



Виферон в комплексной терапии заболеваний, обусловленных вирусами семейства герпеса

На сегодняшний день Российским обществом дерматовенерологов и косметологов разработаны клинические рекомендации только для лечения генитального герпеса. Причем в них отсутствует терапевтический подход к различным клиническим ситуациям в повседневной практике врача, а этиотропный подход к лечению необоснованно превалирует над этиопатогенетическим. Между тем характер иммунных нарушений при герпесвирусной инфекции обосновывает целесообразность комбинированной этиопатогенетической терапии препаратами, направленными на подавление репликации вируса простого герпеса (нуклеозиды) и нормализацию показателей иммунного ответа (интерфероны). На V Российском герпес-форуме (Москва, 21 марта 2013 г.) были представлены результаты исследований, подтверждающие эффективность и безопасность рекомбинантного интерферона альфа-2b (Виферона) при заболеваниях, вызванных вирусами семейства герпеса.



Профессор
А.А. Халдин

В начале своего выступления научный руководитель Центра вирусной патологии Московского научно-практического центра дерматовенерологии

Современные представления о клинической картине и лечении дерматологического синдрома герпетической болезни

и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессор Алексей Анатольевич ХАЛДИН обозначил круг проблем, связанных с дерматологическим синдромом герпетической болезни:

- рост заболеваемости простым герпесом, а также ассоциированными с ним дерматозами;
- рецидив простого герпеса все в более раннем детском возрасте;
- изменение клинических проявлений заболевания;
- отсутствие единой концепции диагностики, классификации, лечения и вторичной профи-

лактики герпесвирусной инфекции.

Выделяют четыре основных дерматологических синдрома герпетической болезни: простой герпес кожи и слизистых оболочек, герпес-ассоциированную мультиформную эритему (ГАМЭ), герпетиформную экзему Капоши (или варицеллеформный пустулез Юлиусберга – Капоши) и герпетическую псевдолимфому.

В клинической практике дерматологи часто сталкиваются с простым герпесом кожи и слизистых оболочек – первичным или рецидивирующим. Первичный герпес



V Российский герпес-форум

возникает при первом контакте с вирусом простого герпеса (ВПГ), особенно в детском возрасте на фоне сниженного иммунного статуса, и может проявляться в виде герпетического гингивостоматита, первичного лабиального, генитального, анального герпеса, герпеса кистей, герпеса борцов и новорожденных. Его отличает бурная клиническая картина – острое начало, высокая температура, множественные высыпания. Как правило, в 70% случаев отмечается лабиальная локализация, в 20% – генитальная, в 9% – на коже ягодич и в 1% – другие локализации.

По мнению профессора А.А. Халдина, проблема не в том, где локализуется герпес, а в том, как часто возникают рецидивы. У взрослых обычно встречается типичная форма рецидивирующего герпеса (герпес лица, гениталий, ягодич и кистей). У рецидивирующего герпеса множество разновидностей – от геморрагического и геморрагическо-некротического до импетигоподобного и склеродермоподобного.

Сложности диагностики имеют место при атипичных проявлениях герпеса. Возникновение эрозий и язв на половых органах может имитировать сифилитические поражения. При abortивной форме болезнь протекает без образования пузырьков и ограничивается появлением быстро исчезающих гиперемии и отечности, а иногда мелких папул на их фоне. У женщин рецидивы простого герпеса иногда связаны с менструальным циклом. При так называемом странном герпесе, или синдроме герпетического поражения щитовидной железы, наблюдаются такие проявления, как высыпания простого герпеса в области ягодич, поражение щитовидной железы разной степени выраженности, менструальный герпес у женщин и вегетососудистый криз у мужчин. Эти симптомы сопровождаются манифестацией

герпесвирусной инфекции или предшествуют им и свидетельствуют о вовлечении щитовидной железы в инфекционный процесс.

Основные задачи терапии простого герпеса состоят в нарушении репликации ВПГ, купировании острых проявлений (кожной симптоматики, субъективных симптомов), профилактике рецидивов простого герпеса и профилактике развития осложнений, ассоциированных с ВПГ. Любой рецидив герпеса следует рассматривать как угрозу развития поражения внутренних органов. Обострения герпесвирусной инфекции всегда развиваются на фоне иммунной недостаточности. Не случайно герпесвирусные инфекции считаются системными хроническими инфекциями, в основе реактивации которых лежит потеря иммунного контроля над латентным состоянием возбудителей. Именно поэтому рациональная терапия должна быть этиопатогенетической и предусматривать применение этиотропных препаратов, каковыми являются синтетические нуклеозиды, в первые 24 часа, когда достигается максимальный терапевтический эффект, в сочетании с иммунными средствами – рекомбинантными интерферонами альфа-2b. На сегодняшний день разработаны и действуют клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов лишь для лечения генитального герпеса. Согласно документу для первичной терапии и лечения рецидивов следует использовать только синтетические нуклеозиды – ацикловир, валацикловир или фамцикловир. По мнению профессора А.А. Халдина, у этих рекомендаций как минимум три недостатка. Во-первых, в них этиотропный подход к терапии необоснованно превалирует над этиопатогенетическим. Во-вторых, отсутствует алгоритм терапевтического под-

хода к различным клиническим ситуациям в повседневной практике врача. В-третьих, внимание специалистов фокусируется исключительно на генитальной локализации простого герпеса. Между тем этиопатогенетическая терапия обладает двойным противовирусным эффектом: этиотропные препараты (ациклические нуклеозиды) блокируют деление вируса и его воспроизведение при диссеминации во внутренние органы, а рекомбинантные интерфероны альфа-2b (например, Виферон®) уничтожают активные формы инфекции и помогают восстановить контроль над латентным состоянием возбудителя. В конечном итоге снижается риск развития системных осложнений.

За последние 15 лет накоплена большая доказательная база по эффективности и безопасности применения отечественного препарата Виферон® (интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный с антиоксидантами, ООО «Ферон») в терапии заболеваний, ассоциированных с вирусами семейства герпеса. Данный препарат показан к применению не только у взрослых, но и у детей, а также беременных начиная со II триместра беременности. При терапии простого герпеса Виферон® назначают ректально: детям – по 150 тыс. МЕ/сутки, взрослым – по 3 млн МЕ/сутки.

Подходы к терапии герпетической экземы Капоши включают:

- профилактику обострений атопического дерматита (АтД);
- изоляцию пациентов при обострении АтД от больных с рецидивами простого герпеса;
- назначение ациклических нуклеозидов по схеме эпизодической супрессивной терапии на весь период лечения обострения АтД – при наличии в анамнезе эпизодов герпетической экземы;
- назначение ациклических нуклеозидов в комбинации с Вифе-

дерматовенерология



VI Международный форум дерматовенерологов и косметологов

роном по схеме купирования обострений простого герпеса – при развитии герпетической экземы.

Терапия герпес-ассоциированной многоформной эритемы предусматривает:

- профилактику рецидивов простого герпеса;
- назначение ациклических нуклеозидов в комбинации с Вифероном по схеме купирования

рецидива – при развитии обострения простого герпеса;

- обязательное назначение глюкокортикостероидов – в случае развития ГАМЭ.

Дерматологические проявления, ассоциированные с ВПГ, потенциально опасны с точки зрения реинфицирования, а системная диссеминация нередко приводит к осложнениям, которые остаются недиагностированными. Поэтому

лечение и профилактика рецидивов вирусной инфекции должны базироваться на комбинированной этиопатогенетической терапии. «Учитывая клинический полиморфизм герпетической инфекции, ее системный характер, необходимо создавать российские стандарты по диагностике, лечению и профилактике герпесвирусной инфекции», – в заключение отметил профессор А.А. Халдин.



Профессор
И.В. Полеско

По словам д.м.н., профессора Ирины Васильевны ПОЛЕСКО (кафедра кожных болезней и косметологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова), на сегодняшний день вирусом герпеса инфицированы более 90% населения планеты. Доказано, что вирусы герпеса являются возбудителями внутриутробных инфекций. Это группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, вызываемых различными возбудителями, но характеризующихся сходными эпидемиологическими параметрами и нередко имеющих однотипные клинические проявления.

Известно 8 патогенных типов вируса герпеса человека. Клинические формы заболева-

Интерферонотерапия и профилактика герпесвирусных инфекций

ний, обусловленные агентами вируса герпеса, достаточно разнообразны. При первичной инфекции они могут проявляться в виде лабиального герпеса, гингивостоматита, офтальмогерпеса, генитального и неонатального герпеса. Вирус способен провоцировать развитие ветряной оспы. Цитомегаловирус вызывает развитие инфекционного мононуклеоза, негативного по гетерофильным антителам, васкулита. Инфекционный мононуклеоз – полиэтиологическое заболевание, вызываемое не только цитомегаловирусом, но и вирусом Эпштейна – Барр, а также вирусом герпеса 6-го типа. Уже доказана онкогенность вируса Эпштейна – Барр и вируса герпеса 8-го типа, которые ответственны за такие онкологические заболевания, как лимфома Беркитта, лимфогранулематоз, саркома Капоши, мультицентричная болезнь Кастлемана. Разнообразие клинических форм объясняется наличием факторов, позволяющих герпесвирусам ускользать от защитных механизмов иммунной системы. Вирусы передвигаются из клетки в клетку по цитоплазматическим мостикам и избегают воздействия со стороны нейтрализующих антител. Кроме того, вирусы блокируют апоптоз клетки и тем самым

препятствуют лизису инфицированных клеток, осуществляемому Т-киллерами.

Недавно был открыт участок 21-й хромосомы человека, состоящий из 3 тыс. нуклеотидных оснований, содержащих 6 генов, которые могут кодировать информацию о чувствительности к вирусу герпеса. Возможно, именно ген C2orf91 несет в себе такую информацию. Это дает основание полагать, что герпетическая инфекция является генетически детерминированным заболеванием.

Предположительные данные говорят о том, что в России герпетические нейроинфекции возникают как минимум у 3 тыс. человек в год. Наиболее частые проявления герпетической нейроинфекции – энцефалит (10%) и менингоэнцефалит (20%). Офтальмогерпесом болеют свыше 300 тыс. россиян, орофациальным герпесом – 10–12 млн, генитальным – порядка 8 млн. В мире инфицированность населения вирусом герпеса 2-го типа составляет 536 млн человек в возрасте от 15 до 49 лет¹.

И в России, и за рубежом в лечении герпесвирусной инфекции широко применяют синтетические нуклеозиды. Однако они не приводят к длительной ремиссии. Как показали результаты клинических исследований, длитель-

¹ Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection // Bull. World Health Organ. 2008. Vol. 86. № 10. P. 805–812.

VI Международный форум дерматовенерологов
и косметологов

ную ремиссию могут обеспечить рекомбинантные интерфероны, полученные генно-инженерным путем, в частности рекомбинантный интерферон альфа-2b. Интерфероны обладают комплексом положительных свойств. С одной стороны, они стимулируют фагоцитоз, активность естественных киллеров, прямую внутриклеточную ингибицию репродукции вирусов, с другой – угнетают образование антител, воспаление, пролиферацию лимфоцитов и гиперчувствительность замедленного типа.

Сегодня отечественный фармацевтический рынок предлагает более 60 зарегистрированных иммуностропных средств. Сделать правильный выбор практикующему врачу помогут три основных критерия – сокращение симптомов заболевания, увеличение продолжительности межрецидивного периода, клиническая эффективность и безопасность препарата в отношении конкретного заболевания. Этим критериям соответствует препарат Виферон® (рекомбинантный интерферон альфа-2b в комплексе с антиоксидантами, витаминами С и Е). Применение препарата в форме ректальных суппозиториях позволяет снизить суточную дозу интерферона при однократном введении, пролонгировать его действие, а также избежать побочных эффектов, характерных для парентеральных форм. В состав Виферона входят антиоксиданты (альфа-токоферол ацетат, лимонная и бензойная кислоты), повышающие терапевтическую эффективность интерферона. Виферон® разрешен к применению у беременных с 14-й недели и у новорожден-

ных (в том числе недоношенных детей).

Профессор И.В. Полеско представила результаты собственного исследования клинической эффективности препарата Виферон® у больных рецидивирующим простым герпесом с частотой рецидивов 6 раз в год². Применение Виферона по 3 млн МЕ через день в течение 3 месяцев привело к купированию клинических проявлений болезни и нормализации иммунного статуса.

В ряде работ, посвященных саркоме Капоши и коррекции иммунологических показателей, была обнаружена недостаточность противовирусной и противоопухолевой защиты³. Согласно исследованию профессора А.В. Молочкова⁴, который изучал показатели клеточного и гуморального иммунитета и фагоцитоза у больных с идиопатической формой саркомы Капоши, у пациентов было выявлено снижение количества NK-клеток и CD16-56⁺, CD20⁺ зрелых лимфоцитов, а также продукции интерферона. Эти показатели сочетались с усиленным образованием антител (иммуноглобулинов классов G и M), что подтверждало наличие активного воспалительного процесса. Была предложена комбинированная терапия, которая включала Интрон А в виде парентеральных инъекций по 3 млн МЕ/сут через день в течение 2 месяцев и Виферон®, суппозитории ректальные, по 3 млн МЕ/сут ежедневно в течение 2 месяцев (на курс – 60 млн МЕ). После лечения у больных отмечалась тенденция к улучшению иммунного статуса, включая интерфероновый статус,

а клиническая эффективность выражалась в снижении интенсивности окраски кожных очагов, разрешении высыпаний.

Особый интерес представляют данные, полученные при использовании препарата Виферон® в комплексной терапии герпесвирусных поражений у ВИЧ-инфицированных пациентов⁵. Большим назначили комбинированную терапию с использованием Виферона в виде суппозиториях ректальных по 3 млн МЕ/сут (на курс – 30 млн МЕ, при саркоме Капоши – 120 млн МЕ). После лечения отмечалась тенденция к повышению иммунорегуляторного индекса, нормализации показателей гуморального звена иммунитета.

Включение в комплексную терапию препарата Виферон® способствовало сокращению сроков эпителизации в среднем с 17,6 до 10,6 суток. У 78% больных в период наблюдения (от 4 месяцев до 1 года) рецидивов инфекции не регистрировалось. «Характер иммунологических сдвигов при герпетической инфекции обуславливает патогенетическую целесообразность комплексного использования препаратов, направленных на подавление репликации герпесвируса и нормализацию показателей иммунного ответа. В большей степени этим требованиям отвечают рекомбинантные интерфероны, обладающие противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Наши исследования позволяют рекомендовать отечественный препарат Виферон® для терапии герпесвирусной инфекции», – отметила профессор И.В. Полеско, завершая выступление. ●

² Полеско И.В., Халдин А.А. Алгоритм терапии обострений и вторичной профилактики простого герпеса Вифероном // <http://interferon.su/php/content.php?id=644&pr=print&PHPSESSID=761d38a5f877cf064bd6981764ef81c5>.

³ Карташов М.Г., Малиновская В.В., Молочков А.В. и др. Саркома Капоши. Коррекция иммунологических показателей при сопутствующей воспалительной патологии урогенитального тракта // Российский журнал кожных и венерических заболеваний. 2004. № 6. С. 10–16.

⁴ Молочков А.В. Система клеточного и гуморального иммунитета при идиопатическом и иммуносупрессивном типах саркомы Капоши, ассоциированных с вирусом герпеса человека 8-го типа: дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.

⁵ Набиев Т.А., Давидян М.И. Виферон в комплексном лечении герпес-вирусных поражений у ВИЧ-инфицированных пациентов // Приложение «Герпес» к Российскому журналу кожных и венерических заболеваний. 2006. № 2. С. 37–40.