ципрофлоксацин

чувствительный

Выявленные микроорганизмы.

Staphylococcus aureus

10*4

Чувствительность к антибиотикам.

Амикацин

чувствительный

Амоксициллин/клавуланат

чувствительный

Ванкомицин

чувствительный

Гентамицин

чувствительный

Доксициклин

чувствительный

Оксациллин

чувствительный

Ципрофлоксацин

чувствительный

Патогенетическое обоснование терапии герпесвирусных инфекций

Иммуноглобулины в/в - на ранних этапах тяжелых генерализованных первичных и рецидивирующих форм заболеваний для снижения числа свободных вирионов с целью подавления генерализации инфекции, снижения активности процесса,
- «специфическая дезинтоксикация».

Основные принципы иммунотерапии - сочетание этиотропных и иммуномодулирующих препаратов

- ✓ **Подавление репликации вирусов с целью ограничения распространения - противовирусная терапия.**
- ✓ **Нормализация иммунного ответа с целью формирования полноценной защиты – иммуномодулирующая терапия.**
- ✓ **Восстановление местного иммунитета.**

Принцип супрессивной терапии

Длительный прием противовирусных препаратов.

**Вне рецидивов - в более низких дозах
с поддерживающими иммуномодуляторами.**

Схемы иммунотерапии и иммунопрофилактики у детей с ВИН и оппортунистическими инфекциями

составляются с учетом диагноза,
фазы и активности процесса,
возраста,
принципов этиотропной и патогенетической терапии.

Подавление репликативной активности вирусов

(Зовиракс, Изопринозин, интерфероны и индукторы).

Нормализация нейро-эндокринно-иммунного статуса

(режим, контроль сна, медикаментозная терапия: адаптол, фито и гомеопатическая; иммуномодулирующая терапия: интерфероны и индукторы, имунорикс, ликопид и др.).

Коррекция местного иммунитета

(ротоглотки, кишечника, кожи).

Режим «антигенного щажения»:

предотвращение интеркуррентных инфекций

(домашнее воспитание и семейная профилактика);

временный отвод от профилактических прививок.

**Приказ Минздрава России
от 09.11.2012 N 876н
"Об утверждении стандарта
специализированной медицинской помощи
детям при хронических герпесвирусных
инфекциях"
(Зарегистрировано в Минюсте России
01.02.2013 N 26784)**

**«Персистирующие вирусные инфекции
- не только инфекционное заболевание,
но и проявление глубоких генетических нарушений
внутренней среды организма человека,
ведущих к необратимым для него,
как биологического вида, последствиям».**

Акад. В.А.Черешнев, 2000

Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса (ВПГ-инфекция)

«В сознании большей части медиков России герпесвирусные инфекции – это "маленькие", безобидные болезни, ограничивающиеся у взрослых "простудами" и "лихорадками" на губах или коже и "молочницами" у детей.

Такое впечатление сформировалось, видимо, по той причине, что тяжелые формы, оказываются вне поля зрения практикующих врачей»

Л.Н. Хахалин, 2002

Зарегистрированные антенатальные факторы риска ВИН

у новорожденных ОРИТН ДГКБ №13 (N- 527 человек, 2004-2006).

И.И. Львова, М.Ю. Новиков, 2008.

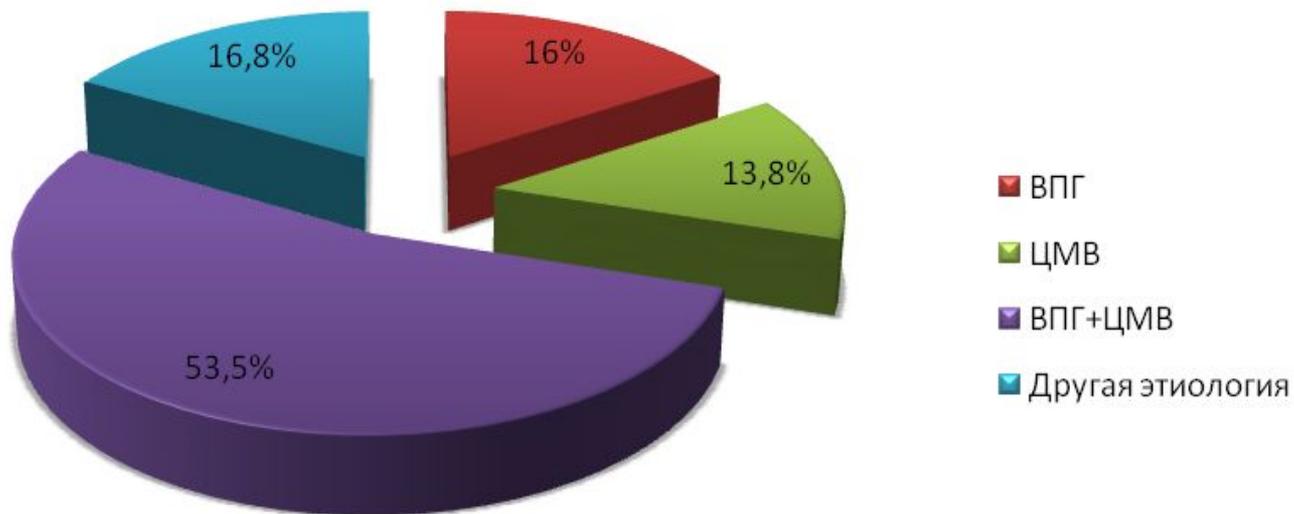
Хронические рецидивирующие

- ✓ урогенитальные инфекции - 62% -79%,
- ✓ экстрагенитальные инфекции - 16,2%-24,2%.

- ✓ ОРВИ повторные - 27%-34%,
- ✓ рецидивирующая ВПГИ - 2%.

**По данным опроса матерей,
хр. рецидивирующая ВПГИ - 60%.**

Среди тяжелых форм ВУИ ВПГИ - 69,5%



Структура смертности от внутриутробных инфекций

Микоплазмоз – 12%

Герпес – 10%

Хламидиоз – 8%

ОРВИ – 8%

ЦМВ – 6%

Кандида – 5%

Гепатит В – 1%

Листерия – 2%

внутриклеточные и герпесвирусные



Какие особенности ВПГИ уже известны?

1. Персистенция внутриклеточно в ганглиях спинного мозга.
2. 80-90% заражаются перинатально, не имея клинических симптомов при рождении. **При первичном инфицировании, чаще всего, ребенок здоров.**
3. До 80% новорожденных с манифестными формами неонатального герпеса рождаются от матерей с латентным течением ВПГИ.
4. Одна из самых широко распространенных инфекций: к подростковому возрасту IgG имеются у 90%.
Отсутствие антител - иммунокомпрометированность.

**ВУИ ВПГИ кожная форма
при латентном течении инфекции у матери**



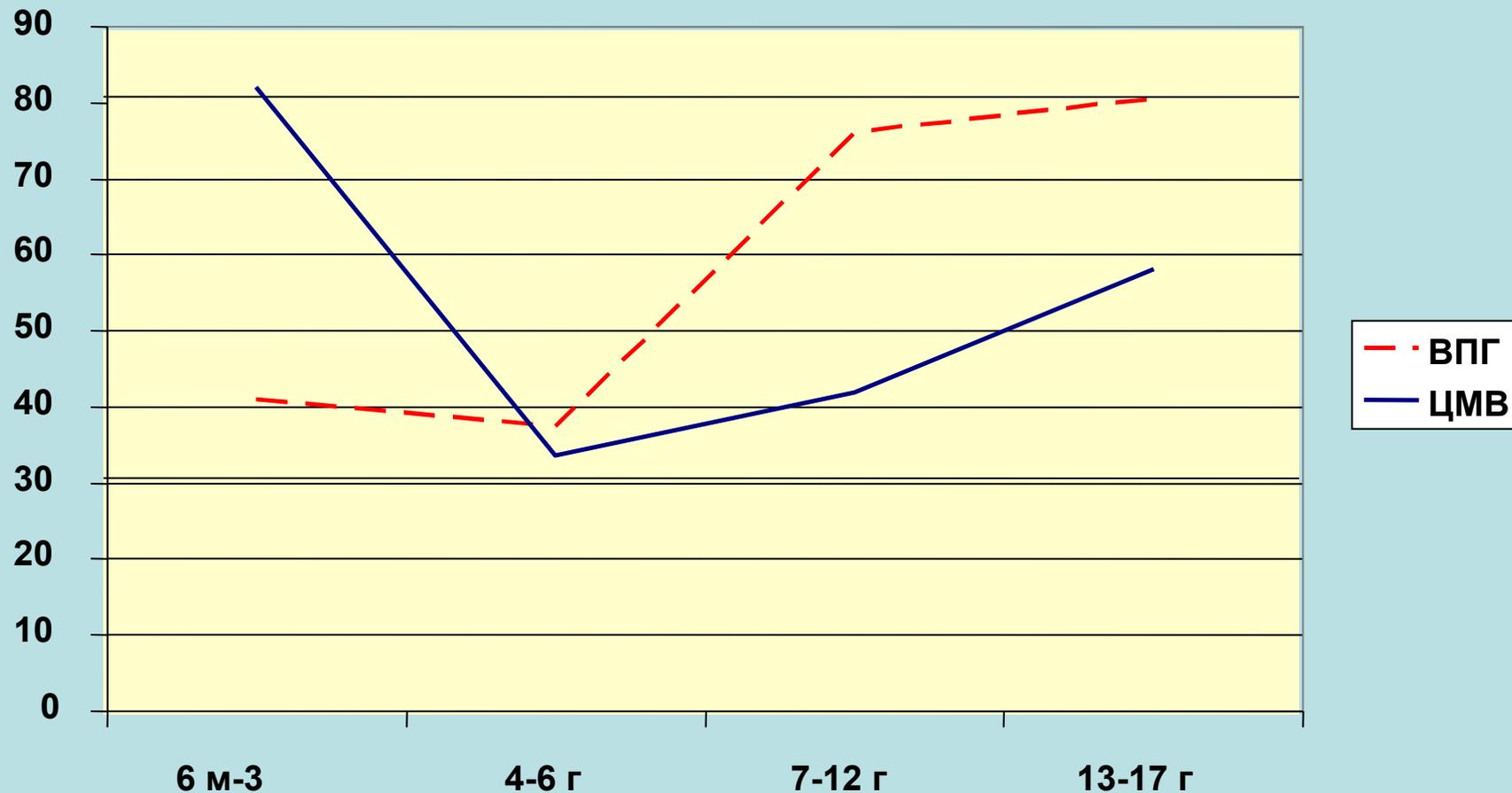
У матери 30 лет в I триместре IgG к ВПГ - 1:3200.

Хронической рецидивирующей ВПГИ, как и атипичных форм, не было.

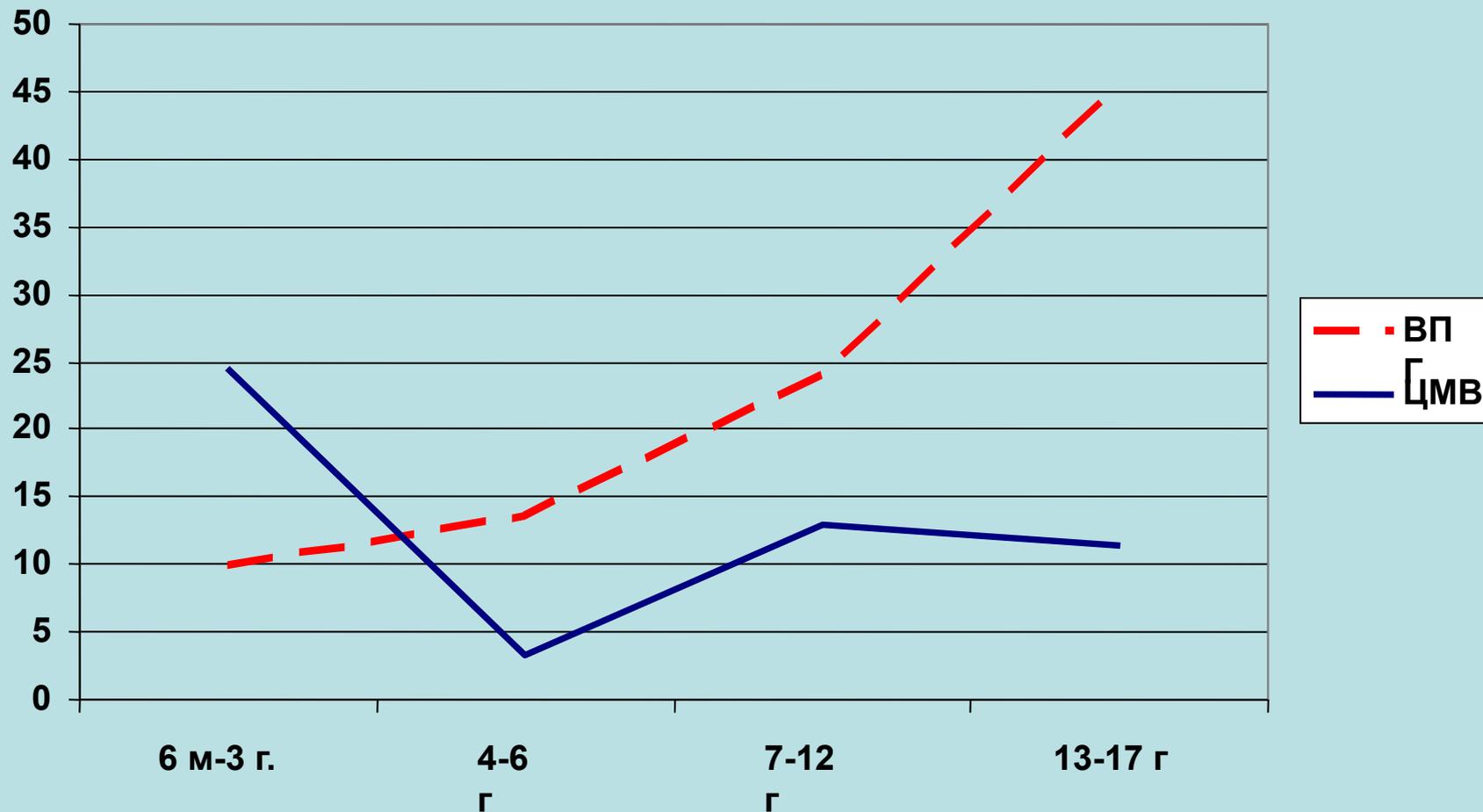
В 36 недель ОРВИ легкая форма.

Парное исследование

ИФА	Мать	Ребенок
ИА IgG к ВПГ	99%	29%



г.
Инфицированность вирусами простого герпеса и цитомегалии



Распространённость типичных форм хронической инфекции ВПГ и ЦМВ

Какие особенности ВПГИ уже известны?

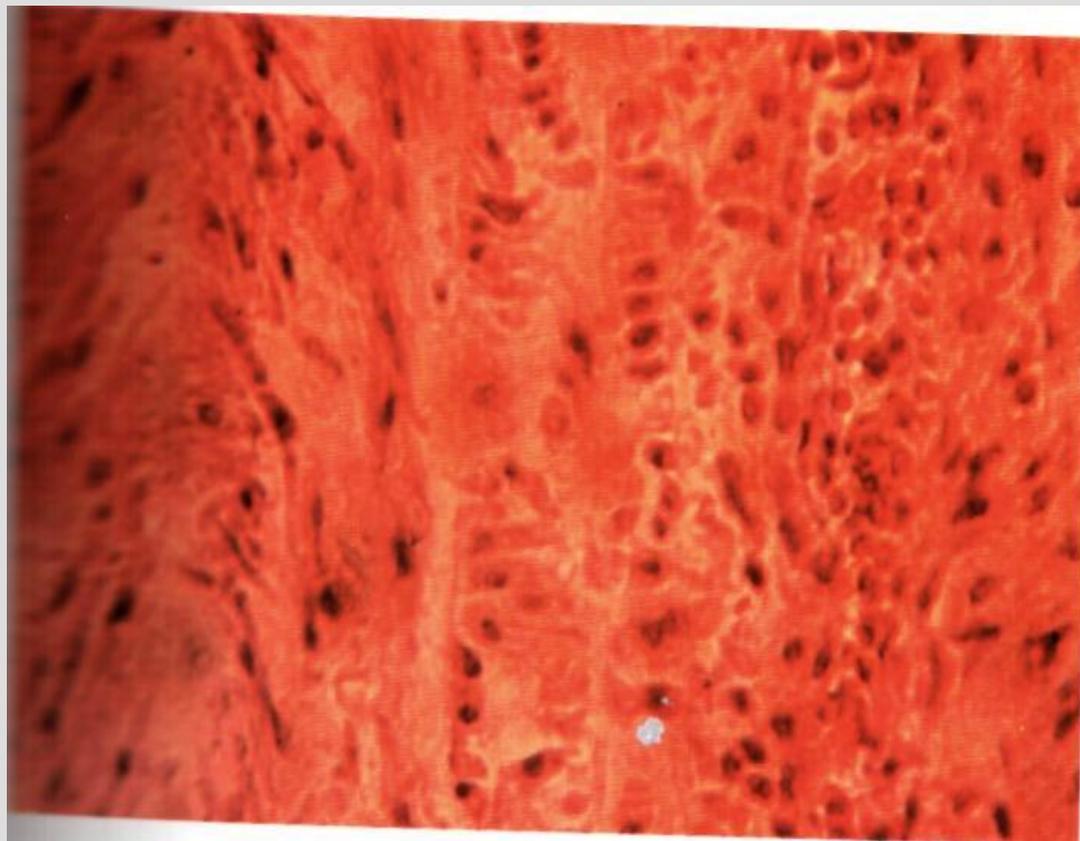
5. Серонегативность беременной - высокий риск ВУИ.
Положительная сероконверсия - признак активации инфекции.
6. **Наибольшая инфекционная опасность для ребенка – заражение в III триместре беременности и во время родов.**
7. Тропность к ЦНС, CD-4 клеткам, эпителиальным клеткам кожи и гепатоцитам.
8. Цитопатогенный эффект в тропных тканях (некрозы, повреждение эндотелия капилляров).

Внутриутробная ВПГ-инфекция

Крупные клетки с гиперхромным ядром в мышечной артерии пуповины.

Окраска гематоксилином и эозином

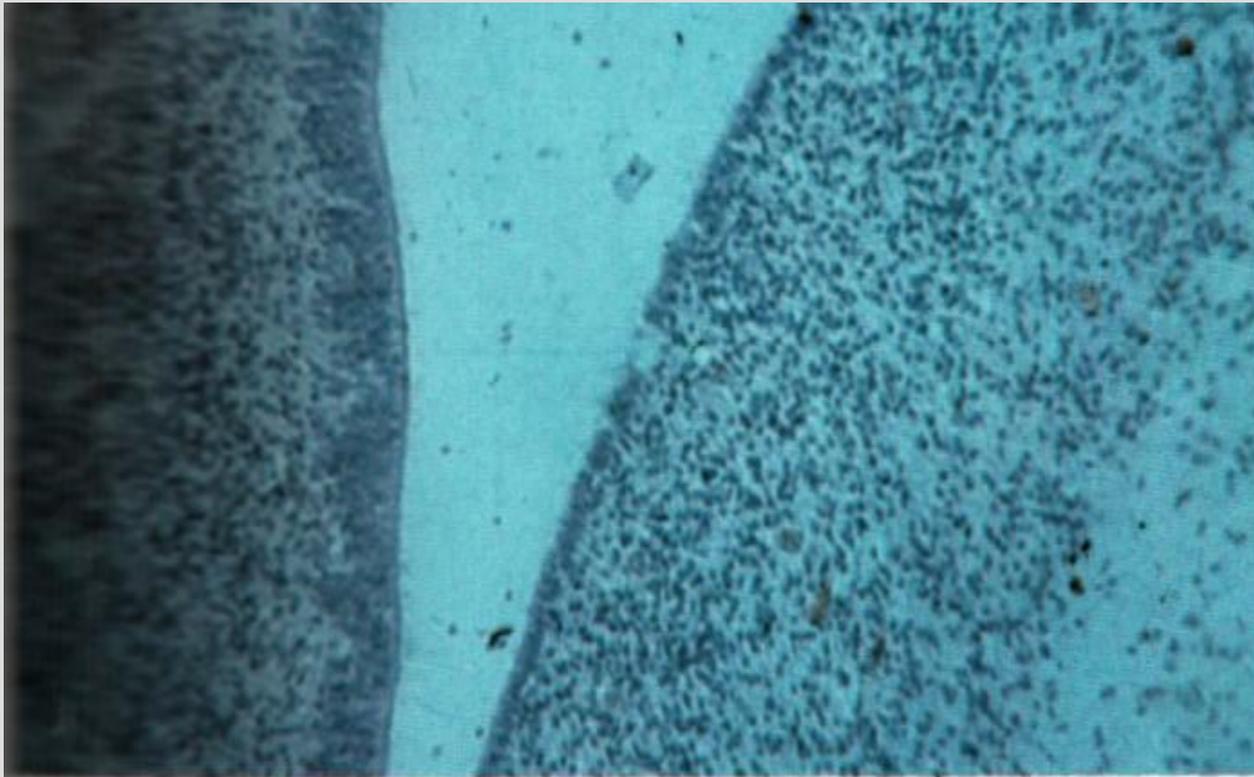
Увеличение x 200



Внутриутробная ВПГ-инфекция

Стенка бокового желудочка головного мозга
Неравномерная реактивная пролиферация эндотелия

Окраска гематоксилином и эозином . Увеличение x 200.



Классификация ВПГИ

(В. Ф. Учайкин, 2004)

Распространенность процесса	Форма	Тяжесть	Течение	Осложнения
Локализованный Распространенный Генерализованный	<p>А. Типичная:</p> <ul style="list-style-type: none">- поражение кожи,- слизистых;- ОРЗ;- генитальный герпес;- офтальмогерпес;-энцефалит;-менингоэнцефалит;- висцеральные формы;- генерализованный герпес новорожденных <p>Б. Атипичная:</p> <ul style="list-style-type: none">- стертая;- субклиническая;- молниеносная;- abortивная	Легкая Средней тяжести Тяжелая	Острое Затяжное Хроническое рецидивирующее Латентное	Микст-инфекция и др.

Критерии тяжести рецидивирующей ВПГИ (Т.Б. Семенова, 2002)

Клиническая форма РГ		Кол-во рецидивов в год	Продрома	Интоксикация	Болевой синдром
Легкая		1-2	-	-	-
Среднетяжелая	а	2-3	+	+	+
	б	3-4	-	-	-
Тяжелая		4 и более	+	+	+

Классификация ВПГИ

По локализации поражения.

Кожа - типичные и атипичные формы

(отечная, зостериформная, герпетиформная экзема Капоши с летальностью у детей до 1 года до 40%, язвенно-некротическая, геморрагическая).

Слизистые оболочки.

Офтальмогерпес.

Генитальный герпес.

Нервная система.

Классификация ВПГИ

По механизму заражения

Внутриутробная.

Приобретенная первичная и вторичная

(син.: рецидивизирующая, рекуррентная, возвратная).

По распространенности

Локализованная: герпес кожи, герпетический стоматит, офтальмогерпес, генитальный герпес, герпетическое поражение нервной системы.

Распространенная: поражения на обширных участках кожи и слизистых оболочек.

К локализованным и распространенным формам относятся ганглионеврит, радикулоневрит, **часто протекающие без характерных высыпаний.**

Генерализованная:

висцеральная (поражение одного органа или системы: серозный менингит, энцефалит, миелит, кожный пустулез Капоши, зостериформная инфекция забарьерных структур глаза; гепатит, панкреатит, пневмония, цистит и поражения других внутренних органов);

диссеминированная при выраженной иммуносупрессии, после трансплантации органов, у новорожденных)

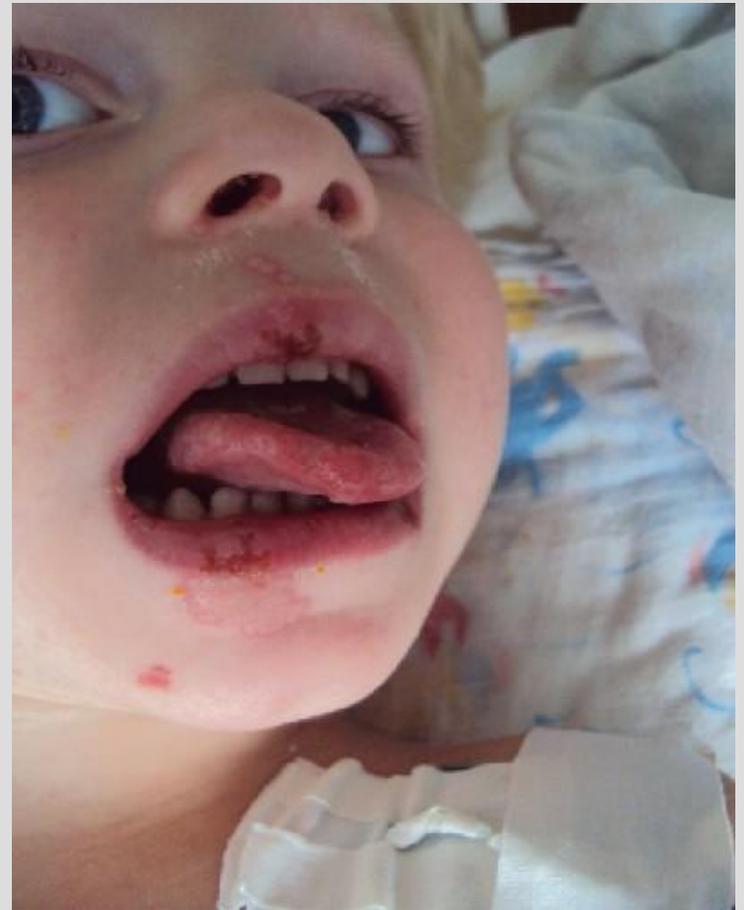
«Вирусный сепсис». Летальность до 80%.

По тяжести - легкая, средней тяжести, тяжелая.

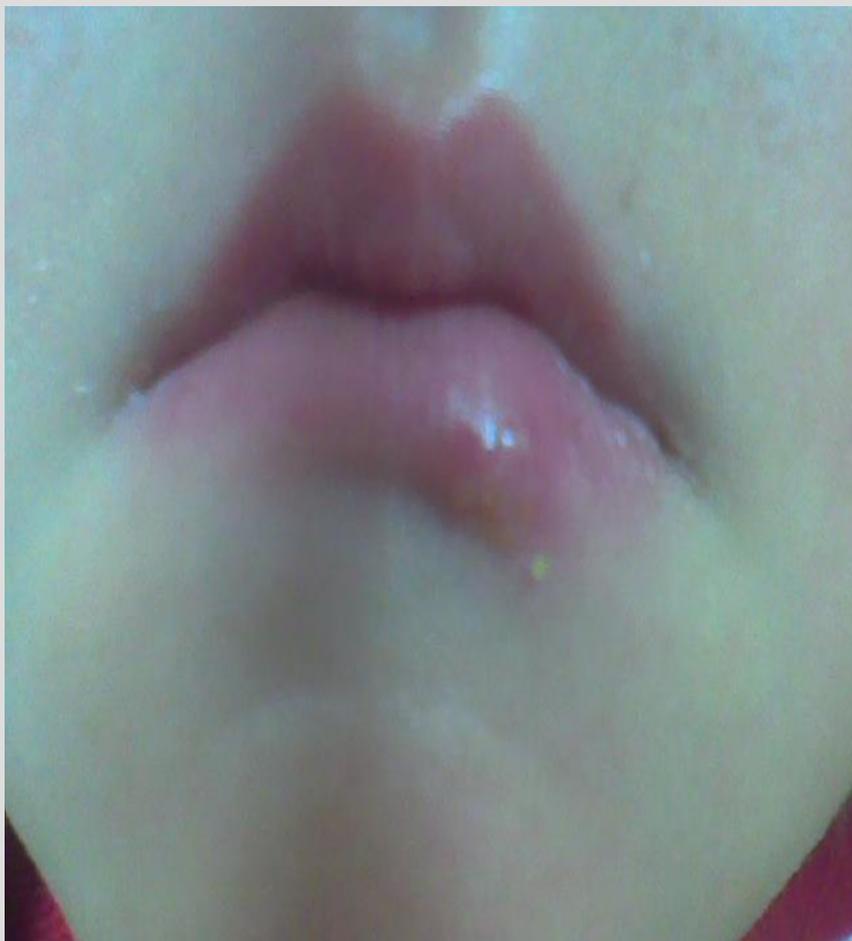
Течение - острое, затяжное, хроническое рецидивирующее, латентное.

Осложнения – пневмония, ДВС-синдром и др.

**На фоне менингококковой инфекции
кожно-слизистая форма средней тяжести**



Рецидивирующая кожная форма



**ВПГИ кожная форма у серонегативного ребенка
с аллергическим синдромом**



Мать ребенка с рецидивом ВПГИ, кожная форма



Атипичная кожная форма – экзема Капоши



Рецидивирующий герпетический стоматит



**При ВИЧ-инфекции ребенка 6 лет.
Распространенная кожная форма.**



**Генерализованная ВПГИ
(висцеральная: менингоэнцефалит, пневмония, гепатит,
кожно-слизистая). Летальный исход.**



**Генерализованная атипичная кожная буллезная ВПГИ
у подростка. Выздоровление.**



**Зостериформная атипичная кожная форма ВПГИ
у девочки 6 лет после операции на сердце**

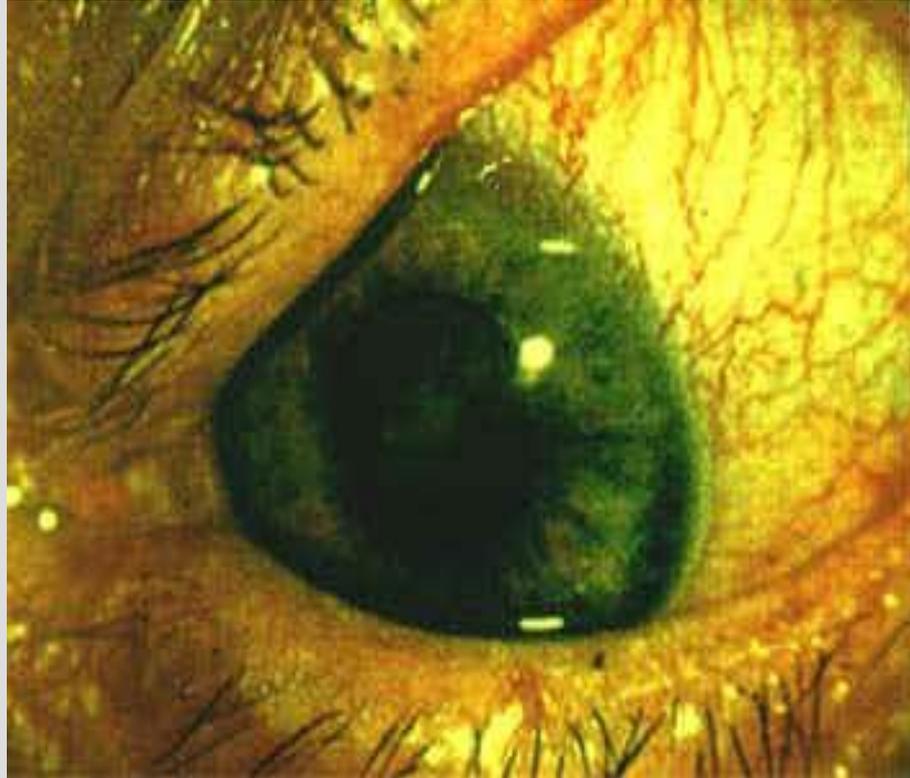


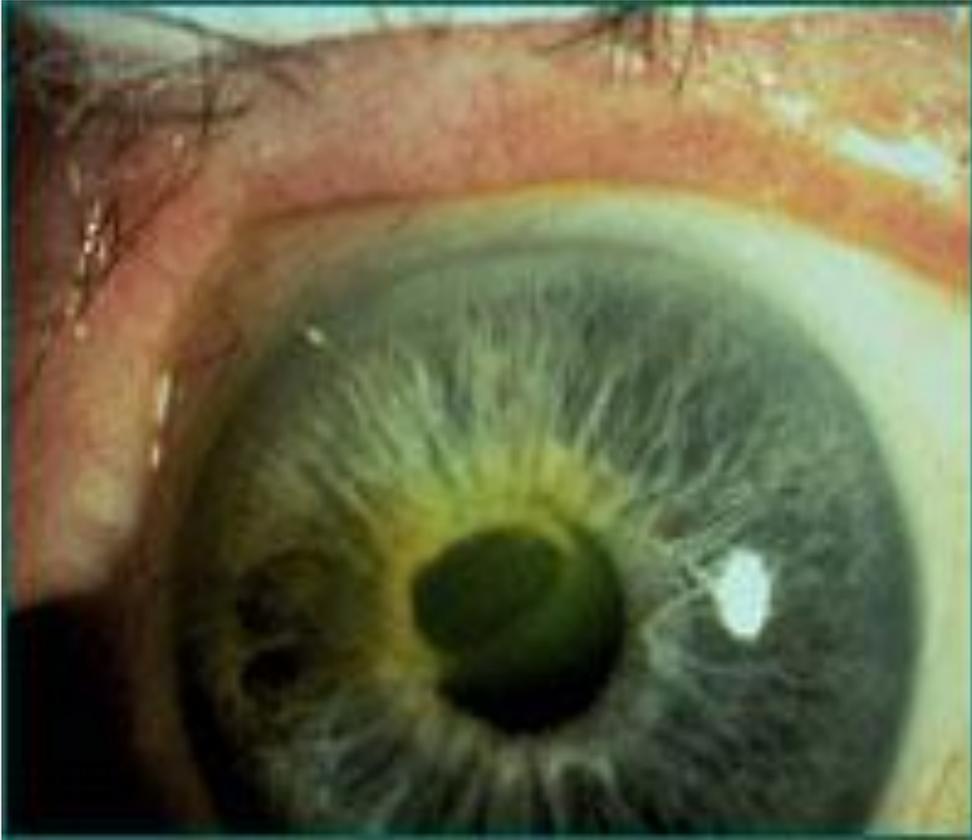
**Зостериформная атипичная кожная форма ВПГИ
у матери ребенка 1 года жизни с рецидивирующим
стоматитом.**



**Смешанная ВПГИ (атипичная отечная форма), ЦМВИ,
ВЭБИ, хламидиоз трахоматис у подростка**







Новый взгляд.

**Хроническая герпетическая инфекция
лежит в основе развития многих соматических
заболеваний детского возраста
и часто связана с внутриутробным
инфицированием.**

Получены доказательства этиологической роли ВПГ в развитии ряда заболеваний, традиционно не относимых ранее к инфекционным,

- ✓ артриты (Екатеринбург, 2007)
- ✓ аутоиммунный синдром (Москва, 2007)
- ✓ аллергический синдром (Пермь, 2006)
- ✓ поражение верхних отделов пищеварительного тракта у детей школьного возраста (Пермь, 2007)

Минаева Наталия Витальевна

**Особенности аллергической патологии у детей
с синдромом нарушения противoinфекционной защиты:
диагностика, лечение и профилактика**

14.00.09 – Педиатрия

14.00.36 – аллергология и иммунология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты: профессор Корюкина Ирина Петровна,
д.м.н. Львова Ирина Иосифовна

80% детей с аллергической патологией
имеют СНПЗ с ранней манифестацией
герпесвирусной инфекции у 47%.

Минаева Н.В., 2008

**Заболеваемость школьников 7-14 лет,
зарегистрированная в первичной документации (на 1000) А.
В. Дерюшева, И.И. Львова, 2008**

Наименование	С ВПГИ (n=55)	Здоровые (n=115)
Болезни органов дыхания	1073,0*	634,0
Болезни органов пищеварения, в т.ч. гастродуодениты хронические	727,0* 527,0	182,0* 156,0
Болезни системы кровообращения	109,0	87,0
Болезни кожи	127,0	87,0
Болезни мочеполовой системы	90,9	61,0
Прочие болезни	218,0	156,0
Всего заболеваний	2345,0*	1208,0*

При рецидивирующей ВПГ-инфекции у школьников

(А.В. Дерюшева, 2008)

- ✓ **Во всех случаях имел место отягощённый антенатальный фон с сочетанием не менее трех факторов высокого риска внутриутробного инфицирования.**
- ✓ Рецидивы кожной формы простого герпеса наблюдались у 60,7% беременных.
- ✓ В первые три года жизни у 10,9% детей имел место рецидивирующий (до трёх раз в год) стоматит.
- ✓ Манифестация в виде назолабиальной локализации появлялась в 26,0% случаев с трёхлетнего возраста, в 46,0% - до 7 лет, в 17,1% - в младшем школьном возрасте.

Инфицированность *H. pylori*
при гастродуоденитах у школьников
достоверно ниже инфицированности ВПГ:
21,2±7,1% против 90,9±5,2%

Детям школьного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированными с ВПГ-инфекцией, показана на фоне базисного лечения, в соответствии с протоколом, эффективная и безопасная иммунотерапия: этиотропный препарат ацикловир и неспецифический иммуномодулятор широкого спектра действия – циклоферон.

Триггерная роль в активации и утяжелении таких социально значимых инфекций как туберкулез, ВИЧ, ВГС

«Установленная отчетливая связь туберкулеза легких у подростков с распространенностью и активацией оппортунистических инфекций герпесвирусной группы (ВПГИ, ЦМВИ) является обоснованием для дополнительного серологического обследования и проведения этиотропной и иммунокорректирующей терапии в составе специфического базисного лечения».

Шурыгин А.А., Львова И.И. с соавт., 2009

П.С. 16 лет

Диагноз: тубинфицирование, хр. ВЭБИ лихорадочная форма (ПЦР+ из крови), ЦМВИ (ПЦР+ слюна, моча), ВПГИ тяжелая кожная форма локализованная (верхняя губа) с частым рецидивированием (6-7 раз в год) рецидив активная фаза.

Лечение: феназид, пиразинамид

**+ виферон 3 млн. МЕ 1 раз в день 5 дней,
1 млн. МЕ 2 раза в день 10 дней,
затем по убывающей схеме 1 мес.**

Через 3 месяца – ПЦР - отр., рецидивов ВПГИ не наблюдалось.

Рецидивирующая ВПГ инфекция - клинический маркер ВИН

- ✓ первые рецидивы ВПГИ - **компенсированная фаза ВИН.**
- ✓ частые рецидивы (более 4 раз), плохо поддающиеся терапии – **субкомпенсированная фаза ВИН.**
- ✓ генерализованные формы - **иммунодефицитное состояние (ИДС).**





KDL
ДИАПАЗОН

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Посев на флору 1 с миндалин

Выявленные микроорганизмы

Enterococcus faecalis 10^{*7}

Чувствительность к антибиотикам

Амоксициллин/клавуланат чувствительный

Ампициллин чувствительный

Ванкомицин чувствительный

Хлорамфеникол чувствительный

Ципрофлоксацин чувствительный

Выявленные микроорганизмы.

Staphylococcus aureus 10^{*5}

Чувствительность к антибиотикам.

Амикацин чувствительный

Амоксициллин/клавуланат чувствительный

Ванкомицин чувствительный

Гентамицин чувствительный

Доксициклин чувствительный

Ко-тримоксазол чувствительный

Оксациллин чувствительный

Ципрофлоксацин чувствительный

Выявленные микроорганизмы_

Candida albicans 10^{*4}

Чувствительность к антимикотическим препаратам_

Амфотерицин В устойчивый

Итраконазол устойчивый

Кетоконазол чувствительный

Клотримазол устойчивый

Нистатин устойчивый

Флюконазол устойчивый

Клинический полиморфизм ВПГИ (герпетическая болезнь)

герпес-ассоциированная
мультиформная эритема
(ГАМЭ)

простой герпес кожи и слизистых
(лабиальный, генитальный,
других локализаций)

неонатальный герпес
(герпес новорожденных)

офтальмогерпес
(конъюнктивит, кератит и др.)



аутоиммунный тиреоидит

онкология (рак шейки матки,
карцинома предстательной
железы)

нейрогерпес (герпетический
энцефалит и энцефаломенингит,
эпилептоидный статус)

герпетический уретрит, простатит, аднексит

вторичное бесплодие, невынашивание беременности

Этапность терапии

В острой фазе – противовирусная и иммунотерапия.

При хроническом течении - пролонгированная иммунопрофилактика рецидивов.

В стадии реконвалесценции - иммунореабилитация.

Госпитализация

по клинико-эпидемиологическим показаниям.

Диета

**обогащенная витаминами с ограничением сладкого;
щадящая при стоматите.**

Этиотропная противовирусная терапия Ацикловир – аномальный нуклеотид

Высокоспецифичен к ВПГ и не вмешивается в биохимические процессы клеток организма.

Тимидинкиназа герпесвирусов в тысячу раз быстрее , чем клеточная, связывается с ацикловиром.

Превращается в ацикловира трифосфат, включение которого в цепочку вирусной ДНК препятствует образованию настоящего вируса.

Ацикловир – «подложный материал».

Ацикловир
(Зовиракс, Веролекс)

табл. 200 мг, 400 мг;

флаконы для в/в введения 250 мг №5;

крем и мазь 5% - 2, 3, 5, 10 г;

мазь глазная 3% - 4,5 г.

Этиотропная противовирусная терапия

Ацикловир (зовиракс) с рождения.

При первичной локализованной форме энтерально
до 3 лет 20мг/кг массы, с 3 лет 200мг 5 раз в день
после еды 7-10 дней.

При рецидиве - 5 дней.

При распространенной и генерализованной формах -
в/в капельно 15мг/кг массы в 3 приема 5-10 дней
с последующим переходом на супрессивный курс.

При кожно-слизистой форме и офтальмогерпесе +
препараты местного действия.

**Противопоказаны ГК гормоны
– идеальные супрессоры иммунитета!**

**Ацикловир - конечный продукт превращений
в организме других аномальных нуклеотидов.**

Валацикловир (валтрекс) хорошо всасывается из ЖКТ,
создавая высокую концентрацию в крови.

С 12 лет.

Фамцикловир (фамвир) подавляет репликацию при
резистентности к ацикловиру.

С 17 лет.

Противовирусные препараты других групп:

Инозин пранобекс (изопринозин) активен в отношении
различных ДНК и РНК-содержащих вирусов.

С 3 лет.

Арбидол и Кагоцел.

С 3 лет.

Два различных подхода к назначению противогерпетических химиопрепаратов

Эпизодическая терапия - прием препарата в момент рецидива в терапевтических дозах с соблюдением кратности и длительности в сочетании с интерферонами или индукторами и антиоксидантами.

Супрессивная терапия - длительный или постоянный прием препаратов ацикловира вне рецидивов в более низких дозах с поддерживающими иммуномодуляторами.

Зовиракс/ Ацикловир	0,2 г	5 раз в день	5 дней	в период рецидива
	0,4 г	3 раза в день	5 дней	в период рецидива
	0,8 г	2 раза в день	5 дней	в период рецидива
	0,2-0,4 г	2 раза в день	месяцы	при часто рецидивирующей форме
Валацикловир	0,5 г	2 раза в день	5 дней	в период рецидива
	0,5 г	1 раз в день	месяцы	при часто рецидивирующей форме
Фамцикловир	0,25 г	2 раза в день	5 дней	в период рецидива

Противовирусные и иммуномодулирующие препараты

- Виферон (интерферон α -2b),
- Генферон-лайт (интерферон α -2b и таурин),
- Кипферон (интерферон α -2b и комплексный иммуноглобулиновый препарат) с рождения.
- Арбидол (умифеновир) с 2 лет.
- Кагоцел с 3 лет.
- Реаферон-ЕС-Липинт (интерферон- α 2),
- Циклоферон (меглюмина акридонацетат) с 4 лет.
- Амиксин (тилорон) с 6 лет.
- Имунорикс (пидотимод) с 3 лет.
- Полиоксидоний с рождения.

При локализованных формах
сочетание с местными вируцидными препаратами
(+ **виферон-гель, инфагель, + офтальмоферон**).

На пораженные участки кожи 3-5 раз в день 3-5 дней.

При генерализованных формах и энцефалите
интерфероны для парентерального введения:
реаферон, реальдирон, роферон и др.)

10-14 дней, затем поддерживающая интерферонотерапия.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, включая генитальную локализацию

Влияние препарата ВИФЕРОН® Гель на быстроту купирования рецидивов, регресс высыпаний и субъективных ощущений в зависимости от сроков начала терапии.



ВИФЕРОН® увеличивает межрецидивный промежуток в 2 раза

ВЗРОСЛЫЕ		ВИФЕРОН® 1 000 000 МЕ 10 дней. ВИФЕРОН®, Гель применять 4-5 раз в день, 5-6 дней!
БЕРЕМЕННЫЕ		ВИФЕРОН® 500 000 МЕ 10 дней. Далее каждый четвертый день (Схема- утро/вечер) 10 дней применения. Затем каждые 4 недели ВИФЕРОН® 150 000 МЕ утро/вечер 5 дней. РЕКОМЕНДОВАНО ПЕРЕД РОДОРАЗРЕШЕНИЕМ (с 34-36 недели гестации) ВИФЕРОН® 500000 МЕ (схема- утро/вечер) 10 дней.
ДЕТИ		ВИФЕРОН® 150 000 МЕ 5 дней 2 курса

*при рецидивирующей инфекции - продолжать

Виферон Суппозитории

ВИФЕРОН®
Бережная защита от вирусов



ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, включая генитальную локализацию

Включение препарата ВИФЕРОН® Гель в комплексную терапию герпетической инфекции способствует¹:

- ▶ увеличению межрецидивного промежутка в 2 раза (в 80% случаев);
- ▶ купированию рецидива у 67% пациентов на второй день от начала терапии, лечение которых начиналось в период предвестников (в 33% случаев - развитие рецидива меньшей интенсивности);
- ▶ угасанию субъективных ощущений, прекращению образования новых везикул у 94% пациентов на второй день терапии, лечение которых начиналось с первого дня рецидива (в 6% случаев – купирование рецидива);
- ▶ началу регресса высыпаний у 100% пациентов на третий день терапии, лечение которых начиналось в период нарастания клинических симптомов.

¹ Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Выклова Е.Н., Серова Е.В. «Эффективность терапии рецидивирующей генитальной формы герпесвирусной инфекции препаратом ВИФЕРОН®, Гель для местного применения у женщин», 2009 г.

Патогенетическая терапия

- ✓ Дезинтоксикация и энтеросорбция.
- ✓ Иммуномодуляция: препараты тимуса, имунофан, полиоксидоний, ликопид, имунорикс, деринат, нейпоген, топические и системные бактериальные лизаты, цитокиновые препараты (лейкинферон, ронколейкин) под контролем показателей иммунитета.
- ✓ Противоотечная терапия - НПВС.
- ✓ Метаболическая терапия: элькар, димефосфон, корилип, цитохром С и др.
- ✓ По показаниям: антигистаминные препараты, ингибиторы протеаз, антиагреганты и др.

Направленная иммуномодулирующая терапия - восстановление (реконструкция)

- ✓ Т-клеточного звена: тимические препараты (тактивин, тималин, тимоген), имунофан, гепон, бестим.
- ✓ НК: виферон, ликопид, полиоксидоний, гепон, иммуномакс.
- ✓ Фагоцитарной системы (нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, макрофагов): ликопид, полиоксидоний, имунорикс, неопоген.
- ✓ Гуморального звена: миелопид, КИПферон.

При остром герпетическом стоматите (ОГС)

Обезболивание - камистад-гель, холисал-гель, дентол и др.

Местные противовирусные препараты: виферон-гель, панавир-инлайт (гель-спрей), инфагель.

Местные антисептики: биопарокс, мирамистин, гексорал, стопангин, стрепсилс.

Топические иммуномодуляторы: имудон, лизобакт.

Реабилитация

При хронических рецидивирующих формах

- ✓ Диспансерное наблюдение: педиатр и инфекционист 1 раз в 3-6 месяцев; по показаниям, консультация специалистов.
- ✓ Противорецидивное лечение.
- ✓ Охранительный режим и семейная реабилитация.
- ✓ Подросткам в межрецидивный период после иммунокорректирующей терапии - **герпетическая вакцинотерапия с ревакцинацией каждые 6-8 месяцев (3-5 курсов).**

Обследование

- ✓ IgM, IgG с ИА в динамике 2 недели.
- ✓ ОАК с оценкой абсолютных значений показателей в сравнении с возрастными региональными нормами.
- ✓ IgG, IgM, IgA, IgE общ.
- ✓ Фагоцитоз при нейтропении.
- ✓ Иммунограмма при снижении числа лимфоцитов в динамике.
- ✓ При длительной интерферонотерапии - антитела к ИФН.
- ✓ Посев на флору с миндалин.

ПЦР- диагностика оппортунистических инфекций

Кровь - генерализованные формы ЦМВИ, ВЭБИ, токсоплазмоза, хламидиоза.

Слюна - ЦМВ, ВЭБ, герпес VI типа.

Моча - ЦМВ, хламидии трахоматис.

Спинномозговая жидкость - ВПГ.

Профилактика

- ✓ Изоляция больного на весь период высыпаний.
- ✓ Семейная реабилитация.
- ✓ Профилактика ВУИ на прегравидарном и гравидарном этапах (виферон).
- ✓ Зовиракс энтерально при контакте с матерью с рецидивом в III триместре беременности.

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ у беременных: медицинская технология

Влияние терапии препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории на динамику частоты осложнений у беременных женщин.



Влияние терапии препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории на динамику частоты развития осложнений перинатального периода.



БЕРЕМЕННЫЕ

ВИФЕРОН® 500 000 МЕ 10 дней.

Далее каждый четвертый день (Схема- утро/вечер) 10 дней применения. Затем каждые 4 недели ВИФЕРОН 150 000 МЕ утро/вечер 5 дней. РЕКОМЕНДОВАНО ПЕРЕД РОДОРАЗРЕШЕНИЕМ (с 34-36 недели гестации) ВИФЕРОН® 500 000 МЕ (схема- утро/вечер) 10 дней.

НОВОРОЖДЕННЫЕ

ВИФЕРОН® 150 000 МЕ 10 дней

Затем трижды в неделю (Схема утро/вечер в день применения) в течение 1-12 месяцев в зависимости от активности инфекционного процесса)

ВЗРОСЛЫЕ

ВИФЕРОН® 1 000 000 МЕ

Совместное применение суппозиториев ВИФЕРОН® и ВИФЕРОН® Гель/Мазь при герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек и инфекции вызванной Varicella Zoster позволяет усилить клинические эффекты проводимой терапии

Виферон Суппозитории

ВИФЕРОН®
Бережная защита от вирусов



ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ у беременных: медицинская технология

Включение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в комплексную терапию беременных женщин с инфекциями, вызванными вирусами семейства герпес способствует¹:

- ▶ Снижению общего числа неинфекционных осложнений перинатального периода с 28.6% до 12%;
- ▶ Снижению частоты тяжелых форм ВУИ у новорожденных с 19% до 8%;
- ▶ Снижению общего числа случаев ВУИ у новорожденных более чем в 3 раза;
- ▶ Сокращению длительности заболевания с 10.2 до 6.8 дня;
- ▶ Снижению частоты репликативных форм герпесвирусных инфекций с 79.3 до 45% в ретроспективном и с 62.2 до 33.3% в проспективном исследованиях;
- ▶ Сокращению числа осложнений беременности: угрозы прерывания беременности с 62 до 31.9%; многоводия с 30.3 до 10%; маловодия с 28.4 до 9% и гестозов с 40 до 16.7%;
- ▶ Сокращению частоты развития рецидивов сопутствующих бактериальных вагинозов более чем в 1.5 раза (микоплазма и уреоплазма).

¹ Краснополский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В. Медицинская технология «Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпес», 2012 г.

Лечение неонатального герпеса

Изоляция

Специфическая ранняя противовирусная терапия

Наибольший опыт безопасного и эффективного лечения герпеса у новорожденных детей получен при использовании в/в ацикловира, производимого английской фирмой "GlaxoWellcome" под коммерческим названием "Зовиракс«.

Протоколы диагностики и лечения ВУИ, 2002.

Дозы ацикловира и длительность лечения

Клиническая форма	Доза, кратность, путь введения
Кожная (локализованная)	45 мг/кг/сут. на 3 введения через 8 часов внутривенно медленно 10-14 дней. Детям с массой тела менее 1500 г. - 20 мг/кг/сут. на 2 введения.
Генерализованная (менингоэнцефалит)	60 мг/кг/сут. Курс лечения не менее 21 дня.
Офтальмогерпес	Доза и курс как при генерализованной форме. Местная терапия – глазные капли: йоддиоксиуридин 1%, видарбин 3%, трифлюридин 1-2%.

Эффективность лечения повышается при применении иммуноглобулинов, особенно специфического с содержанием антител – 1:320000 (в первые 5 дней заболевания, в/в) и препаратов интерферона.

При ранней противовирусной терапии
летальность при генерализованных формах
- менее 50%,
при менингоэнцефалитах – 14%,
неврологические осложнения - 10-43%,
кожные проявления в первые 6 месяцев - 46%.

**Доля новорожденных в РО ДГКБ №13
с верифицированным диагнозом ВПГИ
19,6% (2006) – 30,8% (2007)**

- 1 группа (2007)** - новорожденные с подозрением на ВПГИ (диагноз в дальнейшем верифицирован), получившие **раннюю** превентивную противовирусную терапию (Зовиракс).
- 2 группа (2006)** - новорожденные с подозрением на ВПГИ (диагноз в дальнейшем верифицирован), получавшие специфическую противовирусную терапию после лабораторного подтверждения диагноза (**поздно**).

Характер поражения ЦНС у новорожденных ОРВИ в зависимости от тактики лечения Зовираксом

Львова И.И., Новиков М.Ю. , 2008

Характер поражения ЦНС	Раннее лечение (1) n=30	При манифестации (2) n=36	P
Функциональное	25 (83,3%)	13 (36,1%)	0,005
Органическое	5 (16,7%)	23 (63,9%)	0,001

**Структура органических поражений ЦНС
у новорожденных ОРИТ
в зависимости от тактики лечения Зовираксом**

Форма органического поражения ЦНС	1 группа n=30	2 группа n=36	P
Субэпендимальные, хориоидальные кисты	13,3%	25%	0,001
Гидроцефальный синдром	3,3%	33,3%	0,001
Менингит, менингоэнцефалит, вентрикулит	-	25%	
ПВК и ВЖК	-	19,4%	
Рубцовые изменения паренхимы	3,3%	12,8%	0,2
ПВЛ и атрофия	-	25%	

Раннее превентивное лечение ВПГИ vs терапия после лабораторного подтверждения

Снижение
продолжительности ИВЛ
($r=0,6$ $p=0,0001$)
10,7 vs 31,1 дней

Снижение длительности
нахождения в ОАРН
($r=0,8$ $p=0,0001$)
18,8 vs 44.8 дней

Превентивное этиотропное лечение ВПГИ (ВУИ)

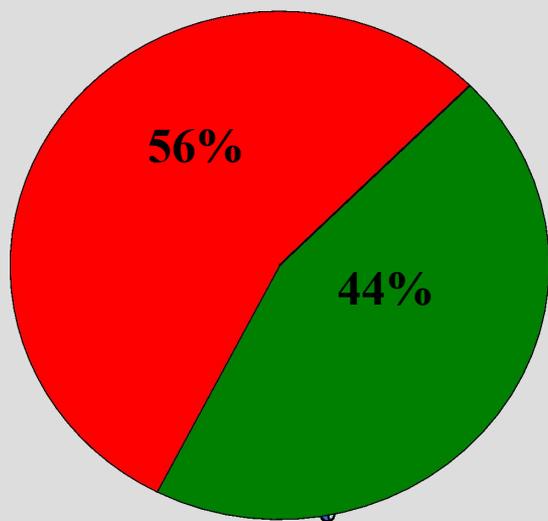
по клинико-эпидемиологическим показаниям

весьма эффективно:

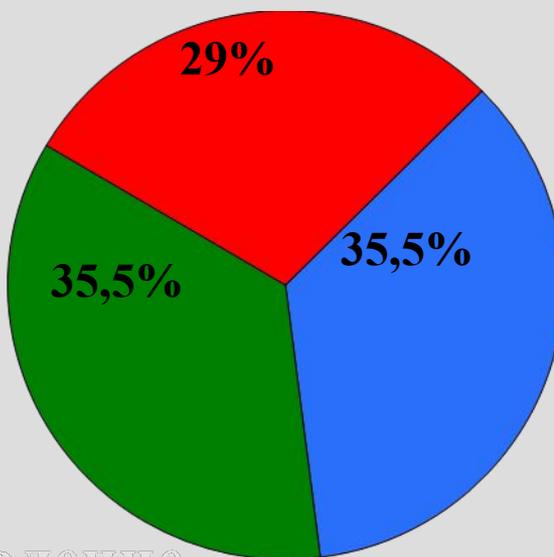
**уменьшение органических поражений ЦНС в 3,4 раза
и длительности интенсивной терапии на 18 суток.**

Исходы герпетического энцефалита у детей раннего возраста в зависимости от сроков назначения зовиракса (НИИДИ, 2002-2008 гг.)

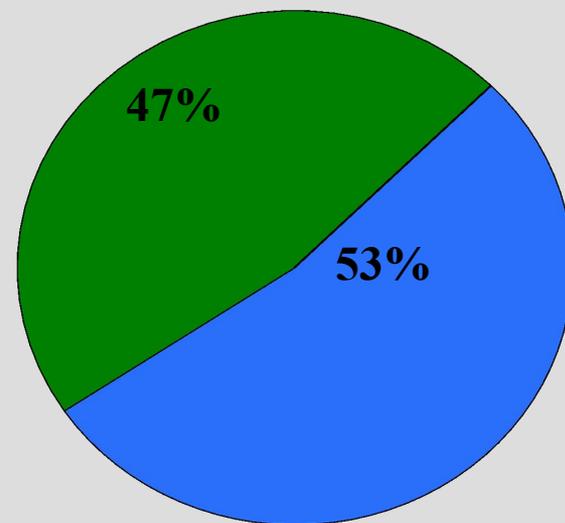
1-3 сутки
(n = 9)



4-8 сутки
(n = 14)



позднее 9 суток
(n = 19)



■ Выздоровление

■ Умеренная резидуальная симптоматика

■ Грубая резидуальная симптоматика

**Оценка факторов риска ВУИ имеет большое значение
для предварительного клинико-эпидемиологического
диагноза,
соответствующего лабораторного обследования
и адекватной ранней этиотропной терапии.**

Профилактика неонатального герпеса

Выявление беременных высокого риска.

Правильное ведение беременности и родов.

Превентивное лечение.

Режим дозирования в периоде новорожденности виферона/генферона лайт

- №1. ОРВИ, риск ВУИ, локализованные формы, микробная контаминация здоровых: 150/125 тыс. МЕ 2 раза в день 5 дней.
- №2. +Недоношенность, ЗВУР: 150/125 тыс. МЕ 2 раза в день 10 дней.
- №3. Генерализованные и др. тяжелые формы: 500тыс./250 тыс. МЕ 5 дней +150 /125 тыс. МЕ 2 раза в день 5 дней.
- №4. Хр. вирусные инфекции +150/125 тыс. МЕ через день 1-3 месяца.

**Иммунотерапия - вакцинопротекция
у детей 4-х летнего возраста и старше
в периоде ремиссии хронической ВПГИ**

Ацикловир 0,2 г 4 раза в день 5 дней до еды

Циклоферон по 1-3 таб. (0,15) по схеме в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 сутки и т.д. (всего 10-30 таб., 1 месяц) до еды

Поливитамины 1 таб. 1-2 раза в день 1 - 2 месяца после еды 1-2 мес.

Имудон 5 таблеток в день 2 недели до вакцинации рассасывать

ИРС-19 2 раза в день 2 недели после вакцинации

Дизайн иммунотерапии и вакцинопротекции детей с рецидивирующей инфекцией ВПГ

Системное воздействие

1 2 3 4 5

Ацикловир (по 0,2 г 4 раза 5 дней)

1 2 4 14 17 20 23 26 29

Циклоферон (1-2 табл. 1 раз в день по схеме (всего №20))

Алтивил (1 табл. 1 раз в день 2 месяца)

Местное воздействие

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 **вакцинация** 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29

Имудон (5 таблеток в день 2 недели до вакцинации)

ИРС-19 (2 раза в день 2 недели после вакцинации)

Тактика активной иммунизации:

- ✓ индивидуальность подхода,
- ✓ вакцинопротекция,
- ✓ контроль безопасности и иммунологической эффективности вакцинации,
- ✓ при хроническом рецидивирующем процессе временный отказ от вакцинации («антигенное щажение») до стойкой ремиссии.

Временный отказ от вакцинации до ремиссии и стабилизации клинико-лабораторных параметров





Благодарю за внимание!