

Принципы лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса

Распространенность герпетической инфекции крайне высока – до 90% населения планеты инфицированы вирусом простого герпеса (ВПГ), в то время как клинические проявления отмечаются почти у каждого пятого носителя ВПГ. Важную проблему представляет пожизненное персистирование вируса в организме человека, что приводит к рецидивирующим инфекционным поражениям кожи и слизистых оболочек, ухудшению здоровья и экономическим затратам во всем мире.

В семействе герпесвирусов (Herpesviridae) сегодня выделяют три подсемейства, определяют как минимум восемь типов герпесвирусов, поражающих человека (табл. 1), которые активно изучаются. Все герпесвирусы, за исключением возбудителя ветряной оспы, передаются контактным, половым, трансфузионным путем через жидкостные среды вирусоносителя (кровь, слюну, сперму, секрет слизистых оболочек). ВПГ-1, ВПГ-2 и VZV относятся к подсемейству Alphaherpesvirinae. Наибольшее распространение имеет ВПГ-1, антитела к данному серотипу выявляют у 90% населения. В основном он поражает кожу, слизистую оболочку полости рта, глаз, реже – гениталий, также может быть причиной энцефалита, диссеминированного поражения кожи, неврита лицевого нерва, интерстициальной пневмонии, миокардита, тонзиллофарингита, гранулематозного лимфаденита. ВПГ-2 ассоциирован с генитальными поражениями, однако в редких случаях может проявляться в виде клинических форм, характерных для ВПГ-1 (В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев, 2012). В то же время в последние годы прослеживается тенденция к увеличению распространенности генитального герпеса, вызванного ВПГ-1. Если ранее до 96% всех случаев генитального герпеса были обусловлены ВПГ-2, то сегодня большее значение приобретает ВПГ-1.

Клинически герпетическая инфекция представляет собой рецидивирующий процесс, в течении которого выделяют первичную инфекцию, латентное вирусоносительство и рецидивы. При первичной инфекции организм человека впервые сталкивается с вирусом, не имея антител к нему. Как правило, первичное инфицирование происходит в детском возрасте. У большинства (до 65%) первичная герпетическая инфекция протекает субклинически или асимптомно, принимая характер вирусоносительства. Однако у некоторых детей может наблюдаться ее манифестация (табл. 2). Для ВПГ-1 наиболее характерна манифестация в виде острого стоматита, который сопровождается лихорадкой, множественной везикулезной и эрозивной сыпью на фоне отека и гиперемии слизистой оболочки полости рта, которая может локализоваться в области щек, на губах, деснах, языке.

Имеются данные, что около 60% детей к 5-летнему возрасту уже инфицированы вирусом герпеса, а к 15 годам данный показатель возрастает до 90%. Рецидивирующие герпетические инфекции отмечаются у 9-12% взрослого населения.

Известно, что вирусам свойственен не только внутриклеточный, но и генетический паразитизм:

в определенных условиях происходит интеграция генетического материала вируса и клетки. Этот процесс является, очевидно, одним из механизмов формирования латентной герпетической инфекции. Рецидив стоит рассматривать как нарушение баланса в системе организм – вирус в пользу последнего, что может быть связано с эндокринными заболеваниями, краткосрочными нарушениями клеточного и гуморального иммунитета, применением иммунодепрессантов, неблагоприятными факторами внешней среды. Сегодня существуют две гипотезы, описывающие патогенетические механизмы рецидива герпетической инфекции: статическая и динамическая. Согласно статической гипотезе, ВПГ активируется пусковым фактором, в качестве которого могут выступать переохлаждение, инсоляция, стресс и т.д., покидает нервный ганглий, в котором находился в латентном состоянии, и продвигается к чувствительным окончаниям нервных волокон, в зоне иннервации инфицированного ганглия происходит репликация вируса. Динамическая гипотеза предполагает воспроизведение вируса в нервном ганглии каждые несколько дней. Вирусные тельца небольшими порциями продвигаются к нервным окончаниям, образуя там очаги микроинфекции, которые сдерживаются местными иммунными факторами и не имеют клинических проявлений либо провоцируют абортацию (В.П. Михайловская, Т.В. Попруженко, Т.Г. Беляя, 2009).

Рецидив инфекции, вызванной ВПГ-1, чаще всего протекает в виде лабиального герпеса. Высыпания могут сопровождаться непродолжительными подермальными явлениями (жжением, зудом или покалыванием), имеют ограниченный характер, поражая кожу губ, щек и носа. Герпетическая сыпь имеет характерный внешний вид: сгруппированные пузырьки до 2 мм в диаметре на фоне эритемы и отека, которые самостоятельно вскрываются с образованием мелких эрозий с мокнущей красноватой поверхностью. Формирующиеся корки буроватого цвета отпадают после эпителизации эрозий на 8-12-й день, оставляя красновато-буроватые пятна. Кроме описанной типичной формы простого герпеса отмечаются абортивная, отечная, зостероформная и диссеминированная клинические формы.

Методов полной эрадикации вирусов герпеса из организма человека на сегодняшний день не разработано. Тактика лечения инфекций, вызванных ВПГ, направлена на блокаду репликации вируса и усиление иммунной защиты организма.

В лечении герпетической инфекции широко применяется ацикловир – ациклический аналог дезоксигуанозина, естественного компонента ДНК. В структуре ацикловира присутствует ациклическая боковая цепь, в результате чего вирусная ДНК-полимераза ошибочно воспринимает молекулу препарата как субстрат для синтеза вирусной ДНК. Таким образом, действие данного лекарственного средства на молекулярном уровне осуществляется только в инфицированных клетках, ацикловир встраивается в полинуклеотидную цепь герпетической ДНК и прерывает дальнейший синтез молекулы, тем самым блокируя репликацию вируса. Разные типы герпесвирусов имеют неодинаковую чувствительность к ацикловиру, что объясняется различиями уровнями активности вирусной тимидинкиназы. В порядке убывания чувствительности их можно расположить следующим образом: ННВ-1, ННВ-2, ННВ-3 > ННВ-4, ННВ-5 > ННВ-6, ННВ-7. Таким образом, ацикловир наиболее эффективен при инфекциях, вызванных ВПГ-1 и ВПГ-2.

В настоящее время используется несколько подходов к лечению инфекции, вызванной ВПГ. При частых рецидивах герпетической инфекции (6 эпизодов и более в течение года) применяют длительную супрессивную терапию ацикловиром по 200 мг 4 р/сут продолжительностью от 6 мес до 1 года (В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев, 2012). На украинском фармацевтическом рынке представлен препарат Ацикловир СТАДА (Германия), выпускаемый в дозе 200 и 400 мг в форме таблеток. Эффективность препарата подтверждена рядом клинических исследований. Так, по данным Р.Ф. Айзатулова и соавт. (2008), назначение Ацикловира СТАДА в сочетании с препаратом-индуктором эндогенного интерферона больным с генитальным герпесом в стадии обострения приводило к уменьшению жжения и зуда на 3-4-й день терапии, исчезновению отека, гиперемии кожи и слизистых оболочек на 3-5-й день, клиническому выздоровлению на 7-8-й день лечения. Сходные данные продемонстрированы в исследованиях Е.Д. Миновича и соавт. (2010). По данным И.А. Бабюка, П.Д. Цветковой и соавт. (2013), монотерапия Ацикловиром СТАДА у больных с рецидивирующим генитальным герпесом показала выраженную клиническую (у 88,3% пациентов) и противорецидивную (у 46,6% больных) эффективность препарата. Дополнительное назначение индукторов эндогенного интерферона повышало эффективность лечения.

Помимо системной противовирусной терапии стоит уделять внимание местному лечению. На сегодняшний день сформирована единая во всем мире концепция, согласно которой противовирусные препараты для местного применения являются вспомогательными и могут лишь дополнять системное лечение, но не выступать в качестве монотерапии. Имеются многочисленные работы, свидетельствующие в пользу того, что комбинированная терапия рецидивов простого герпеса дает более высокие клинические результаты и позволяет

полностью купировать клиническую симптоматику обострения на стадии предвестников или эритемы у подавляющего количества больных. Более того, монотерапия исключительно препаратами для местного применения приводит к учащению рецидивов простого герпеса (и об этом сообщают многие авторы). Это связано с тем, что каждый последующий эпизод обострения значительно ослабляет иммунные защитные механизмы макроорганизма (А.А. Халдин, М.А. Самгин и соавт., 2007). Сегодня существует большое количество лекарственных средств, содержащих ацикловир, для местного применения. Немаловажное значение имеет выбор лекарственной формы. Крем имеет более легкую текстуру, чем мазь, практически полностью впитывается, обеспечивая более высокую биодоступность. Однако данная лекарственная форма не рекомендована для нанесения на слизистые оболочки рта, носа, глаз и влагалища. Мазь ацикловира, как правило, изготавливают на жирной основе, по сравнению с кремом она значительно хуже впитывается, оставляя на поверхности обработанного участка эластичную пленку.

В портфеле компании СТАДА сегодня представлены обе лекарственные формы ацикловира для местного применения, которые производятся в Германии, что является дополнительной гарантией европейского качества препарата. Так, 5% крем ацикловира Ацикlostад используют при появлении первых признаков повторного эпизода заболевания (зуда, парестезий и покраснения кожи в месте будущих высыпаний) и наносят на пораженные участки 5-6 раз в сутки в течение 5-10 дней. Учитывая механизм действия ацикловира, лечение необходимо назначать как можно раньше. Назначение лекарственных средств для местного применения сокращает сроки выздоровления и улучшает самочувствие больного.

Таким образом, герпетическая инфекция характеризуется широким распространением в популяции (более 90%) и пожизненной персистенцией в латентном состоянии в нервных ганглиях. Рецидив инфекции возникает при нарушении баланса в системе организм – вирус в пользу последнего. Сегодня не существует препаратов, позволяющих элиминировать вирус герпеса из организма человека.

Ацикловир имеет схожую с вирусной ДНК структуру, подавляет репликацию вируса в клетке (действует только в инфицированных клетках), характеризуется специфичностью действия и высокой эффективностью. Среди других лекарственных средств следует выделить препарат Ацикловир СТАДА, который отличает европейское качество, доказанная эффективность и безопасность. Применение таблетированной формы ацикловира следует сочетать с местной терапией. Так, 5% крем ацикловира Ацикlostад способствует более быстрому регрессу симптоматики и улучшению состояния больного.

Подготовила Мария Маковецкая



Таблица 1. Классификация герпесвирусов человека и основные клинические формы вызванных ими инфекций (В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев, 2012)

Подсемейство	Род	Вирус	Основные клинические формы
α-Герпесвирусы (Alphaherpesvirinae)	ВПГ	ВПГ-1 (HSV-1)	Герпес слизистой оболочки и кожи, кератоконъюнктивит, гепатит, энцефалит и другие неврологические осложнения
		ВПГ-2 (HSV-2)	Генитальный герпес, герпес новорожденных, диссеминированный герпес
	Вирусы ветряной оспы/опоясывающего герпеса	Вирус ветряной оспы (VZV, или ННВ-3)	Ветряная оспа, диссеминированная ветряная оспа, опоясывающий герпес, неврологические осложнения, гигантоклеточная пневмония
β-Герпесвирусы (Betaherpesvirinae)	Цитомегаловирус	Цитомегаловирус (CMV, или ННВ-5)	Врожденные аномалии плода, цитомегалия при иммунодефиците, мононуклеозоподобное заболевание
	Вирусы, образующие розеола	Вирус герпеса человека 6А типа (ННВ-6А)	Системные заболевания при синдроме приобретенного иммунного дефицита, височная медианная эпилепсия, рассеянный склероз, лимфопрлиферативные злокачественные новообразования
		Вирус герпеса человека 6В типа (ННВ-6В)	Внезапная экзантема, фебрильные судороги, мононуклеозоподобный синдром, интерстициальный пневмонит, лимбический энцефалит, а также системные заболевания после трансплантации органов
γ-Герпесвирусы (Gammaherpesvirinae)		Вирус герпеса человека 7 типа (ННВ-7)	Синдром хронической усталости, неврологические осложнения, лимфопрлиферативные новообразования
	Лимфотропные вирусы	Вирус Эпштейна-Барр (EBV, или ННВ-4)	Инфекционный мононуклеоз, хронический мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, В-клеточная лимфома, лимфопрлиферативные заболевания
	Вирусы саркомы Капоши	Вирус герпеса человека 8 типа (ННВ-8)	Саркома Капоши, болезнь Каслмана, лимфомы серозных оболочек

Таблица 2. Острые и рецидивирующие герпетические заболевания человека

Тип вируса	Первичное заболевание	Клинические формы рецидивирующей инфекции
ВПГ-1 (HSV-1)	Кератоконъюнктивит, стоматит	Герпетический стоматит, кератоконъюнктивит, энцефалит
ВПГ-2 (HSV-2)	Генитальный герпес, неонатальный герпес, диссеминированный герпес	Генитальный герпес
Вирус ветряной оспы (VZV, или ННВ-3)	Ветряная оспа	Опоясывающий герпес, диссеминированная ветряная оспа при иммунодефиците
Вирус Эпштейна-Барр (EBV, или ННВ-4)	Инфекционный мононуклеоз, В-клеточная пролиферация	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома
Цитомегаловирус (CMV, или ННВ-5)	Врожденные аномалии, цитомегалия при иммунодефиците	Цитомегалия у больных после трансплантации органов, ретинит, колит или нейроинфекция при СПИДе
Вирус герпеса человека 6 типа (ННВ-6)	Эритема новорожденных	Не известны
Вирус герпеса человека 7 типа (ННВ-7)	Эритема новорожденных	Не известны
Вирус герпеса человека 8 типа (ННВ-8)	Саркома Капоши	Не известны