

ОГЛАВЛЕНИЕ

Крапивница	3
Механизмы образования волдыря	3
Факторы, провоцирующие крапивницу	8
Классификация крапивницы	13
Клиника и диагностика основных разновидностей крапивницы	13
Тактика ведения больных крапивницей	26
Общая характеристика основных групп препаратов, применяемых для лечения крапивницы	28
Ведение пациентов с различными клиническими разновидностями крапивницы	50
Волдыри при разных дерматозах	54
Мастоцитоз	67
Вирусные дерматозы	74
Герпетические инфекции	74
Простой пузырьковый лишай (Herpes simplex)	75
Инфекция, вызванная герпес вирусом 6 типа	110
Вирусы герпеса 7 и 8 типов	112
Цитомегаловирусная инфекция	112
EBV- инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр	115
Прочие проявления EBV- инфекции	118
Папилломавирусы, их роль в патологии человека	118
Розовый лишай	126
Многоформная экссудативная эритема (полиморфная эритема)	129
Контагиозный моллюск (Molluscum cointagioscum)	134
Поксвирусы (Poxviridae)	137
Оспа натуральная (Variola vera)	138
Вакцинальная болезнь (Vaccinia, вакцинация)	140
Обезьянья оспа (Monkeypox)	141
Коровья оспа (Cowpox)	142
ОРФ (контагиозный пустулезный дерматит, Orf)	143
Узелки доильщиц	145
Рекомендуемая литература	147

Арбузова И.А., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В.
Третьякова Н.Н., Соколов Г.Н., Хобейш М.М.

ВИРУСНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ

ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

Среди вирусных заболеваний, которые встречаются в практике дерматовенеролога, герпетическая инфекция заслуживает, пожалуй, наиболее пристального внимания. Это объясняется эпидемически широким распространением герпесвирусных инфекций в человеческой популяции, многообразием клинических форм, персистирующим характером инфекции. Большинство исследователей относят герпесвирусные инфекции к болезням, которые протекают хронически; рецидивируют и сопровождаются депрессией иммунитета. Кроме того, герпесвирусные инфекции могут являться маркерами тяжелого иммунодефицита, в частности ВИЧ-инфекции.

Герпесвирусные инфекции имеют ряд общих свойств. Их объединяет способность пожизненно персистировать в организме человека, и вызывать поражение кожи, слизистых, различных органов и систем в условиях иммунодефицита разной степени выраженности. Этим и объясняется широкий спектр клинических проявлений: от латентного течения инфекции до генерализованных форм у иммунодефицитных пациентов.

Из 80 представителей семейства герпесвирусов 8 выделены непосредственно от человека. Сходные биологические свойства позволили все многообразие герпесвирусов разделить на 3 подсемейства – альфа, бета и гамма.

В подсемейство **альфагерпесвирусов** входят вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, ВПГ-2, или HSV), вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ВГ-3, ВОГ, или VZV). Общими характеристиками для этого подсемейства являются: короткий репродуктивный цикл, быстрое распространение по культуре клеток с выраженным цитотоксическим эффектом. Вирусы способны пожизненно сохраняться в латентной форме, в большей степени в нервных ганглиях.

К **бетагерпесвирусам** относится цитомегаловирус. У представителей этого подсемейства длинный репродуктивный цикл, они медленно распространяются по культуре клеток, пораженная клетка увеличивается в размерах. Эти вирусы резервируются в клетках эпителия слюнных желез, почек и других органов, определяя латентное течение инфекции.

К **гаммагерпесвирусам** относится вирус Эпштейна-Барр, который размножается только в В-лимфоцитах.

Кроме того, в последние годы выделены, но еще не классифицированы ВГ-6, ВГ-7 и ВГ-8 типов.

Все представители герпесвирусов имеют сходное строение. Вирион, размерами от 100 до 300 нм. состоит из 4 составляющих: сердцевин, капсида, внутренней оболочки (tegument) и внешней оболочки (envelope). Двунитчатая вирусная ДНК входит в состав сердцевин. Сейчас известно порядка 40 белков-гликопротеидов, которые входят в состав вириона; 7 из них расположены на поверхности вириона и способны индуцировать выработку вируснейтрализующих антител.

Многие авторы относят вирусы герпеса к так называемым онкогенным вирусам. Так, например, неопластические заболевания шейки матки и рак предстательной железы этиологически связывают с ВГ-2, наряду, или в ассоциации с паповавирусами, хламидиями и другими микроорганизмами. Кроме того, герпетическую инфекцию, вызванную ВПГ, относят к интеграционным болезням, при которых, геном вируса интегрируется в геном клетки хозяина, вызывая недостаточность различных звеньев иммунитета и невозможность полностью элиминировать вирус из организма.

ПРОСТОЙ ПУЗЫРЬКОВЫЙ ЛИШАЙ (HERPES SIMPLEX)

Этиология и эпидемиология

Вирус простого герпеса (ВПГ), который относится к ДНК-содержащим фильтрующимся вирусам, вызывает простой герпес (Herpes simplex), или простой пузырьковый лишай. Различают ВПГ-1 – возбудитель негенитальных форм и ВПГ-2 – возбудитель генитальных форм заболевания. Вирусы различаются по набору белков-антигенов, некоторым биологическим свойствам, а также по преимущественному пути передачи вируса в естественных условиях. Заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение за счет пожизненной персистенции вируса в организме.

У 70% детей и 80–90% взрослого населения обнаруживают антитела к вирусу простого герпеса. Источником заражения является инфицированный человек, причем как в период клинических проявлений, так и в период латентного течения инфекции. Особенно, это на-

блюдение актуально для генитальных форм инфекции. Вирус можно выделить из различных секретов в зависимости от локализации поражения (слюна, слеза, содержимое везикул и т.д.). Инфицирование ВПГ-1 (вызывает негенитальные формы поражения) часто происходит в первые три года жизни ребенка; ВПГ-2 (вызывает генитальные формы поражения) – с началом сексуальной жизни. Однако, деление в известной степени условно, так как ВПГ-1 в 10–30% может вызывать поражение в аногенитальной области, а ВПГ-2 в 10–20% клинически проявляет себя в других локализациях на коже и слизистых. Надо отметить, что генитальный герпес относят к инфекциям, передаваемым половым, путем и очерчивают группу риска: лица, склонные к promiscuity, проститутки, наркоманы. Что касается неонатального герпеса, то виновником заболевания в 70% случаев является ВПГ-2 и только в 30% случаев ВПГ-1.

Пути передачи вируса разнообразны. Основным следует считать прямой контактный путь передачи, а также контактный путь, опосредованный предметами быта (посуда, игрушки и т.д.) и воздушно-капельный путь передачи. Актуальным, особенно у сексуально активных лиц, является половой путь передачи. Следует остановиться на пути передачи вируса от матери к плоду. Плод может инфицироваться через цервикальный канал, трансплацентарно в период вирусемии у матери, но чаще интранатально при прохождении через родовые пути. Нельзя исключить и так называемый горизонтальный путь заражения, когда новорожденный инфицируется контактным путем от матери, медицинского персонала. Кроме того, менее актуальными, но возможными являются такие пути заражения, как парентеральный, при трансплантации органов и тканей, со спермой при искусственном оплодотворении, а также в медицинских учреждениях при использовании плохо обработанных инструментов. После первичного инфицирования вирус пожизненно персистирует в организме человека. Противовирусный иммунитет не предохраняет в дальнейшем от рецидивов, которые возникают при действии таких провоцирующих факторов, как переохлаждение, физические и эмоциональные стрессы, другие инфекционные процессы, очаги хронической инфекции, интоксикации различного характера.

Патогенетические и иммунологические механизмы

Патогенетические механизмы герпетической инфекции сложны и до сих пор находятся в стадии изучения. Формы взаимодействия вируса с организмом хозяина различны и зависят от ряда причин: от того, первичная это инфекция или рецидив; от продолжительности пребывания вирусного агента в организме человека; от иммунокомпетентности макроорганизма. При первичном инфицировании вирионы ад-

сорбируются на эпителиоцитах, прикрепляются к клеточным рецепторам, затем мембраны клетки и вирионов сливаются и комплекс ДНК-белок вируса интегрирует в ядро клетки – хозяина. После ряда преобразований в ядре эпителиоцитов образуются незрелые капсиды, которые транспортируются в цитоплазму и, приобретая оболочку, выходят из клетки. В фокусе поражения, на коже или слизистой отмечаются воспалительные явления: хемотаксис клеточных элементов, выброс в ткани биологических активных веществ, реактивные изменения сосудов, дегенерация эпителиоцитов. Клинически это проявляется ограниченным отеком, гиперемией, микровезикулами, а также ощущением зуда, жжения. В дальнейшем вирус распространяется в локализации, значительно удаленные от первичного очага инфицирования и приводит к формированию персистирующей инфекции. При первичном инфицировании вирус попадает из входных ворот инфекции по эндо- и периневральным путям и/или интрааксонально и по шванновским клеткам в сенсорные спинальные или церебральные ганглии. Однако, ВПГ распространяется не только нейрогенно, но и гематогенно. Первичное инфицирование всегда сопровождается периодом вирусемии, в результате чего вирус герпеса проникает не только в сенсорные ганглии, но и во многие клетки организма. Вирус имеет тропность к форменным элементам крови, иммунцитам. Проникая в генетический аппарат клетки, ВПГ вызывает дегенерацию и гибель клетки или значительное снижение функциональной активности и состояние вторичного иммунодефицита, что делает невозможным полную элиминацию ВПГ из организма. Это способствует пожизненной персистенции структур ВПГ, резервированию их в сенсорных ганглиях в латентную стадию инфекции, заражению новых клотков, что не только приводит к вторичной или рецидивирующей инфекции, но и обуславливает более значительные сдвиги в различных звеньях иммунитета.

Существуют две теории, объясняющие патогенетические механизмы персистенции ВПГ и возникновение рецидивов. **Статическая теория** говорит о том, что ВПГ, резервируясь в сенсорных ганглиях, активируется только под воздействием «стрессовых» факторов, каковыми могут являться переохлаждение, умственное или физическое переутомление, психоэмоциональные факторы, инфекционные или соматические болезни. После активации вирус перемещается по аксонам периферических нервов, в участки на коже или слизистой, где активно размножается в эпителиоцитах и вызывает цитотоксический эффект. Согласно **динамической теории** ВПГ постоянно реплицируется в сенсорных ганглиях и по аксонам достигает определенных участков на коже или слизистой. В этом случае возникновение клинического рецидива будет обусловлено местными иммунными механизмами защиты. Кроме того, динамическая теория объясняет тот факт, что человек может быть заразным в латентную стадию заболевания.

В период клинической ремиссии между вирусом и клеткой – хозяином устанавливается иммунобиологическое равновесие. Нарушить это равновесие, реактивировать вирус и вызвать рецидив могут ряд факторов, таких как: другие инфекционные или соматические заболевания; физические и психоэмоциональные травмы; переохлаждение; ультрафиолетовое облучение и другие.

Определяющая роль в развитии герпетической инфекции, тяжести течения, частоты рецидивов отводится специфическому клеточному иммунитету, опосредованному Т-лимфоцитами. Компоненты клеточного иммунитета вызывают лизис инфицированных клеток и высвобождают внутриклеточный вирус для последующей нейтрализации антителами, а также оказывают влияние на соседние нормальные клетки, предупреждая их инфицирование. (В.А.Исаков, В.В.Борисова, Д.В.Исаков, 1999). Гуморальный иммунитет, опосредованный вируснейтрализующими и комплементсвязывающими антителами начинает активно функционировать через неделю после инфицирования. Максимум продукции антител приходится на вторую-третью недели. Однако, противогерпетические антитела, которые сохраняются в организме инфицированного человека в течение всей жизни не способны предупредить рецидивы. Пребывание ВПГ в организме человека приводит к снижению напряженности как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Нарушается функциональная активность неспецифических факторов защиты. Снижается интерферогенная способность лейкоцитов, активность естественных киллеров, антителозависимая клеточная цитотоксичность лейкоцитов периферической крови, а также может снижаться абсолютное число и функциональная активность Т-лимфоцитов (CD-3, CD-4, CD-8). Сдвиги в иммунных и неиммунных факторах защиты отмечаются не только в период рецидива, но и сохраняются в латентной стадии. Этот факт определяет терапевтическую тактику, которая предполагает наряду с противовирусными химиопрепаратами использовать иммунокорректирующие средства. Ослабление иммунного контроля, с одной, стороны делает невозможным полную элиминацию вируса из организма; с другой стороны, нельзя исключить роль ВПГ в развитии неопластических процессов, таких как рак шейки матки, рак простаты, индукции атеросклероза.

Течение и клинические проявления герпетической инфекции (ГИ), вызванной ВПГ

Течение герпетической инфекции (ГИ), вызванной ВПГ, и спектр клинических проявлений отличается значительным разнообразием и зависит от локализации патологического процесса, его распространенности. Выделяют локализованные, распространенные и генерализо-

ванные формы инфекции. Клинические проявления зависят также от состояния иммунной системы пациента и типа вируса. Тяжелое течение ГИ отмечается у новорожденных, детей раннего возраста и иммунодефицитных субъектов.

Заболевания, вызванные ВПГ, подразделяют на **первичную** и **вторичную** или **рецидивирующую** герпетическую инфекцию. Как правило, простым пузырьковым лишаем болеют дети и люди молодого возраста. **Первичная инфекция** возникает при первом контакте человека с ВПГ. При первичной инфекции инкубационный период продолжается 2–14 дней и в 80–90% случаях инфекция протекает в субклинической, латентной форме, когда факт инфицирования проходит незамеченным. Только в 10–20% случаев отмечаются клинические проявления либо в форме острого респираторного вирусного заболевания неуточненного генеза, либо в форме острого герпетического стоматита. Острый герпетический афтозный стоматит является наиболее частой клинической формой первичной инфекции, однако это не совсем точный термин, так как поражение слизистой рта могут протекать по типу гингивита, глоссита, герпетической ангины. В некоторых случаях при первичной инфекции высыпания могут появляться на коже в различных локализациях. Манифестная форма первичной инфекции, как правило, сопровождается выраженными признаками интоксикации. После окончания инкубационного периода отмечается подъем температуры до 39–40°C, слабость, головная боль, потеря аппетита. На слизистой полости рта, чаще всего на слизистой щек, десен, языка, реже – на мягком и твердом небе, миндалинах возникают очаги выраженного отека и гиперемии, на фоне которых через несколько часов появляются сгруппированные везикулы. Затем везикулы вскрываются и на их месте формируются точечные эрозивные или язвенные дефекты. Иногда эрозии сливаются, образуя дефект с полициклическим контуром. Поражение слизистой рта всегда сопровождается выраженной болезненностью, жжением, саливацией. Кроме того, отмечается реакция со стороны регионарных лимфатических узлов. Подчелюстные, подмышечные, шейные лимфатические узлы умеренно увеличены, болезненны, как правило, больше на стороне высыпаний. Клиническое выздоровление наступает через 2–3 недели.

Вторичный или рецидивирующий простой герпес возникает в результате реактивации уже имеющегося вируса. Количество рецидивов, тяжесть течения, локализация, распространенность зависят от типа вируса и иммунного статуса человека. Рецидивы, чаще протекают с умеренным интоксикационным синдромом или без него. Как для первичной инфекции, так и для рецидива характерны типичные высыпания на коже и слизистых. Высыпания не мигрируют, имеют фиксированный характер и тенденцию рецидивировать на одних тех же участках кожи и слизистых. Поражаться могут любые участки на коже и слизистой,

однако чаще всего высыпания возникают на лице, слизистой полости рта, конъюнктиве, коже и слизистых аногенитальной области.

В типичных случаях очаг поражения на коже представлен участком ограниченного отека и гиперемии, на фоне которых появляется группа везикул с прозрачным, серозным содержимым. Через несколько часов содержимое везикул мутнеет за счет хемотаксиса клеточных элементов, развития воспаления. Затем везикулы вскрываются с образованием мелких, тесно сгруппированных эрозий или эрозии сливаются в более обширный дефект с полициклическим контуром. Иногда экссудат пузырьков высыхает, образуя серозные корочки. Возможно присоединение вторичной кокковой флоры и тогда корки приобретают вид «медовых». Часто, одновременно с высыпаниями отмечается реакция со стороны регионарных лимфоузлов в виде увеличения и умеренной болезненности. К 7–10 дню корочки удаляются, эрозии эпителизируются. На месте бывших высыпаний образуется вторичное сосудистое пятно. Как правило, пузырьковым высыпаниям предшествуют субъективные ощущения в месте будущих высыпаний, такие как болезненность, зуд, жжение, так называемые симптомы – предвестники. Кроме того, у некоторых пациентов отмечаются продромальные явления в виде субфебрильной температуры, недомогания, слабости, головной боли. Нередко рецидивы возникают в холодное время года и причинами могут быть очаги хронической инфекции (чаще лор-органов), особенно у детей при орофациальной локализации высыпаний.

Клинические формы простого пузырькового лишая принято выделять согласно локализации. У одного и того же пациента может встречаться одна из ниже перечисленных форм или их сочетание:

- **герпетическое поражение кожи.** Типичные высыпания чаще всего локализируются в области красной каймы губ, периорально, в области крыльев носа, в других локализациях на лице, а также на кистях, в области ягодиц. При частых рецидивах, возникающих на красной кайме губ возможно «размывание» очертаний губ, что может рассматриваться как косметический дефект, который возможно устранить с помощью современных косметических технологий, например татуажа.

- **герпетическое поражение слизистых оболочек.** Типичные высыпания могут локализоваться на любом участке слизистой полости рта и проявляться в форме стоматита, гингивита, фарингита. На месте пузырьков высыпаний образуются поверхностные эрозии с полициклическими краями, афты. Типична выраженная болезненность в очагах поражения, интенсивная саливация.

- **герпетическое поражение глаз (офтальмогерпес).** Чаще наблюдается у детей в возрасте от 6 месяцев до 5–6 лет при первичной инфекции и у взрослых 16–25 лет со сниженной иммунной реактивностью. Плохим прогностическим признаком является поражение глаз при первичной инфекции, так как это может являться предшественником гене-

рализации процесса. По наблюдениям некоторых исследователей (А. Г. Рахманова с соавт.) в 40% случаев герпетический кератоконъюнктивит сопровождается поражением кожи периорбитальной области и высыпаниями на слизистой полости рта. Офтальмогерпес склонен к частым рецидивам и может проявляться в виде везикулезного и древовидного кератита, рецидивирующей эрозии роговицы, иридоциклита и др. Редко отмечается неврит зрительного нерва. Итогом офтальмогерпеса может быть снижение остроты зрения.

- **поражение аногенитальной области (генитальный герпес).** Одна из наиболее часто встречающихся клинических форм герпетической инфекции. Генитальный герпес, или *Herpes progenitalis*, в структуре инфекций, передаваемых половым путем стоит на одном из первых мест. Первичное инфицирование происходит с началом сексуальной жизни. Заболевание часто протекает бессимптомно, однако такой человек является источником инфекции для сексуального партнера. Если человек уже был инфицирован ВПГ-1 типа, это не является препятствием для заражения ВПГ-2 типа. В ряде случаев, первичное инфицирование может протекать тяжело, с выраженными признаками интоксикации. Как правило, клиническая картина развивается после инкубационного периода, который длится в среднем 7 дней. Типичные везикулезные высыпания возникают на фоне значительного отека и гиперемии. Просуществовав короткое время, везикулы вскрываются и оставляют после себя мокнущие, болезненные эрозии, которые через 10–14 дней эпителизируются. У мужчин поражается головка полового члена, венечная борозда, внутренний листок крайней плоти, корпус полового члена. У женщин высыпания локализируются на коже и слизистой больших и малых половых губ, в области промежности. Локализация высыпаний часто определяется характером сексуальных контактов, так например, при аногенитальных контактах поражается перианальная область и слизистая прямой кишки. Высыпания, как правило, сопровождаются регионарным лимфаденитом, выраженным болевым синдромом; боли иногда носят проводной характер, могут быть стреляющими, тянущими. Пациенты ощущают жжение или зуд в месте высыпаний. В дальнейшем, более, чем в половине случаев отмечаются рецидивы заболевания, клинически протекающие также как и первичная инфекция, но с менее выраженным интоксикационным синдромом. Генитальный герпес (ГГ) склонен к частому рецидивированию, иногда до нескольких раз в месяц. Сексуальные контакты затруднены, а порой и невозможны, вследствие чего у большинства пациентов развивается невроз. Такие пациенты нуждаются в психотерапевтической помощи. Кроме того терапевтическую тактику диктует и тот факт, что ГГ только в 22% случаев протекает как моноинфекция, в 78% случаев ВГ-2 выявляется в ассоциации с другими микробными агентами, чаще с хламидиями (В.А.Исаков, М.М.Сафронова, 1997). Замече-