# РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

**ГЕРПЕС У ДЕТЕЙ. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА.**

# Клинические проявления герпесвирусной инфекции в полости рта у детей

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, выделено несколько нозологических форм, связанных с вирусом простого герпеса.

В00. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса.

В00.1. Герпетический везикулярный дерматит:

facialis;

labialis.

Везикулярный дерматит:

уха;

губы.

В00.2. Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит.

В00.3. Герпетический менингит.

В00.4. Герпетический энцефалит.

В00.5. Герпетическая болезнь глаз.

В00.7. Диссеминированная герпетическая болезнь.

В00.8. Другие формы герпетической инфекции:

* герпетический гепатит;
* гнойное воспаление мякоти дистальной фаланги пальца.

Основными клиническими формами герпетической инфекции, диагностируемыми в отечественной стоматологической клинической практике, являются острый герпетический стоматит (ОГС), хронический рецидивирующий герпетический стоматит (ХРГС) и хронический рецидивирующий герпес губ.

## Эпидемиология

Источник заражения вирусом простого герпеса — лицо с острой или персистентной герпетической инфекцией.

В 15–50 % случаев источниками герпетической инфекции являются люди с инаппарантной ВПГ-инфекцией, при которой ни сам зараженный, ни окружающие его люди не подозревают о том, что ВПГ в небольших, но инфекционных дозах находится в слюне и других биосубстратах.

В 60 % случаев абортивной герпетической инфекции, не развивающейся далее продромального периода, имеет место выделение вируса со слюной.

При манифестном течении ВПГ-инфекции с поражением полости рта инфекционные вирионы содержатся в везикулах на губах и коже, в слюне, а в период вирусемии и при генерализации процесса могут обнаруживаться в крови, спинномозговой жидкости — практически во всех средах организма.

Способы передачи ВПГ. Так как липопротеидная оболочка герпесвируса, необходимая для его инвазии в организм хозяина, очень легко разрушается при высыхании, а также под действием высоких температур, моющих средств и дезинфектантов, вирус не может сохранить свою инфекционность во внешней среде, поэтому заражение ВПГ происходит только при передаче вируса с биологическими средами. ВПГ может распространяться как «по вертикали» (от матери к ребенку), так и «по горизонтали» (остальные линии передачи), используя для этого практически все известные пути: трансплацентарный, контактный, воздушно-капельный, гемотрансфузионный, половой.

Передача ВПГ-1 обычно происходит при прямом контакте между ВПГ-серонегативным (т. е. восприимчивым к вирусу простого герпеса) человеком и лицом, выделяющим вирус, или его биопродуктами. ВПГ может быть передан с губ или лица при поцелуе: так, взрослые целуют ребенка, пробуют пищу из его ложки — и «дарят» ребенку гингивостоматит. Кроме того, ВПГ может быть перенесен из других мест путем самозаражения: например, с пораженной красной каймы губ на пальцы (герпетический паронихий) или в глаза (офтальмогерпес).

Следует подчеркнуть высокий риск передачи герпесвируса в процессе медицинских осмотров и лечения — как от персонала пациентам, так и от пациентов персоналу. Стоматологи имеют повышенный риск быть зараженными и заражать других (это высокая степень обоюдного риска подтверждается данными о том, что частота герпетического паронихия среди стоматологов больше, чем в общей популяции). Особое значение приобретает вероятность заражения герпесвирусами пациентов с выраженным иммунодефицитом от медперсонала родильных и онкогематологических отделений, центров пересадки костного мозга и т. д. Риск заражения на приеме может быть минимизирован за счет соблюдения требований санитарного режима.

Распространенность и значимость герпесвирусной инфекции. До настоящего времени распространение вирусов простого герпеса не представляется возможным пресечь ни противоэпидемическими мерами, ни коммунальной вакцинацией, ни эффективной антивирусной терапией, поэтому носителями герпетической инфекции является подавляющее большинство населения планеты. Частота клинической ВПГ-инфекции связана с возрастом, социоэкономическим статусом, географическим регионом; в среднем, ВПГ инфицировано около 65–90 % населения планеты.

В бедных слоях населения США серопозитвны к ВПГ 30 % детей пятилетнего возраста и 80 % подростков; в среднем классе серопозитивны только 20 % детей пятилетнего возраста и 40–60 % 20-летних. Сходные различия находят между показателями распространенности ВПГ в развитых и развивающихся странах: серопозитивными по ВПГ являются 46 % доноров в Великобритании, 58 % пациентов в терапевтических клиниках США и 95 % сельских подростков Уганды. Зависимость распространенности ВПГ-инфекции от социальных условий подтверждает и тот факт, что с годами распространенность инфекции снижается в среднем классе индустриальных стран — в Японии, США, Исландии, Великобритании. Так, в Японии в 1960-х гг. 50 %-ного уровня ВПГ-серопози-тивности дети достигали уже к 9 годам, а в 1990-х гг. этот уровень отмечен только у 30-летних; в Великобритании в 1953 г. серопозитивными были 63 % подростков, в 1995 г. — только 23 % подростков.

Частота первичной ВПГ-инфекции нарастает после 6 месяцев жизни, когда противовирусные антитела, полученные от матери, исчезают. Пик частоты первичной ВПГ-инфекции приходится на возраст между 2 и 3 годами, но отдельные случаи отмечаются и у старших, прежде не инфицированных ВПГ детей, а также у подростков и взрослых.

Герпетическая инфекция, протекая в различных клинических формах, не только снижает качество жизни, но в ряде случаев носит характер, угрожающий жизни: по данным ВОЗ, заболевания, обусловленные вирусом герпеса, занимают второе место после гриппа среди причин смертности от вирусных инфекций.

В современном мире частота и тяжесть клинической герпетической инфекции нарастает, так как растет число людей с выраженным иммунодефицитом, в том числе ятрогенным (обусловленным иммуносупрессивной терапией при лечении аутоиммунных и онкологических заболеваний, при пересадке органов и тканей) и вызванным ВИЧ-инфекцией.

## Клиническое течение острого герпетического стоматита у детей

Первичная герпетическая инфекция в челюстно-лицевой области часто протекает бессимптомно или создает клинику фарингита, трудно дифференцируемую от других вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Только у 13–30 % инфицированных детей герпетическая инфекция полости рта клинически протекает как острый герпетический стоматит, с поражениями в полости рта и вокруг него, часто в сочетании с фарингитом и мононуклеозоподобным синдромом.

В зависимости от степени тяжести и продолжительности изменений общего состояния и СОПР в продромальном периоде, в период разгара и в период угасания болезни различают легкую, среднетяжелую и тяжелую форму острого герпетического стоматита.

Острый герпетический стоматит (ОГС) имеет клиническое развитие, соответствующее стадиям «хозяйского» патогенеза вирусной инфекции и периодизации развития всех инфекционных заболеваний:

* инкубационный период (1-я и 2-я стадии «хозяйского» патогенеза);
* продромальный период (3-я и 4-я стадия);
* период развития/разгара болезни (5-я и 6-я стадии);
* период угасания (6-я стадия);
* период клинического выздоровления (7-я стадия).

### Легкая форма ОГС

Инкубационный период клинически не проявляется. Он длится в среднем 6–12 дней с диапазоном от 2 до 26 суток.

Продромальный период начинается с небольшого повышения температуры тела — до 37,0–37,5°С. Общее состояние ребенка, как правило не страдает. В редких случаях обнаруживаются незначительные явления катарального воспаления слизистой оболочки носа, верхних дыхательных путей. В полости рта наблюдаются явления гиперемии, небольшого отека, в основном локализующегося в области десневого края, т.е. катаральный гингивит. Длительность данного периода заболевания составляет 1–2 дня.

Иногда клиническая картина ОГС ограничивается гингивитом, после чего наступает период угасания заболевания (катаральный тип ОГС). В большинстве случаев продромальный период переходит в период разгара.

Период развития ОГС называют периодом высыпаний: на фоне усиливающейся гиперемии на СОПР появляются одиночные или сгруппированные элементы поражения. Они имеют вид бляшек, пузырьков (образуются крайне редко и вскрываются очень быстро, что объясняется особенностями строения СОПР у детей), эрозий; количество элементов не превышает пяти. В легкой форме ОГС высыпания однократные. Длительность периода составляет 1–2 дня. Наблюдается чаще локальная форма катарального гингивита.

Необходимо отметить такой важный симптом ОГС как лимфаденит поднижнечелюстных узлов разной степени выраженности: патология диагностируется в период разгара, сопутствует всему течению болезни и сохраняется в течение 7–10 дней после полной эпителизации элементов.

Период угасания болезни более длительный. В связи с прекращением разрушения тканей и началом их восстановления изменяется характер элементов поражения СОПР: гиперемия становится локализованной («венчик гиперемии»), поверхность элемента покрывается бело-желтым фибрином — таким образом из эрозий формируются афты. Элементы поражения в этот период менее болезненны, чем прежде. Температура тела ребенка нормализуется. Эпителизация афт происходит в течение 1–2 дней, в результате чего афты превращаются в постепенно бледнеющие пятна. После эпителизации элементов поражения (в течение следующих 2–3 дней) сохраняются явления катарального гингивита, особенно заметного в области фронтальных зубов верхней и нижней челюстей.

Естественный иммунитет при легкой форме стоматита страдает незначительно, а в период клинического выздоровления защитные силы организма ребенка не отличаются от таковых у здоровых детей. Клиническое выздоровление при легкой форме острого герпетического стоматита сопровождается полным восстановлением нарушенных защитных сил организма.

### 

### Среднетяжелая форма ОГС

Продромальный период начинается с изменений общего состояния ребенка: ребенок начинает капризничать, появляются слабость, ухудшение аппетита, может возникнуть катаральная ангина или симптомы острого респираторного заболевания. Подчелюстные лимфоузлы увеличиваются и становятся болезненными. Температура тела повышается до 37,0–37,5°С.

Период развития заболевания характеризуется признаками выраженной интоксикации организма: температура достигает 38,0–39,0°С, что сопровождается ознобом; появляются головная боль, бледность кожных покровов, тошнота, сонливость, потеря аппетита.

На пике подъема температуры, усиленной гиперемии и выраженной отечности слизистой оболочки появляются элементы поражения в полости рта, нередко и на коже околоротовой области. В полости рта обнаруживается от 10 до 25 эрозий. Отмечается ярко выраженный катаральный генерализованный гингивит, кровоточивость может быть спонтанной. В этот период усиливается саливация, слюна становится вязкой, тягучей. Дети отказываются от пищи из-за болезненности во рту. Лихорадка, трудности в кормлении и потеря жидкости при сиалоррее могут привести к обезвоживанию организма ребенка.

После появления эрозий температура тела обычно снижается до 37,0–37,5°С. Однако при среднетяжелой форме высыпания нередко рецидивируют, что совпадает со следующим подъемом температуры тел; нарастают симптомы вторичного токсикоза; дети плохо спят, отказываются от приема пищи. Многократностью высыпаний объясняется ложный полиморфизм элементов поражения: при осмотре полости рта можно видеть элементы поражения, находящиеся на разных стадиях развития — бляшки, эрозии, афты, пятна. При неблагоприятных условиях происходит слияние эрозий с образованием довольно обширных зон некроза, развивается язвенно-некротический гингивит. Продолжительность периода зависит от уровня иммунитета ребенка и/или сроков начала эффективного лечения.

Период угасания болезни зависит от объема поражения тканей, уровня гигиены полости рта, наличия кариозных зубов. Эпителизация элементов поражения затягивается до 4–5 дней. Дольше всего сохраняются гингивит с резкой кровоточивостью десен, лимфаденит.

В период разгара заболевания наблюдаются статистически достоверные нарушения естественного иммунитета. Отмечается резкое снижение факторов гуморальной защиты. В период клинического выздоровления не происходит полного восстановления гуморальных и клеточных факторов иммунитета.

### 

### Тяжелая форма ОГС

Эта форма ОГС в общей популяции встречается реже других, так как обусловлена выраженным иммунодефицитом.

Продромальный период характеризуется апатией, головной болью, адинамией, артралгией, кожно-мышечной гиперестезией и др. У некоторых детей наблюдаются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: бради- или тахикардия, приглушение тонов сердца, артериальная гипотония. Нередко возникают носовые кровотечения, тошнота, рвота, резко выраженный лимфаденит не только подчелюстных, но и шейных лимфоузлов.

Период развития болезни начинается с подъема температуры тела до 39,0–40,0°С. У ребенка появляется скорбное выражение лица, глаза страдальчески западают. Возможен насморк, покашливание, конъюнктивит. Губы сухие, яркие, запекшиеся.

Слизистая оболочка полости рта отечна, ярко гиперемирована, выражен катаральный гингивит. Спустя 1–2 дня в полости рта появляется до 25 эрозий, образуются герпетические пузырьки на коже приротовой области, век, мочек ушей; на пальцах рук развиваются паронихии.

Высыпания в полости рта рецидивируют многократно, поэтому в разгар болезни можно насчитать до 100 элементов поражения, находящихся на разных стадиях развития. Элементы могут сливаться в обширные участки некроза СОПР. Поражаются не только губы, щеки, язык, мягкое и твердое нёбо, но и десневой край (катаральный гингивит переходит в язвенно-некротический). Отмечается резкий гнилостный запах изо рта, обильная саливация с примесью крови.

При длительном течении эпизода усугубляются воспалительные явления на слизистой оболочке полости носа, дыхательных путей, глаз. Иногда отмечаются носовые кровотечения. Одним из осложнений ОГС может быть вторичная бактериемия: через герпетические поражения СОПР в ток крови попадают представители тонзиллярной микрофлоры Kingella kingae, Streptococcus pyogenes.

Период угасания болезни длится относительно долго, в зависимости от длительности предыдущего периода, состояния соматического здоровья ребенка, уровня гигиены полости рта.

Гуморальные факторы естественной защиты организма в период разгара болезни резко угнетены, их активность не восстанавливается спустя несколько недель после клинического выздоровления.

## Диагностика риска рецидивов герпетической инфекции

По данным Э.М. Мельниченко, у 70 % детей, перенесших ОГС, герпетическая инфекция в дальнейшем протекает с обострениями, т. е. протекает в форме хронического рецидивирующего герпетического стоматита. Поскольку эти дети нуждаются в профилактике рецидивов ХРГС, большое значение придается определению уровню риска ХРГС еще в остром периоде заболевания.

Основанием для выявления риска служат прямые и косвенные данные о качестве иммунитета ребенка. Э.М. Мельниченко и Ю.В. Плотников разработали табличный вариант прогностической системы, учитывающей 5 наиболее достоверных анамнестических признаков иммунодефицита и местных провоцирующих факторов, каждый из которых оценивается в баллах (табл. 3). На высокую вероятность ХРГС указывает сумма баллов, равная 6 и более.

У детей группы риска установлены особенности патогенеза и клинического течения острой герпетической инфекции. Так, в этой группе ОГС протекает только в 2 формах — среднетяжелой и тяжелой. Из общих симптомов острого герпетического стоматита в данной группе наиболее характерным является выраженная гипертермия: температура тела поднимается до 39,0–39,5°С и держится в течение 5–6 суток. При обследовании обнаруживаются множественные слившиеся элементы поражения слизистой оболочки полости рта в сочетании с обильными проявлениями на коже подбородка, щек, век, углов рта, кистей рук. В слюне детей группы риска наблюдается более выраженное снижение содержания всех классов иммуноглобулинов.

Таблица 3

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ

Ф.И.О. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ год и месяц рождения

№ истории болезни \_\_\_\_\_\_\_\_\_ пол \_\_\_\_\_\_адрес

тел. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Перенес острый герпетический стоматит с \_\_\_\_\_\_\_\_ до

№ дошкольного учреждения \_\_\_\_\_ или школы \_\_\_\_\_ адрес

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Признаки | Выраженность | Оценка |
| 1. | Отягощенная наследственность в отношении герпесвирусной инфекции | 1. Никто из ближайших родственников (отец, мать, сестра, брат) не страдает хроническим рецидивирующим герпесом  2. Болел или болеет 1 из ближайших родственников  3. Болел или болеют 2 и более ближайших родственника | 0  2  3 |
| 2. | Часто болеет (болел) простудными заболеваниями (ОРВИ, ангина, бронхиты) | 1. Не менее 1 раза в год  2. 2–4 раза в год  3. Чаще 4 раз в год | 0  1  3 |
| 3. | Страдает хроническими заболеваниями респираторного тракта (бронхит, воспаление легких, тонзилит, гайморит) | 1. Нет  2. Есть, с обострениями 1–2 раза в год  3. Есть, с частыми обострениями | 0  1  3 |
| 4. | Имеет место заболевание глаз по типу конъюнктивита, кератоконъюнктивита, блефорита | 1. Нет  2. Есть | 0  2 |
| 5. | Наличие травмирующего фактора в полости рта (острые части коронок или корней зубов, аномалии прикуса, вредные привычки, способствующие травмированию слизистой) | 1. Нет  2. Есть | 0  3 |
|  | Сумма: | |  |

## 

## Клиническое течение рецидивов латентной герпетической инфекции у детей

У 5–8 % инфицированных детей рецидивы герпетической инфекции протекают асимптоматически, т. е. без клинических симптомов, но с выделением ВПГ со слюной и другими биологическими жидкостями; такие рецидивы занимают в среднем 18–36 дней в году.

Рецидивы инфекции могут протекать абортивно: ребенок переживает только продромальный период, который заканчивается клиническим выздоровлением (в 60 % абортивной инфекции имеет место выделение ВПГ с биологическими жидкостями, что, как и в случае асимптоматического рецидива, имеет большое эпидемиологическое значение).

Около 20–70 % ВПГ-серопозитивных детей и подростков имеют периодические клинические рецидивы инфекции в полости рта и приротовой области.

У большинства детей первый рецидив герпетической инфекции наступает в течение первого года после инфицирования. В последующем рецидивы повторяются (как правило, весной и летом) с частотой, обусловленной активностью острой герпетической инфекции, уровнем иммунитета и наличием факторов, активизирующих ВПГ из латентного состояния.

В зависимости от частоты рецидивов выделяют три формы хронической герпетической инфекции с проявлениями в полости рта:

* легкая форма характеризуется довольно редкими рецидивами заболевания — 1–2 раза в 3 года;
* при среднетяжелой форме стоматита рецидивы наблюдаются 1–2 раза в год;
* тяжелая форма рецидивирующего герпетического стоматита характеризуется более частыми рецидивами заболевания (4 и более раза в год) или рецидивирует непрерывно (перманентное течение ХРГС).

### Хронический рецидивирующий герпетический стоматит

Период клинического рецидива ХРГС проходит все 5 стадий, описанных в разделе, посвященном ОГС. Тяжесть рецидива в основном определяется качеством иммунного ответа, поэтому принципиально возможно легкое, среднее и тяжелое течение болезни. В общей популяции детей рецидивы ХРГС протекают, как правило, относительно легко. Одним из наиболее характерных признаков рецидивирующего герпеса является постоянство анатомических мест высыпаний, что связано с персистенцией вирусной инфекции в одних и тех же нейронах.

В продромальном периоде рецидива ХРГС дети преддошкольного и дошкольного возраста отмечают ухудшение общего состояния: повышение температуры до 37,5–38,0°С, снижение или отсутствие аппетита, слабость, утомляемость, раздражительность, плаксивость. Старшие дети замечают локальные продромальные симптомы, продолжающиеся обычно около 6 ч: покалывание, пощипывание, боль, жжение или зуд в месте последующего образования элементов — это соответствует ранним стадиям репликации вируса в чувствительных нервных окончаниях и в эпидермисе или СОПР.

В стадии разгара рецидива на фоне слегка отечной, а чаще нормальной СОПР появляются один или несколько элементов поражения: обычно это небольшие эрозии (чаще округлые, при локализации на переходной складке и на уздечках губ щелевидные), расположенные на гиперемированном основании. Катаральный гингивит выражен мало или отсутствует, регионарные лимфоузлы, как правило, не увеличены. У детей младшего возраста наряду с местными проявлениями отмечаются симптомы общего характера: повышение температуры тела до 38–39°С, головная боль, чувство разбитости.

При переходе в стадию угасания рецидива эрозии довольно быстро превращаются в афты и эпителизируются в течение 2–5 дней.

### Herpes labialis

Классический элемент поражения при herpes labialis у детей общей популяции без лечения развивается в течение 10 дней.

В продромальной стадии дети ощущают симптомы-предвестники: зуд, жжение. Часто развивается легкое недомогание, температура тела может повыситься до субфебрильной.

В стадии разгара на красной кайме губ появляется эритема, на ее фоне быстро формируются папулы, сменяющиеся пузырьками. При повреждении целостности эпителия на красной кайме образуются эрозии, покрытые мягкой коркой подсыхающего серозного (серозно-геморрагического, фибринозного) экссудата. В этот период ребенка беспокоит боль и кровоточивость, возникающие при разговоре и приеме пищи, а ребенка школьного возраста еще эстетические и социальные проблемы.

При переходе в стадию угасания отек и зуд уменьшаются, корка, покрывающая зону некроза, уплотняется. Спустя несколько дней на месте поражения заметна только остаточная гиперемия.

### 

### Герпетический геометрический глоссит

Это особая клиническая форма рецидива герпетической инфекции, встречающаяся при снижении иммунной защиты. После продромального периода на спинке языка в течение нескольких суток формируются обширные, глубокие и очень болезненные даже в покое поля некроза, ориентированные продольно — на боковых поверхностях, вдоль линейных складок и разветвленных фиссур языка. Язык отечен, его движения ограничены, зоны некроза покрыты бело-желтым фибринозным экссудатом. Без лечения клиническая картина медленно усугубляется в течение нескольких недель (месяцев). В результате противогерпетического лечения, начатого на стадии развившейся клинической картины, заживление (часто неполное, с выраженной аторофией тканей) происходит в течение 5–10 дней.

В последнее десятилетие сложилось мнение о том, что именно рецидивы герпетической инфекции лежат в основе патогенеза некоторых других нозологических форм патологии СОПР:

* многоформной экссудативной эритемы, которую все более уверенно рассматривают как аллергический ответ на рецидив ХРГС;
* язвенно-некротического гингивостоматита Венсана, который, вероятно, представляет собой вариант течения рецидив ХРГС на фоне значительного снижения иммунитета (см. ниже).

ХРГС может сочетаться с другими локальными проявлениями персистентной инфекции ВПГ-1. Так, у детей с атопической экземой, кожной инфекцией головы и шеи рецидивы ВПГ-инфекции обычно проявляются как герпетическая (герпетиформная) экзема. Герпес гладиаторов — еще одно проявление ВПГ-1, распространенное у детей, которые занимаются борьбой или другими контактными видами спорта: в этих случаях ВПГ впервые внедряется в организм через поврежденную кожу (характерные герпетические пузырьки появляются через 1–2 недели); в дальнейшем возможны рецидивы в месте внедрения вируса.

## Особенности течения герпетической инфекции в полости рта детей при иммунодефиците

### 

### Острая герпетическая инфекция у новорожденных

Частота герпетической инфекции составляет 5:10000 беременностей и 1:7500 новорожденных. Герпетическая инфекция новорожденных может быть следствием заражения в утробе матери (5 % новорожденных с герпетической инфекцией), в родовых путях (80 % случаев) и после рождения, от персонала родильных отделений (15 % случаев). У недоношенных детей герпетическая инфекция встречается чаще, чем у новорожденных, родившихся в срок, и составляет соответственно 11:100 новорожденных.

Герпетическая инфекция новорожденных может развиваться в локализованной и диссеминированной формах, и в каждой из них может быть отмечено поражение СОПР:

* локализованная форма инфекции:
* поражение глаз, кожи и полости рта;
* поражения ЦНС (часто в сочетании с клиническим поражением глаз, кожи, полости рта);
* диссеминированная инфекция (герпетическое поражение глаз, кожи, полости рта, инфекция ЦНС и патология внутренних органов).

Форма герпетической инфекции новорожденного зависит от магнитуды и нейровирулентности инфекции, генетической восприимчивости к ВПГ, иммунокомпетентности матери и ребенка, истории противовирусного лечения матери, локализации входных ворот. Инфекция начинается в месте входных ворот: на слизистой оболочке глаз, носа, полости рта или в коже, мацерированной при родовспоможении, при наложении электродов на голову ребенка и т. д. (75 % больных детей имеют клинические поражения кожи, глаз и полости рта, в том числе 30 % — в локализованной форме). Распространение ВПГ по тем или иным путям может привести к поражению внутренних органов и ЦНС. Как правило, герпетическая инфекция у новорожденных протекает с генерализацией процесса.

Без лечения летальность составляет 65 %, выжившие дети пожизненно сохраняют неврологические проблемы. Своевременная диагностика и эффективное лечение ограничивают смертность в 20 % случаев инфекции, еще 27 % заболевших детей остаются инвалидами.

Клинико-патологические проявления врожденной герпетической инфекции регистрируются в первые часы жизни новорожденного и характеризуются полиморфизмом (важным признаком внутриутробной инфекции являются герпетиформные поражения кожи при рождении).

Инкубационный период перинатальной герпетической инфекции новорожденного составляет в среднем 2–6 дня, колеблясь от 2-х до 30-ти дней. Локализованные поражения кожи, слизистой глаз и полости рта обычно проявляются на 4–10-е сутки после рождения. Как правило, температура тела у детей нормальная (редко наблюдается субфебрилитет), лимфоузлы не увеличены, в целом герпетический стоматит на общий статус ребенка выраженного влияния не оказывает.

У большей части детей наблюдается усиление сосудистого рисунка, наличие геморрагий на мягком нёбе и в зеве. Слизистая оболочка полости рта обычной окраски. Элементы поражения в виде округлых участков поверхностного некроза эпителия, в диаметре от 1 до 11 мм, локализуются преимущественно на мягком нёбе и на границе твердого и мягкого нёба симметрично с обеих сторон, реже — на нёбных дужках, по центру или с одной стороны. Как правило, наблюдается 2 элемента поражения, значительно реже — по 3–5 элементов. Наряду с описанной выше локализацией элементов поражения встречаются и другие варианты. Элементы поражения могут локализоваться на слизистой десен, красной кайме губ, на нёбных дужках, крайне редко — на языке в виде единичных везикулярных высыпаний. Везикулы при этом быстро вскрываются и образуют мелкие эрозии на несколько инфильтрированном основании. Эрозии эпителизируются на 4–8-й день после появления.

При локализованной герпетической инфекции новорожденных обычно имеются характерные везикулярные, единичные или сгруппированные высыпания и пятнистая эритема на коже лица и конечностей. Везикулы быстро вскрываются и образуются поверхностные эрозии на несколько инфильтрированном основании. Иногда наблюдается повторное появление свежих высыпаний.

Локализованные формы герпетической инфекции у новорожденных обычно протекают благоприятно, однако в 20 % случаев наблюдаются неврологические нарушения.

### Хроническая герпетическая инфекция с проявлениями в полости рта у детей при некоторых иммунодефицитных состояниях

Особого внимания стоматолога требует герпетическая инфекция у детей-носителей ВПГ, находящихся в ситуациях снижения эффективности клеточного иммунитета. Такие ситуации могут быть связаны:

* с иммунодефицитным заболеванием ребенка (врожденный иммунодефицит, циклическая нейтропения, острый лейкоз, СПИД и т. д.);
* с иммунносупрессивной химио- и радиотерапией (лечение онкологических, аллергических, аутоиммунных заболеваний, трансплантация органов и тканей).

При снижении эффективности иммунитета у детей наблюдаются рецидивы герпетической инфекции, степень тяжести которой широко варьирует в зависимости от тяжести патологии иммунитета и врачебной активности. ХРГС у таких детей может иметь не только легкое, как в общей популяции, но и среднетяжелое, и тяжелое течение, в общем соответствующее описанным ранее клиническим вариантам ОГС. Угроза диссеминации герпетической инфекции при иммунодефицитных состояниях вынуждает рассматривать рецидив персистентной герпетической инфекции как реальную угрозу жизни ребенка, и рецидив ХРГС является первым и часто единственным узнаваемым сигналом о появлении такого риска.

### 

### ХРГС при остром лейкобластном лейкозе

#### Особенности течения ХРГС при наиболее распространенном онкологическом заболевании детского возраста — остром лимфобластном лейкозе связаны с тем, что рецидивы вирусной инфекции в этих случаях развиваются на фоне иммунодефицита, глубокого, часто сочетающегося с угнетением всех ростков костного мозга, незрелыми формами лейкоцитов и/или цитостатической терапией. Клиническая картина тяжелых рецидивов ХРГС без адекватного лечения при лейкозе обусловила прежние названия этой патологии — язвенно-некроти-ческий стоматит, гангрена СОПР, нома.

Лейкопения патогномонична для лейкоза вне ремиссии (в стадиях разгара, рецидива и терминальной), периодически повторяется в стадии ремиссии при проведении блоковой химиотерапии, а также при цитостатическом обеспечении пересадки костного мозга (см. ниже). Поэтому рецидивы ХРГС развиваются у 60–90 % детей, больных лейкозом (частота эпизодов герпетического стоматита в онкогематологическом стационаре составляет 10 случаев на 1000 койко-дней). Рецидивы обычно появляются (и поэтому точно прогнозируются) при наступлении выраженной лейкопении: при L ≥1,5×109/л рецидив ХРГС протекает относительно легко, при числе лейкоцитов от 1,0 до 1,5×109/л — со средней тяжестью; при L <1,0×109/л — тяжело.

Стадия разгара рецидива ХРГС при лейкозе начинается с появления типичных герпетических элементов поражения (см. выше), но характер фона, постепенно нарастающие изменения локального статуса и динамика общего состояния формируют более или менее выраженные особенности клинической картины:

* вследствие анемии СОПР может оставаться бледной даже при тяжелом поражении;
* из-за инфильтрации незрелыми иммунными клетками-лимфобластами вне ремиссии лейкоза ткани вокруг элементов поражения СОПР увеличиваются в объеме (элементы приобретают «пьедестал» и «бордюр»), по этой же причине складывается картина «гиперпластического лейкозного» гингивита, развивается выраженная и стойкая лимфаденопатия;
* вследствие тромбоцитопении элементы поражения покрыты темным геморрагическим экссудатом или (на коже и красной кайме губ) мощными черными корками; при травме налета или корок начинается длительное кровотечение;
* не ограниченные иммунной защитой, элементы поражения растут вширь (поражение захватывает зоны с ороговевающим эпителием, поражает до 80 % площади СОПР) и вглубь (формируются язвы); при тяжелой форме рецидива ХРГС у 90 % детей диагностируется вирусемия; каждый пятый случай сочетается с однотипным поражением других органов и тканей (гениталий, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания); при сохраняющейся лейкопении без эффективного противогерпетического лечения инфекция прогрессирует и может закончиться диссеминацией процесса и летальным исходом.

В стадии угасания рецидива и выздоровления преждевременно возобновленная цитостатическая химиотерапия может блокировать восстановление тканей, и в этих случаях (при условии контроля активности ВПГ) элементы «консервируются» на этапе эпителизации.

#### 

#### **ХРГС у детей-реципиентов трансплантированных органов и тканей**

#### При пересадке костного мозга пациенты находятся в состоянии ятрогенной нейтропении (L <1,0×109/л) в течение недели, предшествующей пересадке костного мозга, и на протяжении 2–3-х недель (в отдельных случаях — 2–3-х месяцев) после операции. Герпетическая патология является самой частой из вирусных заболеваний, рецидивирующих в этот период. Рецидивы ХРГС возникают у 76 % детей. Пик реактивации ХРГС приходится на 2–3-ю неделю после пересадки.

При пересадке почки рецидивы ХРГС в течение первых 50 дней после операции отмечены у 67 % детей.

Тяжесть течения рецидивов ХРГС определяется степенью угнетения иммунитета и адекватностью противогерпетической терапии: около 65 % рецидивов ХРГС после пересадки органов и тканей протекают в легкой и среднетяжелой форме (по классификации, принятой в оральной медицине, это соответствует мукозиту 1–2-й степени), в остальных случаях развивается тяжелая форма — 3-я и 4-я, «жизнеопасная» степени мукозита.

#### Особенности ХРГС у ВИЧ-инфицированных детей

#### Рецидивы хронической герпетической инфекции отмечены у 25 % детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и считаются самой частой вирусной патологией больных СПИДом, основным звеном патогенеза которого является снижение числа Т-лимфоцитов-хелперов.

Для рецидивов ХРГС характерно развитие крупных язв, в том числе с локализацией на ороговевающей СОПР (небе, десне), геометрического глоссита, некроза на месте удаленного зуба и других травм (например, связанных с введением назогастрального зонда). Herpes labialis распространяется на кожу, при этом язва может расти на протяжении нескольких недель и даже месяцев, достигая диаметра 10–20 см, и превращаясь в полициклические очаги с приподнятыми, валикообразными краями, с мокнущим дном или корками. Рецидивы ХРГС у больных СПИДом часто сочетаются с герпетическим фарингитом и эзофагитом, трахеитом и бронхитом, с герпетическим поражением промежности, пальцев, паховых складок, а при генерализации процесса — с герпетическими дерматитом, пневмонией, гепатитом, энцефалитом и ДВС-синдромом, обуславливающими высокую вероятность летального исхода.

# Диагностика герпетической патологии с проявлениями в полости рта

## 

## Клиническая диагностика

В большинстве случаев диагноз «герпетический стоматит» ставят на основании совокупности следующих данных:

* сведений из анамнеза;
* клинической картины в день обращения;
* клинических данных, полученных ex juvantibus (в том числе в ходе специфического противогерпетического лечения).

Для дифференциальной диагностики герпетического стоматита и патологии СОПР, обусловленной травмой и инфекционными агентами, следует учитывать клинические особенности.

В неясных клинических случаях, а также с целью диагностики асимптоматических и абортивных рецидивов необходимо проведение лабораторных исследований.

При постановке диагноза указывают вид инфекции (герпетическая), ее характер (острый или хронический), форму/степень тяжести клинического течения (легкая, среднетяжелая, тяжелая), стадию развития эпизода, например:

* острый герпетический стоматит, тяжелая форма, стадия разгара;
* хронический рецидивирующий герпетический стоматит, легкая форма, стадия угасания.

## 

## Лабораторная диагностика ВПГ-инфекции

В последние десятилетия для лабораторной диагностики герпетической инфекции используются несколько десятков различных методов. При выборе и интерпретации результатов лабораторного исследования следует иметь в виду значительные ограничения чувствительности и специфичности отдельных лабораторных методов, связанные как с существом метода (и точностью его выполнения), так и с особенностями клеточного/хозяйского этапа развития вируса в момент забора материала для исследования.

Герпетическая инфекция может быть диагностирована на основании обнаружения двух групп признаков:

1. подтверждающих наличие в организме вирионов, их компонентов или продуктов;
2. специфические клинические и иммунологические изменения, свидетельствующие об ответной реакции организма на герпетическую инфекцию.

В настоящее время возможно проведение идентификации полного вириона, ДНК вируса и его антигенов:

* полный вирион в образце ткани, взятой из очага поражения, может быть распознан по морфологическим признакам при помощи электронной микроскопии;
* фрагменты ДНК ВПГ могут быть обнаружены в мазках, слюне, смывах полости рта, крови и т. д. при помощи меченых зондов — нуклеотидных последовательностей, комплементарных цепочке нуклеотидов ДНК вируса;
* антигенные структуры ВПГ могут быть обнаружены в мазках, слюне, крови и т. д. при помощи иммунохимических реакций с диагностическими противогерпетическими антителами.

Для увеличения шансов на выявление вируса герпеса или его компонентов, в ряде случаев проводят предварительное «доращивание» вируса, предположительно находящегося в исследуемом образце, используя для этого клеточные культуры или лабораторных животных. Современным способом «подращивания» ВПГ в исследуемом материале является амплификация ДНК вируса при помощи фермента полимеразы: фермент вместе с запасом нуклеотидов добавляют к исследуемому образцу, и в течение 2–3 ч фермент по матрице ДНК ВПГ собирает миллионы ее копий.

Факты образования комплексов между зондом-полинуклеотидом и ДНК ВПГ, между антигеном и антителом регистрируются различными способами. Основой большинства классических иммунохимических методов диагностики являлось то, что при образовании комплекса антиген-антитело изменяется оптическая плотность среды и она мутнеет: диффузно, если материал не зафиксирован; локально, если процесс идет в геле путем диффузии или электрофореза. В последнее время к диагностическим антителам и к генетическим зондам присоединяют различные метки: радиоактивные соединения или вещества (ферменты и флюорохромы), которые при образовании комплекса явно изменяют свои биофизические или биохимические свойства: приобретают новую конфигурацию и/или цвет, начинают флюоресцировать и т. д. Положительные результаты регистрируют соответствующими приборами: реакции преципитации или агглютинации оцениваются визуально или при помощи нефелометрии; образование радиоактивных комплексов — при помощи счетчиков радиоактивности или с использованием ауторадиографии комплекса с последующим анализом оптической плотности полученных изображений; образование иммунофлюоресцентных комплексов — при помощи визуальной оценки или фотоанализа интенсивности свечения, наблюдаемого в люминесцентном микроскопе; результаты изменения состояния ферментов — при помощи радио-, фото- и флюорометрии.

К признакам ответа на герпетическую инфекцию, помимо клинических симптомов, относятся микроскопические и иммунологические изменения:

* изменения состава крови (лейкопения, определяемая при общем анализе крови);
* появление гигантских клеток в зоне поражения (обнаруживаются в мазке или в мазке-отпечатке при исследовании в световом микроскопе);
* появление или рост числа антител к вирусу (обнаруживаются при помощи реакций антиген-антитело способами, описанными выше, с той разницей, что диагностикумы должны содержать не антитела, а антигены ВПГ).

Метод лабораторной диагностики является сочетанием нескольких этапов (подготовка пробы – проведение диагностических реакций – оценка результатов реакций), каждый из которых может быть осуществлен различными способами. Название метода обозначает, как правило, или объект исследования, или принципиальные особенности метода. Так, например, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) предполагает обязательное ферментативное «доращивание» ДНК ВПГ, идентификация которой в дальнейшем может быть проведена различными методами (электрофорез, генное зондирование, флюоресценция), а иммунофлюоресцентные методы детекции могут быть применены как в методе флюоресцирующих антител/антигенов, так и в иммуноферментных методах и т. д.

Доступность перечисленных методических подходов и их диагностическая ценность различны, что и определяет практическое значение различных способов лабораторной диагностики.

В настоящее время для диагностики герпетической инфекции применяют:

* цитологические исследования;
* вирусологические исследования;
* полимеразную цепную реакцию (ПЦР, PCR);
* метод генного зондирования (молекулярная гибридизация, МД);
* реакции иммунофлюоресценции (РИФ, ИФ);
* иммуноферментный анализ (ИФА, ТФИФА или ELISA);
* радиоиммунный анализ (РИА);
* иммуноблоттинг (ИБ).

Цитологические исследования. Материал соскоба или отпечатка фиксируют на обезжиренном предметном стекле этиловым спиртом на 30–40 мин, высушивают и передают в лабораторию для окрашивания и исследования в световом микроскопе с целью выявления гигантских клеток. При интерпретации ответа лаборатории нужно иметь в виду возможность ложных диагнозов. Ложноотрицательный ответ может быть обусловлен неудачным забором материала — недостаточной глубиной погружения шпателя (ВПГ находится в клетках основания элемента поражения), ранними или поздними сроками заболевания (цитопатические эффекты проявляются спустя 24–48 ч после заражения и исчезают в стадии эпителизации). Ложноположительный диагноз может быть связан с наличием в клетках вируса ветряной оспы (дифференциация ВПГ-1, 2 и ВПГ-3 возможна только при иммунном анализе) или с наличием ВПГ-1, 2, которые в данном случае не являются причиной данного заболевания, но репродуцируются в ходе субклинического рецидива хронической герпетической инфекции.

Вирусологическое исследование продолжает оставаться «золотым стандартом» лабораторной диагностики ВПГ, хотя чувствительность метода не всегда достаточно высока. Для проведения этого метода забирают содержимое везикул, соскобы с пораженной СОПР или жидкость после полоскания полости рта, затем помещают материал в пробирку со стерильным физиологическим раствором и передают ее в лабораторию. Следует учитывать длительное сроки исследования (даже современные «быстрые» исследования занимают как минимум 48 ч).

Полимеразная цепная реакция. Материал для проведения ПЦР забирают так же, как и для вирусологического исследования. Метод является высоко чувствительным, поэтому, с одной стороны, позволяет обнаружить минимальное количество вируса (единичную молекулу ДНК!) и строго идентифицировать его, а с другой стороны, — может дать ложноположительные результаты при загрязнении (контаминации) исследуемого материала в лаборатории. Фактическая чувствительность ПЦР варьирует в зависимости от качества реактивов и исполнения (от 30 до 90 %).

Метод генного зондирования для диагностики герпесвирусов часто применяется в сочетании с радиоиммунным анализом, иногда после предварительного «подращивания» ВПГ. Метод позволяет обнаружить ВПГ в образцах сыворотки крови, в соскобах СОПР, слюны, эпителиоцитах. Материал передают в лабораторию в пробирках со стерильной средой 199. Результаты получают в течение 1–2 дней. Чувствительность метода достигает 90 %.

Реакции иммунофлюоресценции для выявления антигенов ВПГ. Материалом для исследования может служить мазок, мазок-отпечаток СОПР, крови. Препарат готовят на сухом обезжиренном стекле, высушивают и передают в лабораторию. Исследование длится 1–3 ч. Метод имеет чувствительность около 60–80 %.

Серологические исследования — иммунофлюоресцентный и иммуноферментный методы обнаружения антител к ВПГ имеют вспомогательное значение для ведения больных с герпетической инфекцией.

При первичной герпетической инфекции в иммунокомпетентном организме рост иммуноглобулинов выявляется поздно — только через 10–12 дней от начала заболевания. Выявление противогерпетического IgM без IgG, или четырехкратный рост количества IgG рассматривают как свидетельство первичной герпетической инфекции. Отсутствие антител к ВПГ или вялая динамика их роста не всегда означает отсутствие ВПГ-инфекции — причина может скрываться в недостаточной активности иммунитета ребенка.

С другой стороны, обнаружение антител к ВПГ нельзя рассматривать как доказательство причинной роли ВПГ в диагностируемой патологии ребенка из-за тотальной распространенности хронической герпетической инфекции в популяции: антитела у ребенка до полугода могут быть переданы матерью, у старших детей они могут быть выработаны в течение предыдущих эпизодов ВПГ-инфекции. Ориентиром может быть динамика титра антител: выявление IgM при стабильном содержании IgG свидетельствует о хронической герпетической инфекции, четырехкратный рост IgG в период от начала до конца эпизода заболевания можно рассматривать как ответ на рецидив этой инфекции.

Комплексные серологические реакции, повторяемые в ходе заболевания, помогают оценить качество иммунного ответа ребенка на ВПГ-инфекцию как на антигенную нагрузку. Однако, следует также помнить о том, что высокий титр противогерпетических антител не всегда гарантирует надежную защиту ребенка от суперинфекции новым штаммом ВПГ: основную массу антител при персистентной инфекции составляют группо- и типо-специфические антитела, тогда как эффективными в борьбе с конкретным штаммом ВПГ оказываются лишь гаплотипоспецифические антитела; выделить их из общего пула при помощи коммерческих тест-систем не представляется возможным.

Серология помогает выявить пациентов, которые способны дать тяжелые рецидивы при глубокой иммуносупрессии. Серологические тесты, в частности, используются перед пересадкой органов или костного мозга, для того, чтобы пациенты с положительной ВПГ-серологией получили профилактическую противовирусную поддержку.

Таким образом, для успешной лабораторной экспресс-диагностики герпетической инфекции следует планировать одновременное исследование материала, взятого из нескольких зон поражения, различными способами.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Анохин, В. А. Современные принципы клинико-лабораторной диагностики герпетических инфекций / В. А. Анохин // Казанский мед. журнал. 2000. № 2. С. 127–129.
2. Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека / А. Г. Коломиец [и др.]. Мн.: Наука и техника, 1986. 262 с.
3. Вирусология. В 3-х т. Т. 1: пер. с англ.; под ред. Б. Филдса, Д. Найпа при участии Р. Ченока, Б. Ройзмана. М.: Мир, 1089. 452 с.
4. Вирусология. В 3-х т. Т. 3: пер. с англ.; под ред. Б. Филдса, Д. Найпа при участии Р. Ченока. Б. Ройзмана. М.: Мир, 1089. 452 с.
5. Германенко, И. Г. Простой герпес и новые герпесвирусы в патологии человека: методические рекомендации / И. Г. Германенко, А. П. Кудин. Мн.: БГМУ, 2001. 36 с.
6. Мельниченко, Э. М. Состояние слизистой оболочки полости рта при гриппе, парагриппе, аденовирусной инфекции и герпесе : автореф. дис. … канд. мед. наук / Э. М. Мельниченко. М., 1972. 18 с.