

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПАЦИЕНТ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

**Г. Викулов**, кандидат медицинских наук  
НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Федерального  
научно-исследовательского центра эпидемиологии  
и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва  
НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций, Москва  
Biocode Med Clinic, Москва-Сити, Москва  
**E-mail:** gchvstar@gmail.com

Приведены алгоритмы диагностики герпесвирусных инфекций и клинико-иммунологическое наблюдение молодого участника последствий ликвидации аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

**Ключевые слова:** клиническая иммунология, герпесвирусные инфекции, отдаленные последствия облучения, латентные инфекции, иммунодефициты.

Герпесвирусные инфекции человека (ГВИ) — одни из самых распространенных; в структуре всех инфекционных болезней по частоте они уступают только гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ) [1]. По данным ВОЗ, смертность от герпетических энцефалитов и диссеминированных форм болезни (15,8%) занимает 2-е место после гриппа и ОРВИ [3].

Герпесвирусам (ГВ) принадлежит «пальма первенства» среди причин дисфункции иммунной системы [2, 3]; они представляют серьезную клиническую проблему для всех людей с ситуационными, ятрогенными и генетически детерминированными иммунодефицитами [3, 4]. Более чем в 40% случаев ГВИ сочетаются с возбудителями заболеваний, передающихся половым путем [5]. За период 1995–2005 гг. число зарегистрированных больных ГВИ в разных странах увеличилось на 168% [6].

Для ГВ человека характерны: убиквитарность, всеобщая восприимчивость, оппортунистичность, пантропизм, практически все механизмы передачи, сложная стратегия паразитирования, иммуносупрессивные эффекты и низкая иммуногенность, латентность, онкогенность и реактивация в условиях дисфункции иммунной системы [3, 7].

В России численность пациентов с хроническими ГВИ составляет ~ 20 млн человек, среди которых ~ 8 млн человек страдают генитальным герпесом [8]. Антитела к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 — выявляются у 70–90% населения, при этом 10–15% инфицированных имеют клинические проявления ГВИ, 70% — редко болеющие и лица без клинических эпизодов герпеса в анамнезе (асимптоматическое и субклиническое течение); 5–10% в год — средний риск заражения в парах, где 1 партнер заражен ВПГ; 1 эпизод в год — средняя частота клинических рецидивов ВПГ-инфекции; 2–10 эпизодов в год наблюдаются у каждого 5-го пациента с герпесом [3, 9].

Генитальный герпес занимает ведущее место среди вирусных инфекций, передающихся половым путем; при этом заболеваемость женщин выше, чем мужчин (соответственно 6,8 и 4,4 на 100 случаев в год; относительный риск — 1,55).

Моментами, лежащими в основе алгоритма при ГВИ, являются выявление групп риска по ГВИ, клинико-иммунологические критерии выбора стратегии и тактики ведения пациента, верификация диагноза и тяжести течения, клинико-анамнестические признаки, дающие основание для дополнительного обследования, подход к консультированию и психореабилитация пациентов [3, 13, 14].

**Классификация ГВИ по МКБ-10, принятая в России с 2001 г. [15 с дополнениями]:**

- B00 Инфекции, вызываемые вирусом герпеса (*herpes simplex*).
- B00.0 Герпетическая экзема.
- B00.1 Герпетический везикулярный дерматит.
- B00.2 Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит.
- B00.3+ Герпетический менингит (G02.0\*).
- B00.4+ Герпетический энцефалит (G05.1\*).
- B00.5+ Герпетическая болезнь глаз, вызванная ВПГ: конъюнктивит (H13.1\*); дерматит век (H03.1\*); иридоциклит (H22.0\*); ирит (H22.0\*); кератит (H19.1\*); кератоконъюнктивит (H19.1\*); передний увеит (H22.0\*).
- B00.7 Диссеминированная герпетическая болезнь (септицемия).
- B00.8 Другие формы герпетических инфекций (K77.\*0).
- Герпетический(ое): гепатит (K77.\*0); гнойное воспаление мякоти дистальной фаланги пальца.
- B00.9 Герпетическая инфекция неуточненная.
- A60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (*herpes simplex*) + у женщин (N77.0–N77.1\*), + у мужчин (N51.\*).
- A60.0 Герпетические инфекции половых органов и мочевого тракта.
- A60.1 Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки.
- A60.9 Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная.
- P35.2 Врожденная инфекция, вызванная ВПГ.
- B01 Ветряная оспа (*Varicella*).
- B02 Герпес зостер (*Varicella zoster*).
- B25 Цитомегаловирусная (ЦМВ) болезнь.
- B27 Инфекционный мононуклеоз.
- B08.2 Экзантема внезапная (шестая болезнь).
- O26.4 Герпес беременных.
- G93.3 Миалгический энцефаломиелит / Синдром хронической усталости / Поствирусный синдром усталости (ассоциированный с ГВИ — Эпштейна–Барр (ЭБВ), с ГВ человека 6-го и 7-го типа).

**Алгоритм диагностики ГВИ включает в себя следующие этапы:**

**1. Осмотр пациента и клиническая характеристика заболевания** (установление формы и тяжести, интерпретация результатов клинического исследования биоматериалов) с учетом следующих параметров:

- общие симптомы:
  - повышение температуры тела;
  - слабость, недомогание;
  - головная боль;
  - мышечная боль;

- местные симптомы:
  - зуд;
  - боль;
  - жжение;
  - покалывание, саднение;
- характеристика высыпаний:
  - гиперемия;
  - везикулы;
  - эрозии;
- увеличение паховых лимфатических узлов:
  - единичные или множественные;
  - размер;
  - консистенция.

**2. Анализ анамнестических данных** (наличие герпесвирусных высыпаний у пациента в прошлом, учет ГВИ у членов семьи).

**3. Инструментальное обследование пациента.**

**4. Проведение специфической лабораторной диагностики.**

**5. Иммунологические исследования (по показаниям)**

**Методы непосредственной диагностики (1, 3, 4, 5 – обязательные методы):**

1. Клиническая картина и общеклиническое обследование, анамнез;
2. Вирусологический (культуральный) метод;
3. Осмотр (дерматолог-венеролог, акушер-гинеколог, инфекционист, иммунолог-аллерголог, педиатр, уролог, невролог, офтальмолог);
4. Серодиагностика; анализ крови на антитела (АТ) к ГВ (IgM, IgG, IgA); госпитальный комплекс (HBsAg, АТ к ВИЧ-1,2; RW, АТ к гепатиту С), по показаниям – типирование ГВ;
5. Молекулярно-биологическая диагностика; анализ крови, слюны, мочи, бронхосмывов с элементов сыпи на ГВ (ДНК ГВ, при необходимости – типирование ГВ);
6. Иммуноблот IgM/IgG (обнаружение высокоспецифичных белков, например для ЦМВ – IgM и IgG – IE1, pp150, p52, pp65, gB1, gB2, ВПГ – IgM и IgG – gG1, gG2, gC1, ЭБВ – IgM и IgG – VCA p125, VCA p65, VCA p42, VCA p41, VCA p40, VCA p33, VCA p22, EA-R p93, EA-D p45, EA-D p43, EBNA-1 p79, p27);
7. Иммунофлюоресценция, газовая хроматография – масс-спектрометрия.

**Методы оценки противовирусного иммунитета:**

- определение авидности IgG, иммунный статус;
- интерфероновый и цитокиновый статус;
- иммуногистохимическое исследование, микроскопия.

К группам риска по среднетяжелому и тяжелому течению ГВИ относятся не только пациенты с себорейным дерматитом, атопической конституцией и атопическими заболеваниями, с гриппом, пневмониями, получающие иммуносупрессивную терапию, но и облученные [13]. Следует заметить, что в XX веке и в начале XXI века не менее 8% населения развитых стран постоянно подвергается облучению при профессиональной деятельности [10]. С учетом роста населения это очень актуально для России в силу использования и развития атомно-энергетического комплекса, применения радиоактивных источников в промышленном производстве и научных исследованиях, при захоронении радиоактивных отходов [11, 12], а также при контакте с техногенным облучением во время аварийно-спасательных работ и по медицинским показаниям [3].

Приводим пример клинико-иммунологического наблюдения молодого участника ликвидации последствий аварии

(ЛПА) на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) с низким качеством жизни, низкой оценкой состояния своего здоровья, сниженной приверженностью лечению от хронического заболевания, связанного с длительным участием в выполнении работ по ЛПА на ЧАЭС и ранней потерей трудоспособности. Лечение по поводу ГВИ своевременно не проводилось вследствие недостаточно качественной диагностики и наличия более тяжелой патологии.

***Пациент Г.**, 39 лет, наблюдается в Институте иммунологии как участник аварийно-спасательных работ и ЛПА на ЧАЭС в 1987 г. В течение 12 мес входил в состав воинской караульной службы в 30-километровой зоне от ЧАЭС, выполняя обязанности электрика котельной и спецпрачечной. Доза внешнего  $\gamma$ -облучения паспортированная неизвестна. Инвалид II группы с 2001 г. с основным диагнозом: органическое заболевание центральной нервной системы (ЦНС) сосудистого генеза с выраженными цереброастеническими и аффективными нарушениями; вторичное иммунодефицитное состояние, осложненное развитием геморрагического васкулита. В 2002 г. установлена связь заболеваний и инвалидности с профессиональным участием в ЛПА на ЧАЭС.*

*Пациент жалуется на частые головные боли с колебаниями настроения, ухудшение памяти, раздражительность, высыпания герпеса опоясывающего характера (4 эпизода за 3 года), высыпания герпеса на лице 1–2 раза в год в течение нескольких лет, нарушение сна, отсутствие аппетита, боли в суставах, ежемесячные носовые кровотечения, проходящие самостоятельно, спонтанно возникающие кровоподтеки на коже в покое и при давлении.*

*Из анамнеза известно, что в 2001 г. внезапно появились высыпания на коже, стопах, отечность суставов, нарушение движения. В Институте ревматологии РАМН (Москва) диагностирован геморрагический васкулит. В течение 5 лет постоянно получал системную терапию глюкокортикоидами. После участия в ЛПА на ЧАЭС отмечались кратковременные эпизоды обморочных состояний. Сосудистые катастрофы отрицает. В последние 1,5–2,0 года отмечает эпизоды судорожных состояний, в связи с чем получает финлепсин.*

*Фармакологический и вакцинальный анамнез неотягощены. Базисно постоянно принимает преднизолон.*

*Пищевой анамнез: не отягощен. Вредные привычки отрицает.*

*Пыльцевой анамнез: в весенне-летний период отмечаются явления ринита, конъюнктивита. Аллерготестирование не проводилось, так как пациент не обращался к врачу аллергологу-иммунологу и постоянно принимал преднизолон.*

*Локальный статус: морфологических элементов аллергической и инфекционной сыпи нет, в ягодичной области – невыраженное, несимметричное, ограниченное, неправильной формы подкожное кровоизлияние без зуда и изъязвлений подлежащих тканей. Лимфатические узлы, доступные пальпации, увеличены в подчелюстной области до 1,0–1,5 см в диаметре, мягкоэластической консистенции, не спаянные с кожей и подлежащими тканями.*

**При обследовании. 24.01.07 – общий анализ крови:** л. –  $3,9 \cdot 10^9$ /л, эр. –  $4,24 \cdot 10^{12}$ /л, Нв – 136 г/л, Нст – 42,2%, тр. –  $505 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 6 мм/ч, п. – 1%, с. – 47%, э. – 3%, б. – 0%, лимф. – 37%, мон. – 12%.

**24.01.07 – биохимическое исследование крови (в скобках – варианты нормы):** мочевая кислота – 549 (205–420 мкмоль/л), общий холестерин – 4,93 (3,1–5,0 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности – 2,76 (<3,5 ммоль/л), липопротеиды высокой плотности – 1,55 (>1,0 ммоль/л), кальций ионизированный – 1,15 (2,15–2,65 ммоль/л).

**24.01.07 – базовый кортизол сыворотки крови:** 179,3 (171–536 нмоль/л).

**24.01.07 – коагулограмма.** Активированное частичное тромбопластиновое время – 38 (26–36 с), фибриноген – 2,07 (1,8–3,5 г/л), протромбиновый индекс по Квику – 82 (70–110%), международное нормализованное отношение – 1,13 (0,89–1,48).

**24.01.07. Полимеразная цепная реакция крови (молекулярно-биологический метод):** обнаружена ДНК ЦМВ; ДНК ВПГ1, ВПГ2, вируса герпеса человека 6-го типа, ЭБВ отсутствует.

**24.01.07. Полимеразная цепная реакция слюны (молекулярно-биологический метод):** обнаружена ДНК ЦМВ, ДНК ГВ человека 6-го типа; ДНК ВПГ1, ВПГ2, ЭБВ отсутствует.

**24.01.07. Иммунный статус (проточная лазерная цитофлуориметрия и иммуноферментный анализ):** см. таблицу и рисунок.

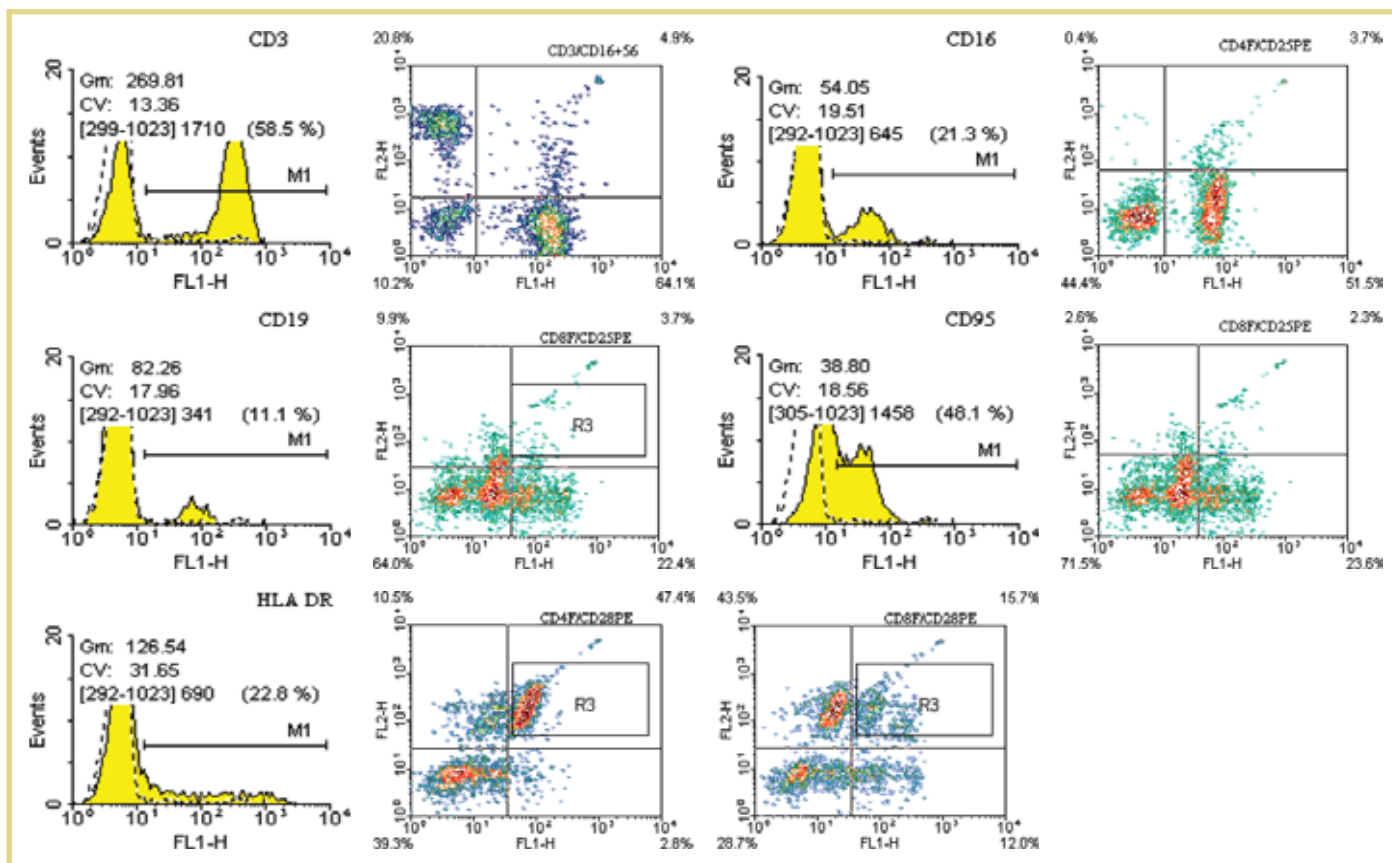
**В иммунном статусе** выявлено снижение общего количества лейкоцитов, повышение процентного содержания CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, относительных значений естественных киллерных лимфоцитов, маркеров клеточной активности: усиление экспрессии апоптотической готовности лимфоцитов – CD95<sup>↑</sup>, маркера поздней активации лимфоцитов – HLA-DR<sup>↑</sup>, повышение процентного содержания активированных Т-лимфоцитов<sup>↑</sup> при низких значениях Т-регуляторных лимфоцитов<sup>↓</sup> и повышенных значениях CD25<sup>+</sup> среди субпопуляций CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. Определялся относительно низкий уровень сывороточного IgM (нижняя граница нормы) – снижение первичного гуморального иммунного ответа (что отмечалось у участников ЛПА в ранние сроки после выполнения работ в зонах ЧАЭС).

**В Институте иммунологии ФМБА России впервые выявлена ЦМВ-инфекция и ГВИ 6-го типа в фазе репликации, диагностированы и верифицированы хроническая рецидивирующая ГВИ орофациальной локализации, перенесенный герпес-зостер. Впервые обнаружены изменения в иммунном статусе, антифосфолипидный синдром; проведены консультирование пациента, клинико-иммунологическое обследование; назначена противовирусная иммунотропная терапия с последующим диспансерным наблюдением и положительной динамикой в течение 2 лет после обследования и начала терапии.**

**Клинический диагноз:** органическое заболевание ЦНС сосудистого генеза с выраженными интеллектуально-мнестическими и аффективными расстройствами; органическое расстройство личности в связи со смешанными заболеваниями; цефалгический синдром; геморрагический васкулит с поражением кожи, почек,

печени, желудочно-кишечного тракта; гепатомегалия; гиперурикемия: геморрагический синдром; смешанная ГВИ; ЦМВ-инфекция, фаза репликации и виремии; ГВИ 6-го типа, фаза локальной репликации в полости рта, персистирующее течение; ГВИ орофациальной локализации, простой герпес, легкое течение, клиническая ремиссия; антифосфолипидный синдром; лимфаденопатия; состояние после перенесенного герпес-зостера; деформирующий остеоартроз суставов конечностей, позвоночника. **Иммунологический диагноз:** вторичная иммунная недостаточность с лейкопенией и актива-

Иммунный статус		
Показатель	Контроль	Результат
Лейкоциты, тыс.	4–9	3,9↓
Лимфоциты, %	19–38	37
Лимфоциты, тыс.	1,2–3,2	1,44
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ), %	57–80	58,5
Т-лимфоциты, тыс. (CD3 <sup>+</sup> )	0,8–2,2	0,99
CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	31–48	53,8↑
CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, тыс.	0,6–1,6	0,77
Т-киллеры /цитотоксические (CD8 <sup>+</sup> ), %	19–37	26,1
Т-киллеры /цитотоксические (CD8 <sup>+</sup> ), тыс.	0,3–0,8	0,37
Индекс CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,2–2,5	2,1
Естественные киллеры (CD16 <sup>+</sup> ), %	8–20	21,3↑
Естественные киллеры (CD16 <sup>+</sup> ), тыс.	0,15–0,55	0,30
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (НКТ-лимфоциты), %	<10,0	4,9
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (НКТ-лимфоциты)	6–20	20,8↑
CD25 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (Т-регуляторные лимфоциты), %	5+/-2,5	3,7
CD25 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %		0,4
CD25 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %		2,6
CD25 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %		2,3
CD25 <sup>+</sup> среди популяции CD4 <sup>+</sup>		6,9
CD25 <sup>+</sup> среди популяции CD8 <sup>+</sup>		10,0↑
CD95 <sup>+</sup> , %	20–40	48,1↑
CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , %	–	47,4
CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , %	–	10,5
CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>-</sup> , %		2,8
CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , %	–	15,7
CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , %	–	43,5
CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>-</sup> , %	–	12,0
HLA-DR <sup>+</sup> , %	8–20	22,8↑
Т-активированные лимфоциты, %	<10,0	11,7↑
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ), %	5–17	11,1
В-лимфоциты, тыс. (CD19 <sup>+</sup> )	0,1–0,5	0,16
IgM, мг	80–250	89
IgG, мг	900–1800	1079
Ig A, мг	100–350	345



Цитограммы по данным проточной лазерной цитофлуориметрии (см. таблицу)

ционными изменениями в противовирусном и противоопухолевом иммунитете; увеличение апоптотической готовности лимфоцитов.

Проблема ГВИ является междисциплинарной и предусматривает не только своевременную и полную диагностику, в том числе атипичных форм, кооперацию врачей разных специальностей, но и правильное консультирование пациентов, подбор противовирусной терапии, учет всех сопутствующих заболеваний, верификацию смешанных инфекций, которые очень часто сигнализируют о более серьезных заболеваниях, требуют более длительной противовирусной терапии и по показаниям – назначения персонализированной иммуноотропной, иммунозаместительной терапии и иммунореабилитации.

## Литература

1. Fitzpatrick T., Johnson R. et al. Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. 3<sup>rd</sup> Ed. / New York: McFraw-Hill Comp., 1996; 1030 p.
2. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К. и др. Герпесвирусная инфекция: клиническое значение, принципы терапии // РМЖ. – 2004; 12 (7): 459–64.
3. Викулов Г.Х. Клинико-иммунологическая характеристика герпесвирусных инфекций в отдаленном после облучения периоде у лиц, подвергавшихся воздействию радиационного фактора. Дис. ... канд. мед. наук. М, 2009.
4. Хахалин Л.Н., Борисенко К.К., Никонов А.П. и др. Неизвестная эпидемия: герпес (патогенез, диагностика, клиника и лечение) / Смоленск, 1997; 162 с.
5. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000; 5 (3): 85–7.
6. Белозеров Е.С. и др. Болезни герпесвирусной группы / Элиста, 2005; 64 с.
7. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: рук. для врачей / СПб: СпецЛит, 2013; 670 с.

8. Масюкова С.А. и др. Перспективы и возможности профилактической терапии генитального герпеса // Consilium Medicum. – 2003; 5 (3): 3–6.

9. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014; 3: 35–40.

10. Бебешко В.Г., Базыка Д.А., Кліменко В.І. та ін. Гематологічні та імунологічні ефекти хронічного опромінення. Чорнобиль: Зона відчуження. Під ред. В.Г. Бар'яхтара / К.: Наукова думка, 2001; с. 214–6.

11. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений / М.: Медицина, 1991; 464 с.

12. Булдаков Л.А. Радиоактивное излучение и здоровье / М.: Ин.-Атом, 2003; 165 с.

13. Викулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций. Инструменты для практикующих врачей // Клини. Дерматол. и венерол. – 2015; 5: 97–107.

14. Халдин А.А., Львов А.Н. Алгоритм ведения больных с рецидивирующим простым герпесом // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерол. и дерматокосметол. – 2011; 2: 10–3.

15. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в XXI веке: принципы диагностики и терапии // Доктор.Ру. – 2015; 7 (108): 34–8.

## HERPESVIRUS INFECTIONS IN A PATIENT IN THE LATE PERIOD AFTER IRRADIATION

G. Vikulov, Candidate of Medical Sciences  
 D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow  
 Research Center for Prevention and Treatment of Viral Infections, Moscow  
 Biocode Med Clinic City, Moscow

The paper gives an example of clinical and immunological monitoring in a young participant of liquidation of the consequences of the Chernobyl accident.

**Key words:** clinical immunology, human herpesvirus infections, long-term consequences of radiation.