



# Роль супрессивной терапии при часто рецидивирующем герпесе

О.И. Сидорович, Е.Ф. Глушкова

Адрес для переписки: Ольга Игоревна Сидорович, oi.sidorovich@nrcci.ru

*В статье представлены современные подходы к назначению терапии при острых проявлениях герпесвирусной инфекции, а также к выбору препаратов в целях профилактики ее обострений.*

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, этиотропная терапия, супрессивная терапия

## Введение

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) широко распространены в мире. В частности, в Европе частота встречаемости достигает 50–80%, в странах Азии – до 90–100% [1]. Свыше 90% населения планеты инфицированы вирусом простого герпеса (ВПГ). До так называемой сексуальной революции прослеживалась четкая зависимость между типом ВПГ и локализацией высыпаний: ВПГ 1-го типа чаще связывали с локализацией в области лица, ВПГ 2-го типа – с генитальной локализацией. В последние годы подобная зависимость утратила актуальность из-за возросшей популярности орогенитальных контактов. Входными воротами для инфекции служат поврежденные слизистые оболочки и кожа. После инфицирования ВПГ восходит

по периферическим нервам до ганглиев, где сохраняется на протяжении жизни. Обратите внимание: в большинстве случаев инфицирование начинается в детском возрасте. При латентной форме ВПГ 1-го типа персистирует в ганглиях тройничного нерва, ВПГ 2-го типа – в ганглиях крестцового сплетения. При активации вирус распространяется по нерву к первоначальному очагу поражения.

Среди врачей разных специальностей бытует мнение, что только тяжелые формы рецидивирующих ГВИ кожи или слизистых оболочек, инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа и опоясывающий герпес требуют применения специфических этиотропных препаратов. Кроме того, часто необоснованно назначают различные иммуно-

дулирующие препараты в виде монотерапии. Отсутствие этиотропного лечения и наличие сопутствующих заболеваний и состояний, которые расцениваются как провоцирующие факторы, угнетающие иммунный ответ (аутоиммунные заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, острые и хронические воспалительные заболевания органов малого таза, психотравма и хронический стресс, воздействие ультрафиолетового излучения, употребление алкоголя, гормональные циклы, медицинские инвазивные вмешательства, злокачественные новообразования и иммуносупрессивная терапия при их лечении), снижают эффективность терапии, приводят к частым рецидивам заболевания и распространению ГВИ в популяции.

## Клинические формы

Клинические формы проявления ГВИ крайне разнообразны. Только при поражении кожи и слизистых оболочек выделяют [2]:

- первичную инфекцию;
- герпетический стоматит (первичный герпес лица и полости рта);



- первичный герпес половых органов;
  - первичный герпес другой локализации;
  - герпес новорожденных;
  - герпетическую экзему Капоши;
  - первичный герпес на фоне иммунодефицита;
  - рецидивы;
  - герпес лица и полости рта;
  - герпес половых органов;
  - рецидивирующий герпес иной локализации;
  - рецидивирующий герпес на фоне иммунодефицита;
  - хронический язвенный герпес;
  - диссеминированную инфекцию;
  - диссеминированное поражение кожи;
  - генерализованный герпес (диссеминированное поражение внутренних органов и кожи).
- Герпесвирусные инфекции классифицируются по степени тяжести [3]:
- ✓ легкое течение (частота рецидивов один-два раза в год, ремиссия не менее шести месяцев);
  - ✓ среднее (частота рецидивов от трех до пяти раз в год, ремиссия не менее трех месяцев);
  - ✓ тяжелое (частота рецидивов более шести раз в год, ремиссия от нескольких дней до шести недель);
  - ✓ бессимптомное.

### Диагностика

Диагностика ВПГ представляет большую медико-социальную проблему, поскольку клинические проявления разнообразны и зависят от множества причин: типа вируса, генетической устойчивости человека к ВПГ, тяжести и длительности заболевания, состояния иммунного статуса, механизма инфицирования, вирусной нагрузки, возраста пациента, давности заболевания, наличия сопутствующей патологии.

Алгоритм диагностики ГВИ включает:

- общеклиническое обследование;
- сбор иммунологического, аллергологического, дерматологического и инфекционного анамнеза;
- осмотр дерматолога, аллерголога-иммунолога, офтальмолога, гинеколога, невролога и других профильных специалистов;
- диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (определение ДНК вируса простого герпеса (1-го или 2-го типа) в крови, слюне, моче, содержимом везикул, соскобе со дна эрозии, слизистой уретры, стенок влагалища и цервикального канала, конъюнктивы глаз). Учитывая высокую диагностическую значимость данного метода и зависимость смертности новорожденных от вирусии, вызванной ВПГ 1-го и ВПГ 2-го типов, некоторые исследователи рекомендуют использовать ПЦР для лабораторного скрининга на генерализованную герпетическую инфекцию среди детей высокого риска и женщин репродуктивного возраста;
- серологическую диагностику: анализ крови на IgM и IgG к ВПГ методом иммуноферментного анализа (ИФА). Наличие антител свидетельствует об инфицировании, но не всегда позволяет связать клинические проявления инфекции с вирусом герпеса: у части бессимптомных носителей выявляются высокие титры антител, тогда как у ряда пациентов с выраженной симптоматикой титры антител остаются низкими. Использование ИФА целесообразно при исследовании парных сывороток, полученных с интервалом 7–10 дней. Показателем первичной инфекции считается четырехкратное увеличение антител класса IgG к ВПГ;
- цитоморфологические методы (проведение световой микроскопии биоматериала после его окрашивания на предметном стекле);
- иммунофлуоресцентный анализ (используется в основном в научных исследованиях).

В клинической практике для постановки диагноза ВПГ обычно ограничиваются данными анамнеза и клинических проявлений болезни, а также выявлением ДНК ВПГ методом ПЦР в отделяемом из высыпаний, когда диагноз из-за локализации поражений или анамнестических данных вызывает сомнения.

В ряде случаев генитальная локализация ГВИ трудно диагностируется. Только в 20% случаев диагноз верен. 20% пациентов – вирусоносители, которые никогда не имели клинических симптомов или признаков заболевания. Нередко при рецидивах ВПГ генитальной локализации, протекающего в атипичной форме (без выраженных клинических признаков), диагноз кандидоза ошибочен. И наоборот: при заболеваниях, протекающих с язвенными поражениями (сифилисе, болезни Бехчета и др.), ставят диагноз герпеса.

Положительные результаты исследования методом ПЦР подтверждают наличие у пациента генитального герпеса, требующего лечения. Отрицательный результат теста не исключает диагноз, поскольку недостаточное количество материала, его потери при транспортировке в лабораторию и быстрое заживление очага инфекции способны привести к ложноотрицательному результату. В таких ситуациях исследование проводится два-три раза с интервалом две – четыре недели [4].

### Лечение

Полностью элиминировать вирус герпеса из организма не представляется возможным. Поэтому терапия герпетической инфекции направлена на блокаду репродукции вируса.

Противовирусная терапия наиболее эффективна в фазе репликации вируса. При обострении хронической инфекции, вызванной ВПГ, показана противовирусная терапия в комбинации с иммунопрепаратами на фоне патогенетической и симптоматической терапии.



Этиотропная терапия ГВИ считается общепризнанным подходом к лечению острых проявлений инфекции и профилактике ее обострений. Современные этиотропные противогерпетические препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) по уровню доказательности относятся к группе А [5]. Молекула валацикловира по сравнению с таковой ацикловира характеризуется более высокой биодоступностью (54%) и длительностью полувыведения (10–20 часов). Это позволяет снизить кратность приема препарата до двух раз в сутки и увеличить приверженность пациентов терапии.

Механизм действия противогерпетических препаратов заключается в угнетении синтеза вирусной ДНК и репликации вирусов за счет конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы.

Последнее время на российском фармацевтическом рынке появляется большое количество препаратов валацикловира. Форма выпуска – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в стандартной дозе 500 мг (валацикловира гидрохлорида гидрат 611,70 мг), а также в дозе 1000 мг (валацикловира гидрохлорида гидрат 1223,40 мг). Клиническую эффективность валацикловира у пациентов с хронической рецидивирующей ГВИ изучали в исследовании [6].

Выделяют два основных способа применения противовирусных химиопрепаратов: эпизодическое назначение (при необходимости, обострениях ГВИ) и пролонгированная терапия. В первом случае препарат назначают коротким курсом 5–10 дней, во втором пациенты принимают препарат ежедневно в течение нескольких месяцев или лет не только для купирования данного рецидива, но и для профилактики последующих обострений [7–9].

Показаниями для назначения супрессивной терапии являются:

- ✓ тяжелое течение с частыми обострениями;
- ✓ отсутствие продромального периода;
- ✓ особые обстоятельства (отпуск, свадьба и т.д.);
- ✓ использование иммуносупрессивной терапии;
- ✓ наличие психосексуальных расстройств;
- ✓ предотвращение риска передачи инфекции.

У пациентов с тяжелой ВПГ-инфекцией в большинстве случаев не наблюдается стойкого и значимого клинического эффекта в ответ на эпизодические курсы комбинированной терапии (противовирусные и иммуноотропные, общеукрепляющие средства). Как правило, таким пациентам показаны длительные курсы противовирусных препаратов (в частности, ацикловир, валацикловир, фамцикловир) [10].

При использовании супрессивной схемы лечения дозы препаратов зависят от клинического течения рецидивов генитального герпеса. Если количество рецидивов не более десяти в год, суточная доза валацикловира составляет 500 мг. При количестве рецидивов свыше десяти в год валацикловир используют в дозе 1000 мг.

В лечении ГВИ легкого и среднетяжелого течения широко используются иммуномодулирующие препараты, интерфероны (ИФН), индукторы интерферо-

на, а также витаминотерапия. При тяжелых формах ГВИ целесообразно внутривенное введение иммуноглобулина.

При тяжелом и длительном течении ВПГ-инфекции в случае курсового использования названных препаратов в качестве монотерапии отмечается недостаточный клинический эффект. При длительном приеме развиваются побочные и нежелательные эффекты. ИФН представляет собой только часть противовирусной защиты иммунной системы и не может заменить другие ее звенья при их несостоятельности. Использование иммунокорректоров без оценки иммунного статуса, индивидуального подбора и контроля их действия бывает малоэффективно или способно приводить к усилению иммунной дисфункции либо гипореактивности ряда звеньев иммунитета вследствие неадекватной стимуляции. Назначение препаратов для местного применения (мази, содержащие ацикловир, Эпиген интим спрей (глицирризиновая кислота) и др.) носит вспомогательный характер, поскольку пузырьковые высыпания на коже лишь одно из проявлений тяжелой ВПГ-инфекции.

Как показывают данные литературы и накопленный нами опыт, вирус герпеса способен реплицироваться в других клетках и органах (в орофарингеальной области, лимфоузлах, слизистой прямой кишки и т.д.).

### Клинический случай

К врачу аллергологу-иммунологу обратилась пациентка М. 32 лет с жалобами на пузырьковые высыпания на слизистой оболочке красной каймы губ, болезненность в области высыпаний, головную боль, нарушение сна, утомляемость, раздражительность.

*Анамнез заболевания.* Аналогичные симптомы беспокоят в течение пяти лет. Высыпания локализуются в области носогубного треуголь-

Этиотропная терапия герпесвирусной инфекции считается общепризнанным подходом к лечению острых проявлений инфекции и профилактике ее обострений. Современные этиотропные противогерпетические препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) по уровню доказательности относятся к группе А



ника. Частота рецидивов – от шести до восьми раз в год. В течение полугодия обострения ежемесячные. В 2013 и 2015 гг. – два эпизода герпетического кератита (заключение офтальмолога на руках). Неоднократно обращалась к дерматологу по месту жительства – курсы ацикловира 200 мг пять раз в сутки в течение трех – пяти дней с кратковременным эффектом. Кроме того, использовалась местная противовирусная терапия в виде мазей. Настоящее обострение в течение трех дней связывает со стрессом на работе (полгода работает на новом месте, рабочий график ненормированный). Самостоятельно применяла местную терапию без значимого эффекта.

**Объективно.** Состояние удовлетворительное. Температура тела 36,7 °С.

На слизистой оболочке красной каймы верхней губы слева сгруппированные пузырьковые

высыпания с серозным содержанием, желтоватые корочки, мокнутие.

**Лабораторная диагностика.** Выявлена ДНК ВПГ 1-го типа методом ПЦР из содержимого везикулы.

**Консультация невролога.** Астеноневротический синдром. Назначен Атаракс 25 мг по 1/2 таблетки на ночь в течение трех недель. Соблюдение режима труда и отдыха. Во время повторной консультации принято решение об отмене препарата.

**Консультация оториноларинголога.** Хронический тонзиллит, простая форма, стадия ремиссии. Рекомендован курс промывания лакун миндалин № 10.

Пациентке рекомендована супрессивная терапия препаратом валацикловир 1000 мг один раз в сутки шесть месяцев. Соблюдение указаний невролога, оториноларинголога. Повторная консультация через два с половиной – три месяца.

В лечении герпесвирусной инфекции легкого и среднетяжелого течения широко используются иммуномодулирующие препараты, интерфероны, индукторы интерферона, а также витаминотерапия. При тяжелых формах целесообразно внутривенное введение иммуноглобулина

Пациентка повторно явилась на прием через три месяца. Жалоб не предъявляла. На фоне проводимого лечения рецидивов ГВИ не отмечалось. Со слов больной, стрессовый фон на работе уменьшился, сон нормализовался (отменила Атаракс месяц назад).

Через два месяца после завершения курса супрессивной терапии жалобы отсутствовали. Рецидивов ГВИ не наблюдалось. 🍷

## Литература

1. Методические рекомендации № 41. Герпесвирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. М., 2007.
2. Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. М.: Практика, 2007. С. 908–914.
3. Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А. Применение циклоферона при генитальном герпесе. СПб.: Тактик-Студио, 2010.
4. Масюкова С.А., Владимировна Е.В., Покровская С.Б. Противовирусная терапия при генитальном герпесе // Русский медицинский журнал. 2000. № 15. С. 654.
5. Халдин А.А., Гилядов А.Д., Быханова О.Н., Исаева Д.Р. Воспроизведенные циклические синтетические нуклеозиды в этиотропной терапии рецидивов простого герпеса // Клиническая дерматология и венерология. 2014. Т. 12. № 2. С. 79–83.
6. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н., Щубелко Р.В. Рецидивирующая герпесвирусная инфекция: стратегия противовирусной терапии // Клиническая дерматология и венерология. 2015. Т. 14. № 3. С. 29–36.
7. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с генитальным герпесом. М., 2012.
8. Рэдклифф К. Европейские стандарты диагностики и лечения. Заболевания, передаваемые половым путем. 2006.
9. Patel R., Alderson S., Geretti A. et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010 // Int. J. STD AIDS. 2011. Vol. 22. № 1. P. 1–10.
10. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Сарсания Ж.Ш. и др. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых // Лечащий врач. 2006. № 9. С. 8–12.

## A Role of Suppressive Therapy during Frequently Relapsing Herpes

O.I. Sidorovich, Ye.F. Glushkova

*Institute of Immunology of the Russian Federal Medical and Biological Agency*

Contact person: Olga Igorevna Sidorovich, oi.sidorovich@nrcci.ru

*Here we present current approaches to administering therapy during acute manifestations of herpesviral infection as well as choice of medicines for preventing exacerbations.*

**Key words:** *herpes virus infection, causal treatment, suppressive therapy*