doi: 10.17116/klinderma201514459-66

Современные особенности течения герпетической инфекции у детей

О.Б. ТАМРАЗОВА[1,2], А.С. СТАДНИКОВА[1,3], Е.В. РУДИКОВА[2], Т.А. КУЗНЕЦОВА[2]

[1]ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки Российской Федерации, Москва, Россия, 119198; [2]Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия, 125373; [3]Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия, 119071

Current features of herpes infection in children

O.B. TAMRAZOVA, A.S. STADNIKOVA, E.V. RUDIKOVA, T.A. KUZNETSOVA

People's Friendship University of Russia, Russian Federation, Moscow, Russia, 119198; Moscow Pediatric Bashlaeev's Hospital, Russian Federation, Moscow, Russia, 125373; Moscow Sientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia, 119071

Рассмотрены особенности течения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у детей и подростков. Отмечены эпидемиологические характеристики и разнообразные клинические проявления данной инфекции в педиатрической практике. Особое внимание уделено тяжелым состояниям, вызванным вирусом простого герпеса: экземе Капоши и герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритеме.

Ключевые слова: *простой герпес, дети, герпетический гингивостоматит, герпес-ассоциированная многоформная экссудативная эритема, экзема Капоши, валацикловир.*

The features of herpes simplex viral infections in children and adolescents are discussed. Epidemiological characteristics and various clinical manifestations of this infection in pediatric practice are described. Particular attention is given to grave conditions caused by the herpes simplex virus, which include eczema herpeticum and herpes-associated erythema multiforme.

Keywords: *herpes simplex, children, herpetic gingivostomatitis, herpes-associated erythema multiforme, eczema herpeticum, valacyclovir.*

Герпесвирусная инфекция в настоящее время является одной из ведущих медико-социальных проблем не только в России, но и во всем мире. Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, практически 100% инфицированность населения отдельными типами герпеса, а также возможность распространения вируса герпеса практически всеми известными путями передачи позволило Европейскому регионарному бюро ВОЗ отнести герпесвирусную инфекцию в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии.

К герпесвирусным инфекциям, или герпетическим инфекциям, относят инфекционные заболевания, вызываемые группой вирусов герпеса человека, которые характеризуются многообразием клинических форм, склонны к хроническому течению. Предрасполагающими факторами для развития этих заболеваний нередко являются иммунодефицитные состояния [1, 2].

Герпесвирусные заболевания представляют собой оппортунистическую инфекцию, развивающуюся на фоне иммунодефицита, а их длительное, рецидивирующее и тяжелое течение многие дерматологи расценивают как параонкологический дерматоз или как СПИД-маркерное заболевание [1, 3, 4].

Однако сложности в решении данной проблемы связаны не только с особенностями течения самих герпетических инфекций, но и с отсутствием преемственности при оказании помощи больным. Так, герпетические поражения кожи и слизистой оболочки полости рта лечат дерматологи и стоматологи, заболевания в детском возрасте наблюдают инфекционисты и педиатры, генитальным герпесом занимаются урологи, гинекологи и венерологи, офтальмогерпесом — окулисты, поражением нервной системы — неврологи, лимфатической системы — гематологи, онкологи, иммунологи.

Герпетическая инфекция является одной из самых первых вирусных инфекцией, с которой сталкивается маленький ребенок. К сожалению, предотвратить заражение вирусами детей при столь высоком уровне инфицированности населения не пред-

© Коллектив авторов, 2015

[1,2]e-mail: anait_tamrazova@mail.ru
[3]e-mail: centr@mosderm.ru

ставляется возможным. Большая доля в структуре инфекционных болезней приходится на инфекцию вируса простого герпеса (ВПГ), клинические проявления которой в детском возрасте могут иметь существенные различия и неодинаковый прогноз. В большинстве случаев заболевания, вызванные ВПГ, характеризуются только поражением кожи и слизистых оболочек (дерматологический синдром) и протекают в легкой форме. Однако не следует забывать, что течение и прогноз герпетической инфекции у детей может быть различным и зависеть прежде всего от состояния противовирусного иммунитета. Наличие пассивного иммунитета защищает от инфекции ВПГ большинство детей до 6-месячного возраста и объясняет редкость герпетических заболеваний у новорожденных и малышей грудного возраста [3].

В детском возрасте наблюдается первичное инфицирование ВПГ, которое может манифестировать не только кожными высыпаниями и поражением слизистых оболочек полости рта, половых органов, глаз, но и выраженным интоксикационным синдромом, вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) и других органов. Наиболее тяжелыми разновидностями инфекции ВПГ являются сочетанные формы, развившиеся на фоне иммунологических и/или аллергических нарушений. При иммунодефицитных состояниях (первичного или вторичного генеза) возможно развитие генерализованных форм герпетической инфекции с опасностью летального исхода.

Эпидемиология вируса простого герпеса

ВПГ распространен повсеместно, является высокопатогенным и вызывает множество разнообразных клинических состояний. Выделяют два типа вирусов: вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) и 2-го типа (ВПГ-2). Около 80% первичных контактов с ВПГ (дебют заболевания) протекает бессимптомно. Поражения, сопровождающиеся клиническими проявлениями, могут отличаться тяжестью и разнообразием симптомов, а также высокой частотой рецидивирования. У людей с иммунодефицитами инфекция может вызывать угрожающие жизни состояния [3].

Учитывая высокую контагиозность ВПГ, заражение вирусом 1-го типа у подавляющего числа людей происходит в раннем детском возрасте, после того как у младенца исчезает пассивный иммунитет — разрушаются материнские антитела к различным инфекционным агентам, переданным трансплацентарно [4]. Наиболее часто заражение детей происходит в результате контакта со слюной больных родителей, содержащей вирус **(рис. 1)**.

Всплеск заболеваемости ВПГ-2 наблюдается в подростковом и взрослом возрасте, а выявление данного вируса у детей может трактоваться как косвенный признак сексуального насилия.



Рис. 1. **Остаточные появления лабиального герпеса у матери и первичное инфицирование (экзема Капоши) у ребенка.**

ВПГ может передаваться прямым путем при тесном контакте с больным человеком, а также половым и трансплацентарным. Реже наблюдается воздушно-капельный, трансплантационный (при пересадке органов) и трансфузионный пути передачи. Инкубационный период составляет от 3 до 6 дней. Заражение ВПГ-инфекцией происходит при инокуляции вируса на поверхность восприимчивой слизистой оболочки (например, ротоглотки, шейки матки, конъюнктивы) или через небольшие кожные повреждения [4, 5].

Частота заболеваемости ВПГ увеличивается с возрастом и коррелирует с социально-экономическим статусом, расой и культурной принадлежностью. К 30 годам 50% людей с высоким социально-экономическим статусом и 80% с низким социально-экономическим статусом являются серопозитивными [6]. Национальное медицинское исследование, проведенное в США [6], выявило серопозитивность ВПГ-2 у 45% афроамериканцев, у 20% американцев мексиканского происхождения, у 17% лиц со светлой кожей. Также отмечено, что серопозитивность к ВПГ-2 чаще встречается у женщин (25%), чем у мужчин (17%). При изучении влияния ВПГ различных типов на организм человека было отмечено, что имеющиеся у пациентов антитела к ВПГ-1 облегчают течение заболевания, вызванного ВПГ-2, а первичная оролабиальная локализация проявлений ВПГ-1 защищает против генитальной инфекции ВПГ-1, но не ВПГ-2 [6, 7].

Клинические проявления герпесвирусной инфекции у детей

Острый герпетический гингивостоматит — наиболее типичное проявление первичной инфекции ВПГ-1, которое встречается у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет. Начало заболевания острое, клиниче-

ская картина характеризуется нарушением общего состояния ребенка: лихорадкой (38—39 °С), регионарной лимфаденопатией, анорексией и вялостью. Учитывая короткий инкубационный период, характерный для ВПГ, при осмотре можно отметить наличие у малыша признаков заболевания, а у родителей — остаточные проявления простого герпеса (геморрагические корочки на губах, крыльях носа и т.д.) [8].

Герпетический гингивит характеризуется отечными, гиперемированными, резко болезненными «хрупкими» деснами. Везикулы локализуются на слизистой оболочке полости рта, языка и губ, позже быстро вскрываются и сливаясь, образуют болезненные эрозии, покрытые белесоватым налетом. Характерным признаком герпетического гингивостоматита является распространение везикулезно-эрозивных высыпаний на слизистую оболочку красной каймы губ **(рис. 2)**.

Длительность острого герпетического гингивостоматита составляет 5—7 дней. Выделение слюной вируса может продолжаться до 3 нед и более. Нередко родители «пропускают» дебют герпетической инфекции, объясняя явления дисфагии и плохое самочувствие ребенка прорезыванием зубов.

Острый герпетический фаринготонзиллит (или герпангина) также относится к частым клиническим проявлениям первичного инфицирования ВПГ. Везикулезные элементы формируют на миндалинах и задней стенки глотки эрозии-афты, покрытые белым налетом. У детей школьного возраста герпетический фарингит и тонзиллит встречаются чаще, чем гингивостоматит. Характерно сочетанное поражение ротоглотки и красной каймы губ. Отмечается плохое самочувствие: лихорадка, слабость, боль в горле. Дифференциальную диагностику проводят с хроническим афтозным стоматитом и поражением слизистой оболочки полости рта при вирусной пузырчатке, вызванной энтеровирусом Коксаки.

Лабиальный герпес — наиболее типичное проявление рецидивирующей инфекции ВПГ-1, высыпания при этом могут локализоваться не только на губах, но и на подбородке, крыльях носа, периорбитально, периаурикулярно и т.д. Нередко проявления инфекции ВПГ-1 наблюдаются на коже пальцев кистей и ладоней (особенно при попадании слюны на травмированные кисти рук, например при сосании пальцев ребенком) **(рис. 3)** [9].

При рецидивах герпетической инфекции в «излюбленных» местах пациенты отмечают продромальные ощущения боли, жжения и покалывания, которые стереотипно ощущаются на месте дальнейшего образования типичных герпетических высыпаний. Для типичной формы простого герпеса характерно динамическое развитие элементов сыпи: гиперемированные папулы быстро превращаются в



Рис. 2. **Герпетический гингивостоматит.**



Рис. 3. **Герпетические высыпания на кистях у ребенка.**

мелкие тонкостенные внутриэпидермальные пузырьки, оставляющие после себя эрозии. При длительном течении заболевания (2—3 нед) возможно образование поверхностной рубцовой атрофии в исходе заболевания. Патогномоничным признаком эволюционирования герпетических элементов является формирование геморрагических корочек, нередко массивных и сливных **(рис. 4)**.

Реже у подростков наблюдают атипичные формы простого герпеса. *Геморрагическо-некротическая форма* характеризуется большим количеством сгруппированных пузырьков на отечном гиперемированном фоне. Часть везикул при этом имеет геморрагическое содержимое. При разрешении этих элементов отмечаются явления некроза и образование рубцов. Регресс высыпаний довольно быстрый (14—16 дней). *Отечная форма* простого герпеса чаще развивается на участках кожи с рыхлой подкожной жировой клетчаткой (губы, периорбитальная область, вульва, крайняя плоть). Эта форма простого герпеса может привести к развитию стойкого отека, а частые рецидивы — к развитию *элефантиазоподоб-*

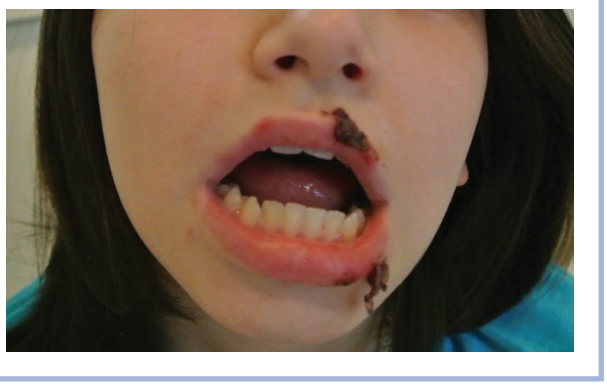


Рис. 4. **Массивные геморрагические корки — остаточные проявления лабиального герпеса.**



Рис. 5. **Аногенитальная локализация герпетических высыпаний у девочки.**



Рис. 6. **Высыпания простого герпеса на ягодицах у мальчика.**

ного герпеса. Описана *импетигоподобная форма*, напоминающая по клинической картине стрептококковое импетиго, при этом высыпания в виде фликтен склонны к периферическому росту, а после вскрытия образуют массивные слоистые корки.

Генитальный герпес развивается у подростков и молодых людей вскоре после начала половой жизни. Клинические проявления первичного генитального герпеса более тяжело протекают у молодых женщин. Воспалительный процесс характеризуется язвенными или некротическими поражениями. Герпетические пузырьки локализуются на коже наружных половых органов: больших и малых половых губ, преддверия и стенок влагалища. На слизистых оболочках пузырьки быстро вскрываются, оставляя после себя болезненные язвочки. Слизистая влагалища воспалена и отечна. Шейка матки вовлекается в воспалительный процесс в 70—90% случаев. ВПГ-1 вызывает уретриты значительно чаще, чем ВПГ-2 **(рис. 5, 6)**.

У юношей герпетические пузырьки локализуются на коже головки и стволе полового члена, крайней плоти, а иногда и на мошонке, внутренней поверхности бедер и ягодицах [7].

Редким, но крайне тяжелым проявлением заболевания является *первичный герпес новорожденных*. Заражение происходит посредством прямого контакта ребенка с герпетическими высыпаниями у матери во время прохождения родовых путей. Риск заражения ребенка от матери с первичной герпетической инфекцией составляет 50% [10, 11]. Первичный герпес новорожденных — классическое системное вирусное заболевание, нередко заканчивающееся летально. Неблагоприятный прогноз связан с поражением ВПГ жизненно важных внутренних органов (центральная нервная система, легкие и т.д.). При первичном герпесе новорожденных характерны множественные плотные везикулезно-геморрагические высыпания на коже ребенка, нередко в воспалительный процесс вовлекается слизистая оболочка полости рта и конъюнктива глаз.

Крайне тяжелой формой генерализованного герпеса является *герпетическая экзема, или экзема Капоши*. Пик заболеваемости у маленьких детей приходится на возраст от 8 мес до 1,5 лет [12]. У детей отмечается резкий подъем температуры до 39—40 °С, нарушение общего состояния, лифаденопатия. Возможно развитие менингиальных симптомов, а также явления генерализованной герпетической инфекции с вовлечением в патологический процесс внутренних органов. При рецидивирующей герпетической экземе в отличие от первичной формы общее самочувствие нарушено незначительно. Высыпания при рецидивирующей форме экземы Капоши локализуются преимущественно в местах наибольших повреждений кожи (например, расположение герпетических элементов при атопическом дерматите на разгибательных поверхностях конечностей) **(рис. 7—10)**. Нередко герпетические высыпания распространяются на периорбитальную область **(рис. 11)**. Грозным осложнением в данном случае является офтальмогерпес (герпетический конъ-



Рис. 7. **Тяжелое течение экземы Капоши у 11-месячного ребенка.**



Рис. 8. **Везикулезные высыпания при экземе Капоши с пупковидным вдавлением.**



Рис. 9. **Экзема Капоши.**



Рис. 10. **Экзема Капоши.**



Рис. 11. **Экзема Капоши.**

юнктивит, кератит, увеит, хориоретинит, острый некроз сетчатки), исходом которого может стать потеря зрения [13, 14].

Исследования, проведенные у больных с герпетической экземой, развившейся на фоне атопического дерматита, подтвердили, что наибольший риск проявления данного осложнения наблюдается у пациентов на фоне нарушенного ответа IFN-γ [15], с высоким уровнем IgE в сыворотке крови и поливалентной сенсибилизацией [16]. Плохим прогностическим признаком для развития экземы Капоши является также низкий уровень антимикробного пептида кателицидина (cathelicidin peptide LL-37) в крови [17].

Герпес-ассоциированная многоформная экссудативная эритема (ГАМЭЭ) — разновидность инфекционно-аллергической формы многоформной экссудативной эритемы, вызванной ВПГ. Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) герпетической этиологии обычно развивается у подростков и взрослых пациентов, но не характерна для маленьких детей [18].

У 95% больных ГАМЭЭ сочетается с орофациальной (лабиальной или назальной) локализацией герпетических высыпаний. Для клинической картины МЭЭ герпетической этиологии характерно по-



Рис. 12. **Остаточные проявления на губах при лабиальном герпесе у подростка с ГАМЭЭ.**



Рис. 13. **Мишеневидная пятнисто-папулезная сыпь у подростка с ГАМЭЭ.**

явление распространенной полиморфной сыпи на коже туловища и конечностей на 4—6-й день с момента начала рецидива простого герпеса. В отличие от токсико-аллергической формы МЭЭ, типичные пятнисто-папулезные мишеневидные высыпания характеризуются менее выраженной экссудацией, солитарным расположением, застойным цветом высыпаний, относительно небольшими размерами — до 4 см в диаметре **(рис. 12, 13)**.

Длительность заболевания обычно составляет 12—20 дней. У некоторых пациентов данная форма может рецидивировать несколько раз в год [19].

Исследователями отмечено, что прогностическими критериями, повышающими риск развития ГАМЭЭ, является наличие в иммунном статусе больных простым герпесом следующих изменений:

— увеличение спонтанной продукции ИЛ-4 и ИЛ-6 в сочетании с угнетением их индуцированной выработки (соотношение спонтанная/индуцированная — 1:1);

— в гуморальном звене отмечается дисбаланс синтеза иммуноглобулинов с преобладанием IgE и снижением IgA при повышении абсолютного содержания В-лимфоцитов;

— снижение IFN-α и IFN-γ;

— отсутствие повышения NK [20, 21].

Одной из гипотез, объясняющих возникновение МЭЭ только у незначительного числа пациентов, страдающих рецидивирующим герпесом, является предположение, что для развития ГАМЭЭ необходимо гематогенное распространение ВПГ — вирусемия. В ходе последних исследований было отмечено, что у пациентов с ГАМЭЭ отмечается циркуляция ВПГ в пораженных CD3+, CD4+ клетках [22].

Другим значимым компонентом патогенеза МЭЭ герпетической этиологии является развитие аутоиммунных изменений в организме: гиперчувствительность с иммунокомплексным компонентом той или иной степени выраженности [23].

Терапия детей, страдающих инфекцией ВПГ

Основные терапевтические мероприятия должны быть направлены в первую очередь на устранение воздействия этиологического фактора. Этиотропная терапия простого герпеса является общепризнанным подходом к лечению острых проявлений вирусной инфекции и профилактике ее обострений и входит во все международные стандарты и рекомендации [24, 25]. Основным направлением терапии служит применение высокоспецифичных противовирусных препаратов — ациклических нуклеозидов, которые по своей химической структуре являются модифицированными аналогами компонента ДНК вируса. Первым препаратом стал ацикловир. Для повышения биологической активности в организме ацикловир проходит три этапа фосфорилирования. Ацикловир обладает специфической ингибирующей активностью в отношении вирусов: *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов, *Varicella zoster*, Эпштейна—Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа.

Механизм действия ацикловира связан с ингибированием синтеза вирусной ДНК сразу после фосфорилирования препарата и превращения в активную форму — трифосфат ацикловира. Первая стадия фосфорилирования проходит при участии вирусоспецифических ферментов (вирусная тимидинкиназа, которая присутствует в пораженных вирусом клетках). Ациклические нуклеозиды наиболее эффективны при появлении предвестников и/или первых симптомов герпетической инфекции. Длительный прием данных препаратов в межрецидивный период преследует профилактические цели.

У детей ацикловир разрешен к применению с рождения. Дозы ацикловира рассчитываются исходя из 20 мг на 1 кг массы тела в 4—5 приемов в сутки как парентерально, так и в таблетированном виде.



Рис. 14. **Больной *К.*, 13 лет.**

Экзема Капоши, развившаяся на фоне атопического дерматита — до лечения.



Рис. 15. **Тот же больной.**

После терапии валацикловиром 500 мг 2 раза в день в течение 6 дней.

Современным ациклическим нуклеозидом второго поколения является *валацикловир* (L-валиновый эфир ацикловира). *Валацикловир* по сравнению с ацикловиром имеет более высокую биодоступность (54%) и длительность полувыведения (10—20 ч). Его эффективность, высокий профиль безопасности и удобство применения неоднократно доказаны в многочисленных исследованиях [26, 27]. *Валацикловир* разрешен к применению ***у детей с 12-летнего возраста***. Назначение препарата у подростков особо рекомендовано в случаях терапии и профилактики рецидивирующего простого герпеса различных локализаций, при герпетической экземе, а также в комплексной терапии ГАМЭЭ.

У подростков препарат *валацикловир* назначается в дозе 500 мг 2 раза в сут длительно (в течение 7—10 дней). Результаты лечения пациента с экземой Капоши представлены на **рис. 14 и 15**.

Терапию ГАМЭЭ начинают с сочетанного применения стероидных гормонов и противовирусных препаратов [28]. Всем пациентам назначают инфузионную терапию. Глюкокортикостероиды (ГКС) вводят парентерально в дозе 3—5 мг на 1 кг массы тела в сут (расчет по преднизолону). Курс терапии ГКС в указанной дозе составляет 2—4 дня с последующей отменой в течение 2—3 сут. *Валацикловир* назначают в дозе 500 мг 2 раза в сут в течение 7—10 дней. Пациентам, перенесшим МЭЭ на фоне рецидивирующей герпетической инфекции, рекомендуется длительный профилактический прием валацикловира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гранитов В.М. *Герпесвирусная инфекция*. М. 2001.
2. Corey L. Herpes Simplex Virus. In: Mandell Gl, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol 2. 6th ed. *Pennsylvania: Elsevier.* 2005;1762-1780.
3. Mark KE, Wald A, Magaret AS, Selke S, Olin L, Huang ML. Rapidly cleared episodes of herpes simplex virus reactivation in immunocompetent adults. *J Infect Dis.* 2008 Oct 15;198(8):1141-1149.
4. Марри Д. *Инфекционные болезни у детей*. М. 2006.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:6:1.
6. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med*. 1997 Oct 16;337(16):1105-1111.
7. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med*. 1983 Jun;98(6):958-972.
8. Arduino PG, Porter SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. *Oral Dis*. 2006 May;12(3):254-270.
9. Spruance SL, Overall JC Jr, Kern ER et al. The natural history of recurrent herpes simplex labialis: implications for antiviral therapy. *N Engl J Med*. 1977 Jul 14;297(2):69-75.
10. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):203-209.
11. American College Obstetricians and Gynecologists. Management of herpes in pregnancy. *ACOG Practice Bulletin*. 1999 October;8:644-652.
12. Тамразова О.Б., Тебеньков А.В., Ермакова М.Н. Герпесвирусные инфекции у детей. Новое наружное средство для лечения герпетических высыпаний. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012;4:70-75.
13. Bedoui S, Greyer M. The role of dendritic cells in immunity against primary herpes simplex virus infections. *Front Microbiol*. 2014;5:533.

14. Green LK, Pavan-Langston D. Herpes simplex ocular inflammatory disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2006 Spring;46(2):27-37.
15. Leung DY, Gao PS, Grigoryev DN. et al. Human atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum is associated with abnormalities in IFN-γ response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):965-973.
16. Howell DM, Wollenberg A, Gallo RL et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:836-841.
17. Beck AL, Boguniewicz M, Hata T. et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(2):260-269.
18. Weston WL, Stockert SS, Huff JC. et al. Herpes Simplex Virus in childhood erythema multiforme. *Pediatrics*. 1992;89:32-33.
19. Weston WL. Herpes-associated erythema multiforme. *J Invest Dermatol*. 2005;124:15-16.
20. Халдина М.В. *Герпес-ассоциированная многоформная экссудативная эритема. Клиника. Иммунология. Диагностика. Терапия:* Дис. ...канд. мед. наук. М.
21. Kamala KA, Ashok L, Rajeshwari G. Annigeri Herpes associated erythema multiforme *Contemp Clin Dent*. 2011 Oct-Dec;2(4):372-375.
22. Aurelian L, Ono F, Sharma BK, Smith CC, Burnett JW. CD34+ cells in the peripheral blood transport Herpes Simplex Virus (HSV) DNA fragments to the skin of patients with erythema multiforme (HAEM). *J Invest Dermatol*. 2005;124:30-36.
23. Aurelian L, Ono F, Burnett J. Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM): A viral disease with an autoimmune component. *Dermatol Online J*. 2003;9:1.
24. Hasegawa T, Kawana T, Okuda T, Horii M, Tsukada T, Shiraki K. Susceptibility to acyclovir of herpes simplex virus isolates obtained between 1977 and 1996 in Japan. *J Med Virol*. 2001;63(1):57-63.
25. Халдин А.А. Стратегия и тактика введения пациентов с герпесвирусными инфекциями кожи и слизистых (стандартизация терапии). *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;2:84-89.
26. Халдин А.А., Гилядов А.Д., Быханова О.Н., Исаева И.Р. Воспроизведенные ациклические синтетические нуклеозиды в этиотропной терапии рецидивов простого герпеса. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;2:79-83.
27. Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, Laibl VR, Roberts SW, Sanchez PJ. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(1):141-147.
28. Osterne RL, de Matos Brito RG, Pacheco IA, Alves AP, Sousa FB. Management of erythema multiforme associated with recurrent herpes infection: A case report. *J Can Dent Assoc*. 2009;75:597–601.

АКТАВИС
ВАЛВИР 1

АКТАВИС
ВАЛВИР 2