

И.А. Евсеенко

## Терапия герпесвирусной инфекции и ассоциированных с ней заболеваний

Гомельский государственный медицинский университет

Герпесвирусные поражения кожи, слизистых оболочек, внутренних органов и центральной нервной системы являются актуальной проблемой для клиницистов многих специальностей – инфекционистов, акушеров-гинекологов, урологов, педиатров, дерматовенерологов. В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов герпеса: вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы и опоясывающего лишая (варицелла-зостер; ВВЗ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна—Барра, вирусы герпеса человека 6, 7 и 8 типов (ВПГ-6, ВПГ-7, ВПГ-8). К заболеваниям, ассоциированным с ВПГ-1, относят герпес кожи и слизистых оболочек, офтальмогерпес, генитальные поражения, герпетические энцефалиты, пневмонии. ВПГ-2 обуславливает генитальный герпес и герпес новорожденных. Вирус Эпштейна—Барра может вызывать инфекционный мононуклеоз и лимфому Беркитта. ЦМВ-инфекция в случаях внутриутробного инфицирования обуславливает врожденные поражения ЦНС. ВПГ-6 может являться причиной гематологических нарушений, внезапной экзантемы, поражений соединительной ткани, а ВПГ-7 играет этиологическую роль при синдроме хронической усталости (слабости) и лимфаденопатии. Сообщения об открытии ВПГ-8 стали появляться в литературе с 1995 г. ВПГ-8 обнаружен у ВИЧ-инфицированных в кожных очагах поражения при саркоме Капоши, что заставило предположить его этиопатогенетическую роль в развитии данной патологии. Герпесвирусы способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая острую, латентную и хроническую формы герпетической инфекции [5].

Особенно часто встречаются инфекции, обусловленные вирусом простого герпеса. Современная классификация клинических разновидностей простого герпеса кожи и слизистых оболочек выглядит следующим образом [2]:

Первичный герпес:

- герпетический гингивостоматит
- первичный лабиальный герпес
- первичный генитальный герпес
- первичный анальный герпес
- герпес борцов
- первичный герпес кистей
- первичный герпес новорожденных
- первичная герпетическая экзема Капоши

Герпетическая экзема Капоши – тяжелая форма герпетической инфекции. Для нее характерны сгруппированные, диссеминированные, эритематозно-папулезные, буллезные элементы с западением в центре, подъемом температуры тела и выраженной интоксикацией.

Рецидивирующий герпес:

— типичная форма (герпес лица, гениталий, ягодиц, кистей)

— разновидности: геморрагический, геморрагический-некротический, отечный, элифантозоподобный, герпес слизистых оболочек, зостериоформный, мигрирующий, диссеминированный, рупиоидный, склеродермоподобный

— абортивные формы: зудящая (невротическая), эритематозная, папулезная

— рецидивирующая герпетическая экзема Капоши

— простой герпес на фоне тяжелых сопутствующих патологий: эрозивно-язвенный, генерализованный

— системные формы (с вовлечением в процесс внутренних органов и нервной системы).

Рецидивирующий генитальный герпес (РГГ) — одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем во всех развитых странах, так как, в отличие от других инфекций, передаваемых половым путем, генитальным герпесом страдают не только представители сексуальных меньшинств и асоциальных групп. Неонатальная герпесвирусная инфекция, несмотря на то что она встречается редко, может привести к серьезным и даже летальным последствиям у плода [3].

В Республике Беларусь учет больных генитальным герпесом ведется последние 2 года. Согласно статистическим данным, заболеваемость герпесом гениталий в нашей стране составляет 25,1 случая на 100000 населения.

Инфицирование ВПГ, ЦМВ, вирусом Эпштейна—Барра (ВЭБ) и папилломавирусом возросло более чем в 5 раз по сравнению с 1992 г. [8]. Общеизвестно, что вирусные поражения гениталий отличаются длительным, рецидивирующим течением, постоянной персистенцией вируса в организме, высокой контагиозностью, выраженным иммунодефицитом, как системным, так и местным, вариабельностью проявлений, что обуславливает трудности терапии, а иногда и полное отсутствие эффекта от проводимого лечения.

Причиной возникновения генитальных поражений

вирусной природы чаще всего является ВПГ-2, реже ВПГ-1. Ранее считалось, что ВПГ-2 вызывает генитальный герпес в 96% случаев, ВПГ-1 — только в 4%. В настоящее время ВПГ-1 нередко (почти у половины больных) является причиной поражения гениталий, что связывают с распространенностью орогенитальных контактов [7]. ВПГ-2 обладает более выраженным цитопатическим действием на клетку. Первичное поражение сопровождается репликацией вируса в месте инвазии, а затем он перемещается по нервному стволу и существует латентно в клетках нервных ганглиев. ВПГ-1 сохраняется в ганглиях тройничного нерва, ВПГ-2 — в крестцовых ганглиях. После эпизода первичной инфекции рецидивы болезни при генитальном герпесе возникают в 50—75% случаев. При первичном герпесе, вызванном ВПГ-2, рецидивы наступают в 80—90% случаев, в среднем через 50 дней. При инфицировании ВПГ-1 половых органов рецидивы отмечаются в 50% случаев и с более длительным интервалом (в среднем до 1 года).

Помимо клинически манифестных форм герпетической инфекции наблюдаются латентные формы (у 16,4—20% пациентов) [4]. Это проявляется минимальными симптомами, которые могут быть оставлены без внимания (баланит, вульвит), либо бессимптомным вирусомыделением. Такие пациенты, не имея выраженной субъективной симптоматики, продолжают половую жизнь и являются источниками распространения инфекции. Недооценка субклинического выделения вируса как решающего фактора передачи приводит к заражению ВПГ в 70% случаев. 75% пациентов узнают о своем диагнозе после того, как заразили серонегативного партнера [16].

В связи с вышесказанным необходимо отметить, что совершенствование методов лечения герпесвирусных инфекций остается актуальной задачей. Создание эффективных и хорошо переносимых противовирусных препаратов до недавнего времени было сложной проблемой из-за общности путей метаболизма вирусов и клеток организма-хозяина. Открытие вирусспецифических ферментов положило начало новому этапу противовирусной терапии [12]. В 80-х годах XX в. специалистами фирмы «Glaxo Wellcome» был разработан первый синтетический нуклеозид ацикловир — «золотой стандарт» противогерпетической терапии. Его создатель Г. Элион в 1988 г. была удостоена Нобелевской премии. Выраженная противовирусная активность, избирательность действия, отсутствие токсичности позволили этому препарату надолго занять лидирующее место в лечении герпетической инфекции. Впоследствии были синтезированы фамцикловир, валацикловир — аналоги ацикловира, обладающие большей биодоступностью и эффективностью [6]. Кроме того, встала проблема преодоления резистентности, так как возникли ацикловир-резистентные штаммы вируса герпеса.

Валтрекс (валацикловир) — противовирусный препарат, L-валиловый эфир ацикловира. В организме чело-

века валтрекс быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин, что обеспечивает его высокую биодоступность, достигающую 54% при приеме 1000 мг препарата, а также низкое связывание с белками плазмы (не более 15%). Следствием этого являются более выраженные, чем у ацикловира, фармакологические свойства, в том числе пролонгированное действие при однократном приеме. При приеме внутрь усвояемость валацикловира примерно в 5 раз выше, чем зовиракса. Валацикловир является специфическим ингибитором вирусов герпеса, высокоактивным в отношении ВПГ-1 и -2. Препарат подавляет вирусную ДНК-полимеразу, а включение аналога нуклеозидов в цепь вирусной ДНК приводит к прекращению ее синтеза, блокаде репликации вируса и, как следствие, к окончанию активации вирусного процесса.

Лечение больных с герпетической инфекцией ставит следующие цели: уменьшить выраженность симптомов заболевания, сократить период эволюции высыпаний, уменьшить частоту и тяжесть рецидивов, предупредить реактивацию вируса и предотвратить рецидив заболевания [9]. Для этого используются принципы поэтапного лечения: эпизодическая терапия (подавление репликации вируса в острую стадию применяется периодически, когда возникают рецидивы) и специфическая профилактика рецидива или супрессивная терапия (используется длительно). В настоящее время представляется чрезвычайно важным не только обеспечить адекватное лечение эпизода генитального герпеса — первичной инфекции или рецидива, но и добиться контроля над инфекцией. Одним из способов осуществления контроля над инфекцией является длительная супрессивная терапия.

Итак, режимы назначения валтрекса (валацикловира) зависят от формы герпетической инфекции у пациента. При первом эпизоде генитального герпеса валтрекс назначается по 500 мг 2 раза в день в течение 5—7 дней [17]. При рецидиве препарат применяется по 500 мг 2 раза в день в течение 3 дней. Исследованиями [20] показано, что валтрекс снижает интенсивность болевого синдрома на 3-й день от начала заболевания по сравнению с плацебо, быстро облегчая симптомы. R. Patel et al. [18] констатировали сокращение средней продолжительности рецидива генитального герпеса до 4 дней по сравнению с плацебо. Быстрое облегчение симптомов генитального герпеса очень важно для пациентов, поскольку у них часто возникают проблемы психосексуального характера.

Согласно международным рекомендациям по лечению больных генитальным герпесом, у 60% пациентов число рецидивов превышает 6 в год, и им рекомендуется перманентная супрессивная терапия, направленная на предупреждение рецидивов генитального герпеса: валтрекс по 500 мг 1 раз в день в течение 6—12 мес. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем [1], реко-

мендуют такую схему при частоте рецидивов до 10 эпизодов в год. При частоте рецидивов более 10 эпизодов в год назначают 1000 мг валтрекса 1 раз в день.

При опоясывающем лишае валтрекс принимают по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней, что сокращает длительность невралгических болевых ощущений в среднем на 13 дней (исследование проведено в сравнении с применением ацикловира). Противовирусные препараты наиболее эффективны, если их использовать уже в первые часы возникновения симптомов. Валтрекс способен предупредить образование поражений на коже и слизистых оболочках, если его принять при появлении первых симптомов рецидива простого герпеса. Так, «импульс-терапия» лабиального герпеса по 2000 мг 2 раза в день в течение одного дня может оборвать рецидив заболевания. Необходимо отметить удобный для пациента двухразовый режим дозирования препарата, что повышает комплаентность такой методики лечения.

Валтрекс — первый препарат, для которого доказано, что длительный его прием (до 1 года) снижает вероятность рецидивов, инфицирования полового партнера и повышает качество жизни пациентов [14]. Таким образом, главным средством профилактики передачи ВПГ является назначение длительной супрессивной этиотропной терапии нуклеозидными аналогами последнего поколения, в частности валтрексом. Национальное исследование в США показало, что существенная часть пациентов готова к длительной супрессивной терапии нуклеозидными аналогами вне зависимости от частоты и тяжести рецидивов при условии, если препарат принимать 1 раз в сутки. Профилактическая эффективность супрессивной терапии валацикловиrom была изучена в рамках масштабного клинического исследования в дискордантных по ВПГ-2 инфекции гетеросексуальных моногамных иммунокомпетентных парах [15]. Важно подчеркнуть, что исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины как двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое. В течение 240 дней наблюдались 1484 пары. Исследование показало, что помимо непосредственной пользы для инфицированных партнеров (двукратное уменьшение числа рецидивов) с помощью супрессивной терапии можно существенно снизить риск передачи инфекции неинфицированному партнеру: на 75% уменьшалась вероятность передачи манифестного генитального герпеса и на 48% — любой формы ВПГ-2 инфекции. Таким образом, валацикловир — первый из противовирусных препаратов последнего поколения с документированной способностью предотвращать передачу ВПГ и контролировать инфекцию. Так как на сегодняшний день не существует препаратов, способных элиминировать вирус герпеса, назначение валтрекса в течение длительного периода с целью подавления репликации вируса — эффектив-

ный способ контролировать герпетическую инфекцию в популяции.

Постоянный прием валтрекса рекомендуют также при частоте рецидивов герпетической инфекции менее 6 эпизодов в год, если пациенту предстоит, например, экзамены, отпуск и другие события, при которых смена климата или эмоциональное напряжение могут спровоцировать очередное обострение. Это позволит избежать рецидивов, улучшить качество жизни пациента, вселить в него уверенность, что он сам способен контролировать свое заболевание. Перманентная супрессивная терапия валтрексом показана также в тех случаях, когда частота рецидивов невысока, но они психологически тяжело переживаются больными. Это поможет предотвратить невротизацию пациентов, которая довольно часто возникает при генитальном герпесе.

Некоторыми исследователями отмечена связь рецидивирующей герпетической инфекции с хроническим тиреоидитом. Известно, что длительное хроническое инфицирование вирусом простого герпеса приводит к иммунной перестройке организма: вторичной иммунной недостаточности, снижению неспецифической защиты, сенсбилизации к антигенам вируса, аутоиммунным реакциям. Предполагают, что ВПГ является провоцирующим фактором, воздействующим как непосредственно, так и опосредованно на развитие воспалительного процесса в щитовидной железе, который впоследствии может приобретать аутоиммунный характер и оказывать негативное влияние на иммунитет. Авторы считают, что больным простым герпесом в случае выявления у них патологии щитовидной железы показано назначение пролонгированной монотерапии синтетическими нуклеозидными (валтрексом) как единственно возможного в настоящее время метода лечения [13].

Одним из заболеваний, в патогенезе которых играет роль герпесвирусная инфекция, является мультиформная экссудативная эритема (МЭЭ), ее инфекционно-аллергическая форма [18]. Впервые на связь мультиформной экссудативной эритемы с ВПГ указал в 1933 г. E. Urbach. В настоящее время для обозначения данной формы МЭЭ стали применять название «герпес-ассоциированная многоформная (мультиформная) эритема» (ГАМЭ). Установлено, что ВПГ является одним из ведущих этиологических факторов инфекционно-вирусного генеза МЭЭ. Имеются данные о том, что в 30% ВПГ-ассоциированных случаев МЭЭ причиной рецидива является ВПГ 1-го типа, в остальных — ВПГ 2-го типа. В случаях, когда имеется четкая корреляция, указывающая на ВПГ как на причину возникновения МЭЭ, показана этиотропная терапия противовирусными препаратами. Для лечения МЭЭ, ассоциированной с ВПГ, некоторые авторы [10, 11] использовали валтрекс. Терапию начинали при первых симптомах МЭЭ. Препарат назначали в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Авторами отмечено, что на фоне

приема валтрекса наблюдалось быстрое прекращение появления новых высыпаний, характерных для МЭЭ, а также выраженный регресс уже имеющихся клинических проявлений, присущих как простому герпесу, так и МЭЭ. Полное исчезновение кожной симптоматики обоих патологических процессов отмечалось к 3 – 5-му дню от начала лечения. Сделан вывод о том, что лечение валтрексом МЭЭ, ассоциированной с рецидивирующим герпесом, высокоэффективно, а назначение его в начале рецидива герпеса и при первых признаках МЭЭ позволяет быстро купировать оба процесса.

К группе герпесвирусов относится также цитомегаловирус, который является возбудителем инфекции, протекающей, как правило, бессимптомно и способной при определенных условиях к эпидемическому распространению. Особое внимание отводится ЦМВ-инфекции потому, что она может являться причиной невынашивания, акушерской патологии, эмбрио- и фетопатии, внутриутробной перинатальной инфекции и бесплодия [3, 4, 8]. Пути передачи вируса цитомегалии разнообразны, в их числе половой. Генитальная ЦМВ-инфекция у женщин может характеризоваться развитием воспалительных реакций в виде вульвовагинита, кольпита, цервицита, эндометрита, сальпингооофорита с возможным поражением подчелюстных, околоушных слюнных желез, шейных лимфатических узлов. Больных беспокоят выделения из половых путей и прямой кишки беловатого цвета. Слизистая, как правило, гиперемирована, отечна, покрыта бело-голубым налетом, снимающимся шпателем. Учитывая оппортунистический характер заболевания, лечение цитомегаловирусной инфекции представляет собой довольно сложную проблему. Некоторые авторы [8] указывают, что в терапии ЦМВ-инфекции возможно использовать валтрекс по 500 мг 2 раза в сутки, длительность лечения до 20 дней.

Таким образом, валтрекс (валацикловир) является новым эффективным противовирусным препаратом, применяющимся в терапии различных клинических форм герпетической инфекции (как при первозаражении, так и при рецидивах в случаях с оролабиальной и генитальной локализацией), причем постоянная супрессивная терапия способна снизить частоту рецидивов и риск инфицирования половых партнеров. Валтрекс эффективен также при опоясывающем лишае, существенно сокращая болевой период. При заболеваниях, ассоциированных с вирусом простого герпеса, таких как герпес-ассоциированная мультиформная эритема, валтрекс (если его применять при первых симптомах) позволяет быстро купировать патологический процесс.

Препарат нетоксичен, хорошо переносится даже при длительном приеме и, следовательно, может использоваться для контроля за инфекцией, что особенно важно у больных с высокой частотой рецидивов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. – М.: Мед. лит., 2003.
2. Иванов О.Л., Халдин А.А., Самгин М.А. // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2004. – N 1. – С. 59 – 62.
3. Киселев В.И., Масюкова С.А., Латыпова М.Ф. и др. // Тез. докл. науч.-практ. конф. «Современные аспекты клиники, диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, наиболее распространенных дерматозов и микозов. Эпидемиологические подходы к анализу заболеваемости и деятельности ЛПУ». – М.: ЦНИКВИ МЗ РФ, 1999. – С. 54–56.
4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Рук-во для врача. – М.: Авиценна, ЮНИИ, 1995.
5. Корсунская И.М., Халдин А.А. Герпетическая инфекция: простой и опоясывающий герпес. – М., 2003.
6. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузюкова Т.В. // Сб. науч. работ «Актуальные проблемы дерматологии и венерологии». – М., 2000. – С. 35.
7. Песняк Е.В., Семенов В.В., Мирзабалаева А.К. // Проблемы мед. микологии. – 2001. – Т. 3, N 2. – С. 47–48.
8. Мелехова Н.А. Вирусные поражения гениталий у женщин. – М., 2006.
9. Панкратов В.Г., Евсеев И.А., Панкратов О.В. Клиническая диагностика и лечение герпесвирусной инфекции в дерматологии: Метод. рекомендации. – Мн.: МГМИ, 2001.
10. Самгин М.А., Халдин А.А. // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2000. – N 2. – С. 34 – 36.
11. Самгин М.А., Халдин А.А., Халдина М.В. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – N 4.
12. Скрипкин Ю.К., Матушевская Е.В., Сабирова Л.М., Носик Н.Н. Новые подходы в лечении герпесвирусной инфекции. – М., 2006.
13. Щеголева В.И., Халдин А.А., Малиновская В.В. и др. // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2003. – N 6. – С. 26–28.
14. Chakrabarty A., Anderson N.J., Beuther R., Tying S.K. // Skin therapy lett. – 2005. – V. 10 (1). – P. 1–4.
15. Corey L. et al. // New Engl. J. Med. – 2004. – V. 350. – P. 11 – 20.
16. Fire K.H., Corey L. // Sexually Transmitted Diseases, 2<sup>nd</sup> ed. – Ch. 77. – New York: McGraw-Hill, 1990. – P. 941–952.
17. Fire K.H., Barbarash R.A., Rudolf T. et al. // Sex. Transm. Dis. – 1997. – V. 24. – P. 481–486.
18. Patel R., Bodaworth N.J., Wooley P. et al. and the International Valacyclovir Study Group. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy // Genitourin. Med. – 1997. – V. 73. – P. 105–109.
19. Shelley W.B. // JAMA. – 1967. – V. 203. – P. 71–74.
20. Spruance S.L., Tying S.K., DeGregoria B., Miler S., Beuther K. and the Valacyclovir Study Group. A large-scale, placebo controlled, dose ranging trial of peroral valacyclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis // Arch. Intern. Med. – 1996. – V. 156. – P. 1729–1735.