

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Проф. В. П. МАЛЫЙ, доц. Т. И. ЛЯДОВА, доц. О. В. ВОЛОБУЕВА

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина*

Представлены современные данные об этиологии, патогенетических аспектах и клинических проявлениях герпесвирусных инфекций. Описаны современные подходы и схемы этиотропной, патогенетической и иммунной терапии герпесвирусов 1-го и 2-го типов.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, терапия.

Неуклонный рост герпетических заболеваний у взрослых и детей, высокие перинатальные потери и рождение детей с тяжелыми поражениями мозга, паренхиматозных органов и легких обуславливают необходимость всестороннего изучения герпетической инфекции (ГИ) и разработки эффективных методов профилактики и лечения [1–3].

Вирусы герпеса — одни их самых распространенных возбудителей заболеваний у человека, что связано с их убиквитарностью, уникальными способностями переходить в латентное состояние, интегрироваться в геном хозяина, принимая качественно новую форму. Герпесвирусы (от греч. herpes — ползти) могут мигрировать по организму, вовлекая в инфекционный процесс различные органы и системы, и вызывать как легкие, так и смертельно опасные заболевания с самой различной симптоматикой [1, 4].

По данным ВОЗ, смертность от ГИ среди вирусных заболеваний находится на втором месте (15,8%) после вирусных гепатитов (35,8%).

На сегодняшний день известно более 100 представителей семейства вирусов герпеса (*Herpesviridae*), из которых 8 типов патогенны для людей. Все 8 типов представлены ДНК-содержащими вирусами с единой морфологией, не дифференцируемой при электронной микроскопии. Патогенез ГИ взаимосвязан с клиникой и эпидемиологией. Попадая в организм человека, вирус простого герпеса (ВПГ) пожизненно персистирует в нем, периодически вызывая рецидивы различной тяжести [5, 6].

Самыми известными и распространенными являются 2 весьма близких между собой вируса — ВПГ-1 и ВПГ-2. Инфицированность населения нашей планеты этими патогенами, по некоторым данным, составляет более 90%. Многие исследователи считают, что главной причиной широкого распространения болезней, вызванных ВПГ, является ограниченная возможность иммунной системы человека вовремя распознать и уничтожить этиологический агент инфекции, приспособившийся в процессе эволюции успешно избегать действия факторов иммунной защиты. Кроме того, обладая

значительной иммуносупрессивной активностью, ВПГ вызывает развитие вторичного иммунодефицита [6].

Для ГИ характерно первоначальное поражение кожных покровов или слизистых и быстрое распространение возбудителя по периферическим нервным волокнам с переходом болезни в латентную форму. ВПГ-2 в большей степени, чем ВПГ-1, ответствен за возникновение случаев генитального герпеса. Он может также вызывать тяжелое диссеминированное заболевание с летальным исходом у перинатально инфицированных новорожденных [7]. Вызванная ВПГ-2 первичная инфекция обычно поражает слизистые оболочки урогенитального тракта. Вирус репродуцируется в эпителиальных клетках и затем через чувствительные нервные окончания проникает в нервную систему. Ранний период острой инфекции связан с репликацией вируса в эпителии, что значительно увеличивает количество вирусных частиц, повышая вероятность их проникновения в нервные волокна. Как правило, ВПГ депонируется в нервных ганглиях (тройничном для ВПГ-1 и сакральном для ВПГ-2). В нейронах вирусы могут существовать в латентном состоянии на протяжении всей жизни хозяина и быть недоступными для иммунных механизмов. Увеличение репликации вируса герпеса, в частности ВПГ-2, в нервных клетках, его реактивация с последующим обратным транспортом вирусных частиц по аксонам к месту первоначального инфицирования приводят к вторичному поражению половых органов и создают возможность заражения нового хозяина (полового партнера) [6].

В зависимости от количества и выраженности рецидивов ВПГ выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение болезни (табл. 1).

Отличительной особенностью персистентных вирусных инфекций, существенно затрудняющей проведение антивирусной химиотерапии, является наличие у них латентной формы, т. е. вирус, будучи инкорпорированным в хромосомы клетки, длительное время не только сохраняется, но и передается дочерним клеткам. Кроме того, при персистирующих вирусных инфекциях отмеча-

Таблица 1

**Классификация герпесвирусной инфекции
по тяжести течения**

Тяжесть течения	Клинические проявления
Легкое течение	Три и менее рецидивов в год, длительность рецидива — 3–7 дней, область поражения небольшая, общее состояние не страдает
Среднетяжелое течение	От четырех до шести рецидивов в год, длительность рецидива — 7–14 дней, очагов высыпаний несколько, общее самочувствие при рецидивах ухудшается
Тяжелое течение	Свыше шести рецидивов в год, эпизоды рецидивов до 2 раз в месяц, очагов высыпаний много, выражены симптомы общей интоксикации, нарушено физическое и психическое самочувствие как во время рецидива, так и вне рецидива

ется снижение специфических и неспецифических факторов иммунологической реактивности и сенсибилизации организма. Поэтому проблема лечения персистентных вирусных инфекций, сопровождающихся поражением иммунной системы, продолжает оставаться весьма актуальной и требует комплексного подхода — учета как этиологического фактора, так и патогенетических особенностей всего организма.

Несмотря на разнообразие лекарственных препаратов, использующихся для лечения ГИ, медикаментозных средств, обеспечивающих полное излечение от герпеса, не существует. Эта инфекция относится к трудно контролируемым заболеваниям,

что связано, в первую очередь, с разнообразием клинических поражений, развитием резистентности вируса к лекарственным средствам, наличием у герпесвирусов молекулярной мимикрии. Поэтому для успешного лечения ГИ необходимо правильно подобрать противовирусный препарат, его дозу и длительность лечения, использовать комбинацию различных лекарств. В схемы терапии для повышения эффективности лечения необходимо также включать иммунобиологические препараты, способствующие коррекции иммунного статуса, а также патогенетические средства, облегчающие состояние пациента [8].

Лечению подлежат больные только с манифестными формами ГИ. Вопрос о целесообразности назначения лечения, тем более в условиях стационара, определяется многими факторами: клинической формой болезни, тяжестью течения, бытовыми условиями и характером работы заболевшего. В тех случаях, когда госпитализация бывает необходима (генерализованный герпес, тяжелый герпетический гингивостоматит или вагинальный герпес), больных следует помещать в отдельную палату, учитывая легкость распространения инфекции.

Этиотропная терапия. В настоящее время основными противовирусными препаратами, применяемыми для лечения различных форм ГИ, являются аномальные нуклеозиды: *ацикловир*, *валацикловир*, *фамцикловир* (табл. 2).

Механизм действия этих средств связан с угнетением синтеза вирусной ДНК и репликации вирусов путем конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы.

Различают два способа применения противовирусных химиопрепаратов: эпизодическое

Таблица 2

Антигерпетические препараты

Название препарата	Показания	Применение и дозировка
Химиопрепараты (аномальные нуклеозиды)		
Ацикловир (зовиракс, гевиран)	Герпетические поражения кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ, профилактика рецидива ВПГ	Внутрь, при ВПГ — по 200 мг 5 раз в день в течение 5–10 дн; при рецидивах — в течение 5 дн
Валацикловир (валтрекс, валавир)	Герпетические поражения кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ, профилактика рецидива ВПГ	Внутрь, при опоясывающем герпесе — по 1000 мг 3 раза в день (7 дн), при ВПГ — по 500 мг 2 раза в день; при рецидивах — курсом 5 дн
Пенцикловир (вектавир)	Герпетический везикулярный дерматит губ	Наружно. Взрослым и детям старше 16 лет наносят на высыпания каждые 2 ч днем в течение 4 дн
Фамцикловир (фамвир)	Острые и рецидивирующие инфекции, вызванные Herpes zoster, Herpes simplex I и II	При впервые возникшем ВПГ-1, ВПГ-2 или рецидиве — по 250 мг 3 раза в день в течение 5 дн, для лечения повторного эпизода рецидивирующего герпеса — по 125 мг 2 раза в день в течение 5 дн; длительная супрессивная терапия для профилактики клинически выраженных и латентно протекающих рецидивов герпетической инфекции — по 250 мг 2 раза в день

назначение (при обострениях ГИ по мере необходимости) и супрессивная, или превентивная, терапия. В первом случае препарат назначается коротким курсом (5–10 дн), во втором — ежедневный прием препарата в течение нескольких месяцев, а то и лет призван не столько купировать рецидив, сколько предотвращать развитие рецидивов как таковых. Необходимо помнить, что эффективность этиотропной терапии будет максимальной при назначении лечения в период предвестников или инициальных проявлений (в продромальном периоде) заболевания, в первые 48 ч реактивации вирусов.

Антигерпететики составляют около 80% всех противовирусных препаратов. Существующие на данный момент противовирусные препараты не могут устранить вирусную латенцию. Это приводит к тому, что один и тот же человек может быть инфицирован, затем повторно инфицирован или суперинфицирован; может также произойти аутоинокуляция вируса на новое место. Но нельзя отрицать и тот факт, что при раннем назначении ациклических нуклеозидов (в частности, валтрекса или фамвира) степень вирусной латенции все же уменьшается. Имеющиеся лекарственные препараты дают хорошие результаты при первичной фазе заболевания и купировании рецидивов.

Иммунотерапия. На всех этапах лечения следует учитывать индивидуальные показатели иммунного статуса, особенности клинического течения ГИ, психологический настрой и характер пациента, в том числе готовность к лечению (комплаенс). В соответствии с этим следует подбирать и проводить иммунотерапию, учитывая тяжесть течения ГИ, данные противовирусной защиты — интерферонового статуса, субпопуляций лимфоцитов, а также цитокиновый профиль, клинический индекс терапевтической тактики, индекс тяжести течения и сопутствующие заболевания.

Для иммунотерапии применяются: 1) индукторы интерферонов; 2) интерфероны; 3) тимические

факторы; 4) диализируемые лейкоцитарные экстракты и препараты трансфер-фактора; 5) вакцины; 6) иммуномодуляторы с поливалентным действием, например: полиоксидоний, ликопид, галавит, миелопид, производные имидазола, панавир, кагоцел; 7) вещества и препараты, оказывающие влияние преимущественно на неспецифическую (естественную) защиту (резистентность) организма: адаптогены, лизоцим, витамины, микроэлементы и др.

Из группы *индукторов интерферонов* наиболее часто применяются следующие препараты: амиксин, неовир, циклоферон.

Иммуномодуляторы целесообразно назначать тем больным, которые находятся в пролиферативной фазе противогерпетического иммунного ответа, т. е. не раньше 21-го дня при остром и 14-го дня при рецидивирующем процессе. Наиболее эффективными являются алпизарин, имунофан, ликопид, кагоцел, полиоксидоний, галавит.

В других фазах инфекционного процесса влияние иммуномодуляторов на специфический иммунный ответ несопоставимо мало по сравнению с прямым иммуномодулирующим эффектом самих герпесвирусов и сопутствующим любой вирусной инфекции выбросом в гемокрикуляцию естественных цитокинов. Поэтому надежду на успех лечения следует связывать с применением специфических противогерпетических препаратов, что подтверждено успешным лечением острых и рецидивирующих форм ГИ, а применение иммуномодуляторов целесообразно ограничить межрецидивными и репаративными фазами этих необычных персистирующих заболеваний.

В качестве иммуностимулирующих средств могут быть использованы нуклеинат натрия, пентоксил, метилурацил, витамины группы В, адаптогены растительного происхождения (элеутерококк, корень женьшеня, тысячелистник).

Следовательно, эффективное лечение ГИ в настоящее время может быть обеспечено лишь при

Таблица 3

Принципы этапности лечения и профилактики герпетической инфекции

Этапы	Профилактика и лечение
I: лечение в острый период болезни (рецидив)	Противогерпетические препараты (внутривенно, перорально, местно). Увеличение дозы химиопрепаратов и продолжительности курса лечения и профилактики у лиц с иммунодефицитом. Природные антиоксиданты (витамины Е и С), курс 10–14 дн. В случае выраженного экссудативного компонента показаны ингибиторы простагландинов (индометацин и др.), курс 10–14 дн. Иммунобиологические средства: препараты ИФН или его индукторы, иммуномодуляторы
II: терапия в стадии ремиссии, ранняя реконвалесценция	Основная цель — подготовка больного к вакцинотерапии. Иммуномодуляторы. Адаптогены растительного происхождения. При выраженной иммуносупрессии — гормоны тимуса (тималин и др.) коротким курсом
III: специфическая профилактика рецидивов ГИ	Вакцинация с целью активации клеточного иммунитета, его иммунокоррекции и специфической десенсибилизации организма. Используют герпетические вакцины (инактивированные, рекомбинантные)
IV: диспансерное наблюдение и реабилитация	Клинико-лабораторное обследование реконвалесцентов через каждые 3–6 мес

сочетанном использовании средств этиотропной и иммунокорректирующей патогенетической терапии.

Вакциноterapia является еще одним способом изменить иммунный ответ на антигены герпесвирусов. Патогенетическим обоснованием вакцинотерапии во всех случаях служит многократно экспериментально и клинически подтвержденная при различных бактериальных и вирусных заболеваниях принципиальная способность специфического антигенного материала императивно вызывать формирование полноценного специфического многокомпонентного и долговременного иммунитета в организме иммунокомпетентных людей. Поэтому формально вакциноterapia показана при лечении тяжелых острых ГИ, а также рецидивирующих процессов или при профилактике этих заболеваний. Таким образом, вакциноterapia — единственный кандидат на роль популяционного метода профилактики и лечения ГИ.

В настоящее время усилия ученых направлены на разработку 6 типов вакцин против простого герпеса: 1) убитой цельновирионной вакцины; 2) субъединичной вакцины; 3) генетически аттенуированной живой вакцины; 4) живой вакци-

ны с ограниченной способностью к репликации; 5) вакцины, содержащей непатогенный реплицирующийся вектор, экспрессирующий антиген ВПГ; 6) ДНК-вакцины на основе плазмиды.

Курс вакцинотерапии предусматривает внутрикожное введение инактивированной герпетической вакцины в ладонную поверхность предплечья — 0,2 мл стандартного раствора однократно с интервалом в 3–4 дня. Его повторяют дважды (через 2 нед и 6 мес).

Санкт-Петербургской группой ученых вирусологов и инфекционистов во главе с В. А. Исаковым [6] предложена программа лечения и профилактики ГИ (табл. 3).

Показано, что именно комплексный подход к лечению ГИ снижает вероятность возникновения устойчивых штаммов герпесвирусов, приводит к достижению иммунокорректирующего эффекта и сокращает продолжительность острого периода болезни.

Большинство больных лечатся амбулаторно, поэтому порядок выписки из стационара строго не регламентирован и патология, вызываемая ВПГ-1 и ВПГ-2, в нашей стране не подлежит обязательной регистрации.

Литература

1. Шульженко А. Е., Викулов Г. Х., Тутушкана Т. В. Герпетические инфекции — настоящее и будущее // Трудный пациент.— 2003.— Т. 1, № 4.— С. 6–15.
2. Борисенко К. К. Герпетическая инфекция кожных покровов и слизистых // Неизвестная эпидемия: герпес.— Смоленск: Медицина, 1997.— С. 58–61.
3. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем.— М: Медицинская литература, 2003.— С. 102–110.
4. Герпетическая инфекция тяжелого течения / Н. А. Дидковский, И. К. Малашенкова, А. Н. Танасова и др. // Тер. архив.— 2007.— № 11.— С. 52–57.
5. Гранитов В. М. Герпесвирусная инфекция.— М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001.— С. 5–16.
6. Медико-социальное значение и современная терапия генитального герпеса / В. А. Исаков, М. М. Сафронова, А. Е. Семенов и др. // International Journal of immunorehabilitation.— 1996.— № 3.— Р. 11–28.
7. Хахалин Л. Н. Вирусы простого герпеса у человека // Consilium Medicum.— 1999.— Т. 1, № 1.— С. 5–18.
8. Принципы терапии герпесвирусной инфекции / И. К. Малашенкова, Н. А. Дидковский, А. Н. Танасова и др. // Доктор. Ру.— 2004.— № 4.— С. 26–30.

СУЧАСНІ НАПРЯМИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

В. П. МАЛИЙ, Т. І. ЛЯДОВА, О. В. ВОЛОБУЄВА

Представлено сучасні дані про етіологію, патогенетичні аспекти та клінічні прояви герпесвірусних інфекцій. Описано сучасні підходи та схеми етіотропної, патогенетичної та імунної терапії герпесвірусів 1-го і 2-го типів.

Ключові слова: герпетична інфекція, вірус простого герпеса 1-го і 2-го типів, терапія.

MODERN TRENDS IN DRUG TREATMENT FOR HERPESVIRUS INFECTIONS

V. P. MALIY, T. I. LIADOVA, O. V. VOLOBUYEVA

Up-to-date data about the epidemiology, pathogenetic aspects and clinical manifestations of herpesvirus infections are presented. Contemporary approaches and schemes of etiotropic, pathogenetic and immune therapy of type 1 and 2 herpesviruses are described.

Key words: herpesvirus infection, type 1 and 2 herpes simplex virus, therapy.

Поступила 10.11.2009