

# Гепатиты, вызванные вирусами простого герпеса

**И.А. Зайцев, В.Т. Кириенко**

**Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев**

Несмотря на широкое распространение герпетической инфекции (маркеры HSV-1/2 выявляются у 13–22% популяции жителей Европы и США и у 25–64% пациентов клиник, занимающихся лечением болезней, передающихся половым путем), гепатиты этой этиологии относятся к редким заболеваниям [1]. Значимость их определяется крайне тяжелым течением, с частым развитием фульминантного гепатита и высокой летальностью [2]. Традиционно под фульминантным гепатитом подразумевают развитие печеночной недостаточности (энцефалопатии) у больного острым гепатитом в течение 2–8 нед от появления первых признаков болезни при условии отсутствия у больного хронического заболевания печени в анамнезе [3]. В общей структуре причин летальных исходов от острой печеночной недостаточности (ОПН) на герпетический гепатит приходится около 1% случаев [4]. В 40% случаев причиной фульминантного герпетического гепатита является HSV-1 и в 60% – HSV-2 [5].

Вторым аспектом, определяющим актуальность гепатитов этой этиологии, является превалирование постмортальной диагностики над прижизненной в 3–4 раза, что связано с отсутствием каких-либо патогномоничных признаков инфекции у подавляющего большинства больных [6]. В одной из серий наблюдений больных фульминантным гепатитом герпетической этиологии прижизненный диагноз был установлен только у 23% пациентов [7]. Ключом к нему могли бы быть типичные высыпания на коже и слизистых, однако, при гепатите они встречаются достаточно редко [8]. В этой связи необходимо вспомнить о том, что своевременно назначенная терапия ацикловиром потенциально могла бы оказать существенное влияние на структуру исходов герпетических гепатитов, что, в свою очередь, определяет необходимость совершенствования как клинической, так и лабораторной диагностики этого заболевания [8].

Вирусы простого герпеса (HSV) 1-го и 2-го типа (HSV-1 и HSV-2) относятся к ДНК-содержащим и принадлежат к подсемейству *α-herpesviridae* семейства *Herpesviridae*. Заражение происходит при тесном контакте с больными, имеющими клинические проявления, или с бессимптомными вирусовыделителями, через поврежденную кожу или слизистые оболочки рта и глотки, шейки матки и конъюнктивы [9]. После инокуляции вирус размножается в клетках эпидермиса или дермы, после чего нуклеокапсид по чувствительным или автономным нервам транспортируется в соответствующие ганглии [10–14]. К примеру, HSV-1 чаще транспортируется в ганглии тройничного нерва, хотя может быть обнаружен в верхних и нижних шейных ганглиях [15]. В случае генитальной инфекции HSV-2 чаще выявляется в сакральных ганглиях [16].

Реактивация инфекции с клиническими проявлениями, в том числе и диссеминированными формами, зависит от состояния иммунитета организма-хозяина. У иммунокомпromетированных пациентов диссеминированные и тяжелые формы инфекции встречаются намного чаще. Ризику подвержены, в первую очередь, больные с нарушением Т-клеточного звена иммунитета (врожденные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия после трансплантации и пр.) [17]. У иммунокомпетентных пациентов любые события, нарушающие иммунный контроль над инфекцией, ведут к ее реактивации, что чаще всего сопровождается появлением более или менее распространенных высыпаний на слизистых и коже. Считается, что у иммунокомпетентных пациентов причиной развития гепатита могут быть большая инфицирующая доза

возбудителя, реактивация латентной инфекции после инфицирования другим штаммом HSV с более высокой вирулентностью, наследственный дефект иммунной системы, не позволяющий развиваться адекватному ответу на инфекцию [18].

Манифестация и течение HSV-инфекции зависят от места внедрения возбудителя, возраста, иммунного статуса хозяина и антигенного варианта вируса. Первый эпизод, особенно в случае первичной инфекции, возникает на фоне отсутствия или недостаточного титра антител к вирусу, часто сопровождается системными проявлениями и развитием тяжелого стоматита или фарингита, как правило, более длительным течением и вирусовыделением, возможностью развития осложнений в виде диссеминированной инфекции [19]. Напротив, рецидив чаще сопровождается типичными высыпаниями на слизистых оболочках и коже и характеризуется меньшей частотой генерализации процесса [20].

Клинические проявления инфекции, вызванной HSV-1 и HSV-2 неотличимы друг от друга, но частота реактивации определяется местом инокуляции вируса и его типом (например, HSV-1 чаще рецидивирует в случае его персистенции в тройничном нерве, а не в сакральных ганглиях) [21].

Впервые гепатит герпетической этиологии был описан в 1969 году [22]. Он является следствием гематогенной диссеминации вируса. Проявлениями последней могут быть обширные кожные высыпания на грудной клетке, конечностях, а также развитие асептического менингита, эзофагита, пневмонита или артрита [23]. Диссеминированную инфекцию могут сопровождать тромбоцитопения и миоглобинурия [24]. Сочетание гепатита с упомянутыми состояниями может быть ключом к клиническому установлению нозологического диагноза [5]. Однако в реальной жизни предположение о герпетической этиологии гепатита на основании клинических критериев может быть сделано не более чем у 10–30% больных.

У иммунокомпетентных взрослых HSV-гепатит является результатом первичного инфицирования. Случаев поражения печени вследствие реактивации инфекции у этой категории пациентов не описано [25]. Обычно между моментом инфицирования и появлением высыпаний проходит от 3 до 7 дней.

Клиническая картина острого гепатита HSV-этиологии включает в себя повышение температуры тела (98%), болезненность в правом подреберье, повышение уровня конъюгированного билирубина и аминотрансфераз, а также лейкопению и тромбоцитопению (71% и 93% соответственно). Сывороточные трансаминазы иногда превышают верхнюю границу нормы в 100–1000 раз. Относительно трансаминаз уровень билирубина может быть не очень высоким (4927±4099 ЕД/л и 98±102 мкмоль/л соответственно) [5]. Поскольку гепатит отличается тяжелым течением и часто имеет фульминантное течение, признаки тяжелой печеночной недостаточности также выявляются достаточно часто (геморрагический синдром – 84%, энцефалопатия, кома – 80%, олигурия – 65%). Летальность при этом высокая и колеблется, по данным различных авторов, от 40% до 80% [5, 26, 27]. Высыпания, как уже упоминалось, встречаются менее чем у половины больных (44%), в основном на слизистых оболочках (27%). У 17% пациентов они могут быть диссеминированными [5].

С целью улучшения результатов клинической диагностики пациентов всегда следует спрашивать о боли в горле, дисфагии, дизурии или выделениях из половых органов, чтобы определить наиболее вероятное местоположение везикул. Несмотря на то, жалуется пациент на высыпания на коже или нет, слизи-

стые оболочки и кожные покровы необходимо осматривать в поисках изменений. Наличие везикул на шейке матки не всегда сопровождаются высыпаниями (везикулами) на наружных половых органах или во влагалище, но гинекологический осмотр при этом все равно необходим. Если изменения на коже или слизистых оболочках выявлены, окрашивание мазка, полученного путем соскоба, по Гимзе или Райту (тест Тцанка) позволяет быстро заподозрить микроскопически диагноз на основании обнаружения гигантских многоядерных клеток с характерным матово-стекловидными включениями Cowdry в клеточных ядрах.

К сожалению, реалии таковы, что у многих пациентов герпетическая этиология фульминантного гепатита устанавливается на основании данных аутопсии. Так, по данным Norvell и соавторов [5], аутопсия была первоначальным методом установления диагноза у 58% больных, у 31% герпетическая этиология гепатита была подтверждена биопсией печени и у 3% – при исследовании эксплантированной печени.

Гистологически при молниеносном герпетическом гепатите выявляют большие участки некроза паренхимы печени. В гепатоцитах, с помощью реакции гибридизации *in situ*, может быть выявлена ДНК вируса. Иногда при микроскопии удается обнаружить тельца Cowdry типа А, представляющие эозинфильные включения, состоящие из нуклеиновых кислот и белка. После начала противовирусной терапии они могут исчезать [28]. Помимо некроза, в поражении печени существенную роль может играть апоптоз [29].

Кроме иммунодефицита, важным состоянием, предрасполагающим к диссеминации инфекции, является беременность [30, 31]. В отделениях, занимающихся трансплантацией печени, беременные составляют не менее 20–25% от общего числа больных с фульминантным гепатитом герпетической этиологии [5]. Гепатит, вызванный ВПГ (как HSV-1, так и HSV-2) во время беременности, может быть следствием как первичной инфекции, так и ее реактивации. Беременность является особой формой иммуносупрессии, что подтверждается сниженным ответом на фитогемагглютинин у созревающих лимфоцитов, снижением числа Т-клеток, а также уровня IgG с 27-й по 33-ю неделю беременности, что коррелирует с 20–30% гемодилуцией, характерной для этого периода. Особенно опасным является инфицирование во время III триместра беременности, когда вирус может преодолевать плацентарный барьер, что связано с высоким риском смерти как матери, так и плода [32].

По различным данным, сыпь встречается у 33–70% беременных, не более чем в половине случаев [7, 33, 34]. Поскольку диссеминированная герпетическая инфекция редко бывает причиной гепатита у иммунокомпетентных лиц при отсутствии высыпаний на слизистых оболочках и коже, у беременных следует исключить альтернативные причины поражения печени: острую жировую дистрофию печени, HELLP-синдром, а также подкапсульное, реже в паренхиму, кровоизлияние вследствие тяжелой преэклампсии. Не следует сбрасывать со счетов возможность гепатита, вызванного другими вирусами, или воздействием экзогенных субстанций, таких, как наркотики [35].

Гепатит при врожденной HSV-инфекции также является следствием диссеминации инфекции. Он встречается примерно у 25% новорожденных, инфицированных HSV, или с частотой 1:2000–5000 новорожденных в год [36]. Герпетический гепатит рассматривают как наиболее частую инфекционную причину ОПН у новорожденных [37]. Кроме печени, закономерно поражаются другие органы и системы: ЦНС, легкие, надпочечники, кожа, глаза, слизистая оболочка ротовой полости. У 60–80% женщин, дети которых рождаются с HSV-инфекцией, не удается выявить признаков генитального герпеса или указаний на него в анамнезе, а также наличия сексуального партнера(ов) с данной инфекцией [38]. Показатели материнской смертности и новорожденных от герпетического гепатита могут достигать 39% [39].

В отличие от иммунокомпетентных лиц, герпетическая этиология гепатита всегда должна рассматриваться у пациентов с иммуносупрессией. В этом случае заболевание является, как правило, следствием реактивации латентной инфекции [40]. Обширные поражения кожи и слизистых оболочек, типичные для этих больных, являются серьезным подспорьем в диагностике заболевания. У анти-HSV-положительных пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации солидных органов или костного мозга, с высоким постоянством вирус обнаруживается в слюне в течение первых 2–3 нед лечения, хотя диссеминированные формы инфекции встречаются у меньшей части из них [41]. Интересно, что в случае трансплантации костного мозга от HSV-серонегативных доноров, HSV-серопозитивные реципиенты подвергаются более высокому риску рецидива и у них с большей вероятностью могут развиваться ацикловирустойчивые штаммы ВПГ, по сравнению с теми, кому пересаживают костный мозг от HSV-положительных доноров [42]. Сообщалось о летальных исходах герпетического гепатита, который развился у пациентов с неопластическими заболеваниями в результате лечения кортикостероидами [43].

Несмотря на высокую летальность, HSV-гепатит является потенциально курабельным заболеванием, поскольку ацикловир и валацикловир проявляют высокую активность как *in vitro* так и *in vivo*. Теоретически возможность серологической диагностики выявления вируса в реакции ПЦР по данным биопсии печени может улучшить своевременную диагностику и выживаемость. Основанием для лабораторного обследования на HSV-инфекцию может быть тяжелое течение заболевания с развитием фульминантного гепатита или без него при отрицательных результатах анализа на маркеры гепатитов А-Е.

Выявить антитела к очищенным белкам вируса простого герпеса HSV-1 и HSV-2 в сыворотке HSV-инфицированных лиц легко, но их нельзя использовать для диагностики острой инфекции. Наличие сывороточных антител – иммуноглобулинов IgM, а также увеличение титра антител IgG в четыре раза, не указывает на первичную инфекцию, поскольку они могут появляться при реактивации. Тем не менее, серологические методы являются достоверными для выявления лиц, которые находятся в ремиссии или являются носителями ВПГ [44]. Типоспецифичные антитела IgG к гликопротеинам gG1 (HSV-1) и gG2 (HSV-2), которые антигенно различны, могут быть обнаружены в сыворотке, и скрининг на HSV-2 рекомендуется в отдельных группах риска [45]. Вестерн-блот может быть полезен для разграничения инфекции, вызванной HSV-1 от HSV-2, с чувствительностью и специфичностью больше чем 98% [46].

Обнаружение ДНК HSV методом ПЦР обладает высокой специфичностью (99%) и чувствительностью (не менее 90%), особенно в том случае, когда вирусная нагрузка составляет более 500 копий/мм<sup>3</sup> [47]. Наибольшей значимостью обладает выявление вируса в пораженных тканях (гепатоцитах). Для этого используют различные методы, в частности, выявление вирусных антигенов при помощи меченых флюоресцином антител, ДНК вируса при помощи ПЦР [25]. Всегда следует проводить культивирование, поскольку оно обеспечивает выделение вируса, который может быть типирован. Для этого подходят кровь, соскобы кожи, содержимое везикул. Цитопатический эффект обычно развивается через 24–48 ч после заражения культуры вирусом. Тем не менее, противовирусную терапию не следует откладывать в ожидании подтверждения диагноза вирусологическим методом [40].

Без адекватной противовирусной терапии и трансплантации печени прогноз при герпетическом гепатите, как правило, неблагоприятный. Лечение ацикловиром может существенным образом повлиять на выживаемость таких пациентов. Выживаемость среди пациентов, получавших ацикловир выше, чем у тех, кто его не получал (88% против 51% в одной серии



**Возможный алгоритм диагностики и лечения герпетического гепатита**

наблюдений) или среди пациентов с более поздним началом лечения [5].

Как долго и в каких дозах должен назначаться ацикловир при лечении гепатита не ясно. При большинстве форм герпетической инфекции рекомендуемая продолжительность парентерального введения ацикловира составляет 5–7 дней. Исключение составляет энцефалит, при котором продолжительность лечения должна быть не менее 14–21 дня вследствие высокого риска развития рецидива при меньшей продолжительности терапии [48]. Ripawі и соавторы сообщают об успешной терапии двух пациентов с герпетическим гепатитом, продолжавшейся 7 дней. Нормализация трансаминаз была подтверждена результатами исследования спустя 1 мес после начала заболевания [49].

L. Naag и соавторы сообщают об успешном лечении ацикловиром (10,5 мг/кг каждые 8 ч) герпетического гепатита у больной с иммунодефицитом (болезнь Крона) [50]. После 14 дней лечения (клиническое улучшение отмечено на 7-й день лечения) пациентка была переведена на терапию валацикловиром (1000 мг 2 раза в день), которая продолжалась также 2 нед с последующим постепенным снижением дозы препарата (500 мг 2 раза в день).

В случае фульминантного гепатита некоторые авторы допускают возможность эмпирической противовирусной терапии в ожидании результатов лабораторного обследования. У больных с иммуносупрессией, поражением костей, обширными ожогами, о герпетической природе гепатита необходимо думать в первую очередь. У пациентов с иммунодефицитом, особенно после индукционной химиотерапии или трансплантации, профилактический прием ацикловира снижает вероятность развития клинических симптомов герпетической инфекции ВПГ. Похожую эффективность имеют фамцикловир и валацикловир [35].

Прием ацикловира *per os* связывают с развитием почечной недостаточности у лиц пожилого возраста [51]. Риск нефротоксичности может быть уменьшен путем медленной инфузии препарата. Внутривенное введение ацикловира иногда сопровождается нарушениями центральной нервной системы (возбуждение, галлюцинации, дезориентация, тремор и миоклонии). Теоретически, поскольку ацикловир проникает через

плаценту и концентрируется в амниотической жидкости, существует вероятность его нефротоксического воздействия на плод. Тем не менее, пока это не было доказано на практике [52].

При лечении ацикловиром возможно развитие устойчивости. К факторам, увеличивающим риск развития резистентности, относят предыдущее лечение ацикловиром, ВИЧ-инфекцию, развитие реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). Резистентность чаще всего развивается за счет мутаций в гене вирусной тимидинкиназы (ТК), которая необходима для фосфорилирования препарата. В общей популяции у иммунокомпетентных пациентов резистентность к ВПГ была выявлена в 0,28–0,33% случаев [53]. Более высокие показатели наблюдались у больных с иммуносупрессией (6–7,6%), у реципиентов трансплантата костного мозга (7,0–15,4%) [5] и у ВИЧ-инфицированных (4,2–7,1%) [54].

Преодолеть резистентность можно при помощи альтернативных схем лечения. В этом случае препаратом выбора является фоскарнет [55]. В случае устойчивости к ацикловиру и фоскарнету возможно применение цидофовира – нуклеотидного аналога, активного в отношении широкого спектра ДНК-содержащих вирусов, в том числе HSV [56].

Профилактический прием противовирусных препаратов может снизить частоту осложнений, связанных с реактивацией HSV-инфекции у больных с иммуносупрессией. Так, в одном из исследований было показано, что прием ганцикловира снижал частоту клинически-манифестных форм герпетической инфекции после трансплантации печени до 3,5% по сравнению с 23,5% у реципиентов, получавших плацебо [57].

Трансплантация печени в случае фульминантного гепатита является методом выбора. Использование прогностических маркеров может быть полезным в разграничении случаев болезни с необходимостью трансплантации печени или с возможным спонтанным выздоровлением [58]. Необходимо учесть, что у пациентов с иммуносупрессией трансплантация печени и последующая иммуносупрессия может отягачивать течение инфекции в посттрансплантационный период. У пациентов с криптогенным гепатитом, этиология которого была установлена при исследовании эксплантационной печени, лечение ацикловиром в посттрансплантационный период было успешным [59]. К сожалению, времени на приня-

тие решения о необходимости лечения ацикловиром не так много, поскольку от момента начала заболевания до развития фульминантного гепатита, требующего трансплантации, проходит крайне мало времени.

Таким образом, гепатит герпетической этиологии является редким заболеванием, своевременная диагностика кото-

рого имеет чрезвычайно важное значение ввиду риска развития фульминантного гепатита, поскольку лечение ацикловиром может существенно снижать летальность и риск трансплантации печени. Один из предложенных алгоритмов действий при подозрении на герпетический гепатит, представлен на рисунке.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Corey L, Wald A, Celum CL et al. (2004) The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 35, 435–445.
2. Chase RA, Pottage JC Jr, Haber MH, Kistler G, Jensen D, Levin S. Herpes simplex viral hepatitis in adults: two case reports and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1987; 9:329–333.
3. Trey C, Lipworth L, Chalmers TC, et al. Fulminant hepatic failure: presumable contribution to halothane. *N Engl J Med* 1968; 279:798–801.
4. Schiodt F DT, Shakil O, McGuire B, Samuel G, Lee W, the Acute Liver Failure Study Group. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2003;98:448–453.
5. Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, Levitsky J. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl* 2007;13: 1428–34.
6. Aboguddah A, Stein HB, Phillips P, Amar J, English R. Herpes simplex hepatitis in a patient with psoriatic arthritis taking prednisone and methotrexate. Report and review of the literature. *J Rheumatol* 1991;18:1406–1412.
7. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, Rizzi R, Illei P. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;24:334–8.
8. Velasco M, Llamas E, Guijarro-Rojas M, Ruiz-Yague M. Fulminant herpes hepatitis in a healthy adult: a treatable disorder? *J Clin Gastroenterol* 1999;28:386–389.
9. Wald A, Zeh J, Selke S et al. (2000) Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 342, 844–850.
10. Stanberry LR, Kern ER, Richards JT, et al. Genital herpes in guinea pigs: Pathogenesis of primary infection and description of recurrent disease. *J Infect Dis*. 1983;146:397.
11. Stanberry LR, Kit S, Myers MG. Thymidine kinase-deficient herpes simplex virus type 2 genital infection in guinea pigs. *J Virol* 1985;55:322.
12. Sawtell NM. Quantitative analysis of herpes simplex virus reactivation in vivo demonstrates that reactivation in the nervous system is not inhibited at early times postinoculation. *J Virol*. 2003;77:4127–4138.
13. Rock DL, Fraser NW. Detection of HSV-1 genome in central nervous system of latently infected mice. *Nature*. 1983;302:523.
14. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B (1998) Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 26, 541–555.
15. Barringer JR, Pisani P. Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. *Ann Neurol*. 1994;36:823.
16. Barringer J. Recovery of herpes simplex virus from human sacral ganglions. *N Engl J Med*. 1974;291:828.
17. Koelle DM, Corey L. Recent progress in herpes simplex virus immunobiology and vaccine research. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:96–113.
18. Graham B., Kaul D., Saint S. Et al. Kiss of Death. *N Engl J Med* 2009;360:2564–8.
19. Corey L, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infection: Current concepts in diagnosis, therapy and prevention. *Ann Intern Med*. 1983;98:973–983.
20. Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Treatment of herpes simplex virus gingivostomatitis with acyclovir in children: A randomized double blind placebo controlled study. *BMJ*. 1997;314:1800–1803.
21. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates of genital herpes after acquisition of symptomatic first episode infection. *Ann Intern Med*. 1994;121:847.
22. Flewett TH, Parker RG, Philip WM. Acute hepatitis due to Herpes simplex virus in an adult. *J Clin Pathol* 1969;22: 60–66.
23. Nahmias A. Disseminated herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 1979;282:684.
24. Schlesinger J, Gandara D, Bensch KG, et al. Myoglobinuria associated with herpes group viral infections. *Arch Intern Med*. 1978;138:422.
25. Velasco M, Llamas E, Guijarro-Rojas M et al. (1999) Fulminant herpes hepatitis in a healthy adult: a treatable disorder? *J Clin Gastroenterol* 28, 386–389.
26. Sharma S, Shobha S, Mosunjac M (2004) Herpes simplex hepatitis in adults: a search for muco-cutaneous clues. *J Clin Gastroenterol* 38, 697–704.
27. Farr RW, Short S, Weissman D (1997) Fulminant hepatitis during herpes simplex virus infection in apparently immunocompetent adults: report of two cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 24, 1191–1194.
28. Jacques SM, Quresci F (1992) Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy: a clinicopathologic study of three cases. *Hum Pathol* 23, 183–187.
29. Jacques SM, Quresci F (1992) Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy: a clinicopathologic study of three cases. *Hum Pathol* 23, 183–187.
29. Pr  tet JL, Pelletier L, Bernard B et al. (2003) Apoptosis participates to liver damage in HSV-induced fulminant hepatitis. *Apoptosis* 8, 655–663.
30. Zahariadis G, Jerome KR, Corey L. Herpes simplex virus-associated sepsis in a previously infected immunocompetent adult. *Ann Intern Med*. 2003;139:153.
31. Frenkel LM, Garratty EM, Shen JP, et al. Clinical reactivation of herpes simplex virus type 2 infection in seropositive pregnant women with no history of genital herpes. *Ann Intern Med*. 1993;118:414.
32. Avgil M, Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reprod Toxicol* 2006;21:436–45.
33. Sharma S, Mosunjac M (2004) Herpes simplex hepatitis in adults: a search for muco-cutaneous clues. *J Clin Gastroenterol* 38, 697–704.
34. Allen RH, Tuomala RE (2005) Herpes simplex virus hepatitis causing acute liver dysfunction and thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 106, 1187–1189.
35. Corey L (2005) Herpes simplex virus. In: Mandell GJ, Bennett JE, Dolin R (eds) *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th edn. Philadelphia, PA: Elsevier, p. 1771.
36. Whitley RJ, Roizman B (2001) Herpes simplex virus infections. *Lancet* 357, 1513–1518.
37. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J et al. (2006) Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 148, 652–658.
38. Verma A, Dhawan A, Zuckerman M et al. (2006) Neonatal herpes simplex virus infection presenting as acute liver failure: prevalent role of herpes simplex virus type 1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42, 282–286.
39. Kang AH, Graves CR (1999) Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 54, 463–468.
40. Griffiths WJH, William JH, Wreghitt TG et al. (2005) Reactivation of herpes simplex virus after liver transplantation. *Transplantation* 80, 1353–1354.
41. Peters DJ, Greene WH, Ruggiero F et al. (2000) Herpes simplex-induced fulminant hepatitis in adults: a call for empiric therapy. *Dig Dis Sci* 45, 2399–2404.
42. Nichols WG, Boeck M, Carter RA et al. (2003) Transferred herpes simplex virus immunity after stem-cell transplantation: clinical implications. *J Infect Dis* 187, 801–808.
43. Mariani P, Paul MD, Vilenski LMD (2005) Fulminant hepatitis due to herpes simplex virus: a case report. *Infect Dis Clin Pract* 13, 274–276.
44. Cowan FM, French RS, Mayaud P et al. (2003) Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka. *Sex Transm Infect* 79, 286–290.
45. Guerry SL, Bauer HM, Klausner JD et al. (2005) Recommendations for the selective use of herpes simplex virus type 2 serological tests. *Clin Infect Dis* 40, 38–45.
46. Golden MR, Ashley-Morrow R, Swenson P et al. (2005) Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) Western blot confirmatory testing among men testing positive for HSV-2 using the focus enzymelinked immunosorbent assay in a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 32, 771–777.
47. St  tcher M, Leb V, Bozic M, et al. Parallel detection of five human herpes virus DNAs by a set of real-time polymerase chain reactions in a single run. *J Clin Virol* 2003;26:85–93.
48. Workowski K.A. and Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, vol. 59, no. 12, pp. 1–110.
49. Rimawi B.H, Meserve J, Rimawi R.H. et al. Disseminated Herpes Simplex Virus with Fulminant Hepatitis. *Case Reports in Hepatology* 2015, 1–4.
50. Haag L., Hofmann J, Kredel L. et al. Herpes Simplex Virus Sepsis in a Young Woman with Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 1–5
51. Yavuz BB, Cankurtaran M, Halil M et al. (2005) Renal dysfunction after oral acyclovir treatment in a geriatric woman: a case report. *Scand J Infect Dis* 37, 611–613.
52. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD et al. (2004) Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984–1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70, 201–207.
53. Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D et al. (2004) Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol* 42, 242–249.
54. Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ (2004) Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 39, S248–257.
55. Wyles DL, Patel A, Madinger N et al. (2005) Development of herpes simplex virus disease in patients who are receiving cidofovir. *Clin Infect Dis* 41, 676–680.
56. Martinez CM, Luks-Golger DB (1997) Cidofovir use in acyclovir-resistant herpes infection. *Ann Pharmacother* 31, 1519–1521.
57. Gane E, Faouzi S, Valdecasas GJC et al. (1997) Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet* 350, 1729–1733.
58. Chung AB, Fas N. Successful acyclovir treatment of herpes simplex type 2 hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and metaanalysis. *Am J Med Sci* 1998;316:404–407.
59. Montalbano M, Slapak-Green GI, Neff GW. Fulminant hepatic failure from herpes simplex virus: post liver transplantation acyclovir therapy and literature review. *Transplant Proc* 2005;37:4393–6.

*Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво*



**СІНЕВО**  
медична лабораторія

# СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр  
досліджень  
на кращому  
світовому  
обладнанні



Міжнародний контроль  
якості досліджень  
і довіра понад 20 тисяч  
лікарів в Україні



**20000**  
**ЛІКАРІВ**



72 медичні  
лабораторії  
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка  
та зручні онлайн-сервіси  
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно  
з усіх номерів

044 20 500 20

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)