ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

А. Игнатовский, кандидат медицинских наук
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
E-mail: derm@list.ru

Обсуждаются современные возможности лабораторной диагностики и лечения герпес-вирусных инфекций. Трудности клинической диагностики поражений, вызванных вирусом простого герпеса, обусловлены в ряде случаев возникновением атипичных проявлений. Следует ограничивать применение в терапии иммуномодуляторов, предпочтительны этиотропные противовирусные препараты.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, этиотропные противовирусные препараты.

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов (ВПГ1, ВПГ2), относится к наиболее распространенным заболеваниям человека. Многочисленные публикации на эту тему не уменьшают актуальность проблемы. Совершенствование методов диагностики, а также необходимость обсуждения вопросов фармакотерапии герпес-вирусных инфекций (ГВИ) заставили нас вновь обратиться к этой теме.

Наиболее ответственным этапом ведения пациентов с ГВИ, вероятно, следует считать этап клинической диагностики, так как именно оценка клинических проявлений заболевания формирует представление врача о его характере и определяет план обследования, а следовательно, ошибки данного этапа имеют наиболее серьезные последствия.

При обследовании пациента с подозрением на герпетическую инфекцию врач ожидает увидеть типичные проявления в виде очага эритемы (1 или несколько), отека и микровезикуляции, забывая о возможности атипичных проявлений герпеса, когда характерны отсутствие микровезикул и наличие невезикулярных – как первичных, так и вторичных высыпных элементов. В отсутствие типичных проявлений специалист может не включить герпетическую инфекцию в круг дифференциальной диагностики, а следовательно, диагноз не будет поставлен своевременно. Например, наличие эрозивных участков расценивается как проявление кандидозной или бактериальной инфекции, иногда – артифициального или аллергического дерматита. При этом наиболее часто лабораторное обследование ориентировано на поиск условно-патогенных микроорганизмов бактериальной и (или) грибковой природы, представляющих собой резидентную флору. Кроме того, как у мужчин, так и у женщин очаги поражения могут локализоваться не только на гениталиях, но и в промежности или перианальной области, на ягодицах и бедрах. Очаги могут быть зудящими или чрезвычайно болезненными, особенно при типичном течении герпетического процесса.

Этим пациентам нередко назначают глюкокортикостероиды для наружного применения в комбинации с антибиотиками и антимикотиками. В результате очаги поражения увеличиваются, иногда эрозивные очаги трансформируются в язвенные, что обусловлено иммуносупрессивным, антипролиферативным и сосудосуживающим эффектом топических стероидов. Следует заметить, что у ряда пациентов с тяжелыми иммунодепрессивными состояниями (СПИД, онкогематологические заболевания, состояния в результате терапии системными иммуносупрессивными средствами и глюкокортикостероидами) изначально могут возникать и длительно существовать язвенные очаги как проявление герпетической инфекции. Разрешение язвенных проявлений у этих пациентов возможно только при проведении адекватной системной этиотропной противовирусной терапии.

Особенно актуальны ошибки на этапе диагностики у беременных. Избежать осложнений, вызванных герпетической инфекцией у беременных и (или) новорожденных, можно, если врач правильно обследует женщину еще на этапе планирования зачатия. При этом важно помнить, что опасность представляет не только первичный эпизод герпетической инфекции, но и так называемая непервичная герпетическая инфекция, роль которой у беременных практикующие врачи часто недооценивают. Непервичная инфекция наблюдается у пациентов, уже имеющих антитела к одному из типов ВПГ. Чаще встречается вариант непервичного генитального герпеса, когда человек, уже имеющий антитела к ВПГ1, впервые инфицируется ВПГ2.

Выбор методов лабораторной диагностики зависит от решаемых задач; при диагностике специалист или ограничивается только одним из прямых методов (полимеразная цепная реакция – ПЦР, реакция прямой иммунофлюоресценции, культуральное исследование), или проводит серологическую диагностику, или сочетает эти методы.

Прямые методы диагностики, среди которых благодаря их высокой чувствительности и специфичности лидируют методы амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР, ПЦР в реальном времени), применяются для подтверждения герпетической этиологии поражения как на коже, так и на слизистых. Доказана их высокая диагностическая ценность при манифестных формах герпетической инфекции, однако пока нет достаточного количества исследований, которые свидетельствовали бы в пользу применения этих методов для выявления вируса при бессимптомной инфекции.

Вместе с тем следует считать обязательным применение прямых методов диагностики при некоторых атипичных формах ГВИ, герпесе у беременных, подозрении на неэффективность терапии, дифференциальной диагностике клинических проявлений варицелло-зостерной инфекции и зостериформного течения ВПГ2.

Пока серологические методы диагностики герпетической инфекции являются вспомогательными, но приобретают все большее значение. Определяемые в настоящее время суммарные (ВПГ1 и ВПГ2) специфические иммуноглобулины G свидетельствуют лишь о давности процесса; то, каким именно типом вируса инфицирован пациент, не уточняется. Между тем специалисты имеют возможность определить антитела к гликопротеину G ВПГ1 и ВПГ2 методом иммунного блоттинга. Практическая его значимость заключается в том, что этот метод позволяет изучить серологический статус пациента и установить этиологическую роль конкретного типа вируса, что особенно важно у семейных пар при планировании беременности. Проведение такого исследования перед зачатием дает возможность определить группу риска развития как первичной, так и непервичной герпетической инфекции. Выбрав оптимальный метод диагностики, специалист может правильно поставить диагноз, а значит и выбрать адекватный подход к фармакотерапии.

Часто встречающееся в публикациях утверждение, что рецидив герпетической инфекции возникает на фоне снижения иммунной реактивности, приводит к тому, что внимание врача направлено лишь на средства иммунотерапии. Не умаляя роль такого подхода, следует обсудить некоторые стороны иммунотерапии ГВИ: применение интерферонов, специфических антител (пассивная специфическая иммунотерапия) и специфических вакцин (активная специфическая иммунотерапия).

Цель вакцинации против ВПГ-инфекции – предотвращение инфицирования, реактивации, рецидивов, трансмиссии, однако пока не получено ни одной эффективной профилактической вакцины. Трудности создания таких вакцин связаны со способностью ВПГ находиться в латентном состоянии вне системной вирусемии, поэтому даже успешная выработка специфических антител не предохраняет от последующего рецидива. Помимо всего прочего, для профилактики герпетической инфекции необходима стимуляция Т-клеточного иммунитета. Несмотря на сложности разработки противогерпетических вакцин, ведутся активные исследования в этом направлении.

Предложены субъединичные вакцины (гликопротеид + адъювант). Их введение стимулировало активное образование нейтрализующих антител, но отсутствовал клеточно-опосредованный иммунный ответ. Вакцина не предотвращала сероконверсию у серонегативных индивидуумов. Живые аттенуированные вакцины против ВПГ вызывали более выраженный иммунный ответ, но были недостаточно безвредными, так как не исключалась реверсия вирулентности. Вакцина оказывала иммунопротективное действие у животных, однако в 1-й фазе клинических испытаний определилась ее ограниченная иммуногенность. Альтернативой живой и субъединичной вакцинам явилась вакцина с дефектом в гликопротеине, которая делала невозможной репликацию ВПГ. Реакция на эту вакцину более выражена, она безопасна. Отмечена эффективность вакцины у животных, но во 2-й фазе клинических испытаний не выявлена клиническая эффективность. Принципиально новыми вакцинами являются вакцины на основе ДНК (используются бактериальные плазмиды, которые вырабатывают ВПГ-протеины). Эти вакцины повышают не только клеточно-опосредованный иммунитет, но и врожденный (натуральные киллеры, интерфероны). В настоящее время вакцины на основе ДНК доведены до этапа клинических испытаний.

Обсуждая роль иммуномодуляторов в терапии ГВИ, трудно не согласиться с мнением профессора Л. Хахалина (2000 г.), который подчеркивает, что, во-первых, для подавляющего большинства иммуномодуляторов не определены оптимальные время и продолжительность применения в разные фазы инфекционного процесса. Во-вторых, неспецифические функциональные сигналы иммунной системы, которые, возможно, вызывают некоторые иммуномодуляторы, по определению должны быть дозозависимыми (т.е., как многократно показано в лабораторных тестах, иммуномодулирующий эффект должен зависеть от количества и функционального состояния отзывающихся на сигнал клеток). В клинической же практике иммуномодуляторы применяются в универсальных дозах и без предварительного изучения количества и функционального резерва клеток-мишеней иммунной системы. Естественно, что при такой неопределенности мы не вправе ожидать выраженного клинико-лабораторного эффекта. Именно по этой причине в странах с развитой страховой медициной иммуномодулирующая терапия инфекционных процессов не получила развития, и врачи избегают использования подобных препаратов в клинической практике при всех инфекционных заболеваниях, в том числе при ГВИ.

И, наконец, в-третьих, если при необычно тяжелом или рецидивирующем течении ГВИ генетически ограничен иммунный ответ, это ограничение не может быть преодолено слабым неспецифичным стимулом. Многие специалисты полагают, что применяемые в современной клинической практике методы иммунотерапии не дают гарантированного клинико-лабораторного эффекта при профилактике и лечении герпес-вирусных заболеваний, небезопасны и плохо контролируются; помимо этого, концепция иммунодефицита, возникающего при герпетической инфекции, окончательно не сформирована [1, 2].

Правда, в отечественной литературе описаны случаи, когда у больных с тяжелыми или рецидивирующими инфекционными заболеваниями применение иммуномодулятора было эффективным. Рационально объяснить это можно только хорошо изученным с помощью лабораторных тестов *in vitro* и *in vivo* эффектом неспецифического усиления пролиферации активных клонов клеток-продуцентов интерферонов и интерлейкинов и одновременного мощного высвобождения этих медиаторов иммунного ответа, что приводит, как правило, к усилению реакций иммунного ответа. В таком случае, если прием иммуномодулятора случайно совпадает с фазой формирования гаплотипоспецифических антител или пролиферацией Т-киллеров, возможен клинический эффект. В отсутствие же подобного совпадения не происходит усиления необходимого специфического иммунного ответа. Следовательно, теоретически назначение иммуномодуляторов целесообразно в пролиферативную фазу противогерпетического иммунного ответа, т.е. не раньше 14-го дня при первичном и 7-го – при рецидивирующем герпетических процессах [1].

Наличие в распоряжении врача средств этиотропной терапии герпетической инфекции позволяет переместить иммуномодулирующие препараты как минимум на 2-е место.

Сегодня большинство отечественных и зарубежных специалистов отдают предпочтение ациклическим нуклеозидам как средствам противовирусной терапии. С момента их появления в арсенале специалистов вопрос лечения герпетической инфекции казался практически решенным. Теоретически идеальным подходом к химиотерапии при ГВИ выглядела прямая инактивация вирусной ДНК, но из-за неизбежного общего токсического, цитопатического и канцерогенного эффекта этот способ оказался неприемлемым для клиники, в связи с чем был разработан менее опасный метод инактивации вирусной ДНК – подавление активности вирусных ферментов, обеспечивающих жизнедеятельность ДНК. Так были созданы видарабин, цитарабин, рибавирин, фоскарнет и другие противовирусные цитостатики. Однако эти препараты тоже характеризуются выраженной токсичностью и вызывают мутации человеческой ДНК. Наиболее безопасными оказались синтетические аналоги нуклеозидов герпес-вирусной ДНК, которые избирательно фосфорилируются не клеткой, а вирусоспецифическим ферментом – тимидинкиназой. В процессе копирования вирусной ДНК эти псевдонуклеозиды встраиваются в дочерние вирусные ДНК, что приводит к генетическому дефекту или нежизнеспособности вирусной ДНК.

Таким образом, в терапию простого герпеса обязательно должны быть включены аналоги нуклеозидов – средства этиотропной терапии; при необходимости возможно назначение средств патогенетической терапии и симптоматического лечения.

Выбор этиотропного противогерпетического препарата должен базироваться на знании различий этих средств и понимании особенностей фармакотерапии ими. После открытия в 70-х годах прошлого века **ацикловира** он стал первым препаратом, который начали назначать при герпесе (R. Reichman и соавт., 1984). Препарат имеет низкую биодоступность (около 20%), из-за чего его приходится принимать 5 раз в день. Связанные с этим неудобства привели к поиску более подходящих препаратов (C. Crumpacker, 1996; J. Jensen и соавт., 2004), и в результате были синтезированы новые лекарственные средства с улучшенной биодоступностью и как следствие – с упрощенными режимами дозирования; так появились сначала валацикловир, а позднее – фамцикловир, в настоящее время единственной группой препаратов, которые утверждены для лечения инфекции, вызванной ВПГ, являются аналоги нуклеозидов: ацикловир (Zovirax®), валацикловир (Valtrex®) и фамцикловир (Famvir® – Whitley и соавт., 1998; Nadelman и Newcomer, 2000; Jungmann, 2006).

Валацикловир является пролекарством ацикловира. Его биодоступность при приеме в дозе 1000 мг – около 55%, он также является приемлемым выбором (M. Reitano и соавт. 1998; S. Tyring и соавт., 1998; P. Leone и соавт., 2002). По механизму действия валацикловир и ацикловир различаются только на 1-м этапе, когда в кишечнике и печени валацикловир при помощи фермента валацикловир-гидролазы освобождается от своей эфирной «надстройки», превращаясь в ацикловир, который далее включается в синтез дефектных ДНК новых поколений вирусов герпеса. Повышение биодоступности позволило улучшить характеристики препарата, однако действующим веществом валацикловира остался все тот же ацикловир.

Фамцикловир относится к группе пенцикловиров. Как и ацикловир (валацикловир), он является аналогом гуанина и по клинической эффективности близок к ацикловиру (валацикловиру). Однако фамцикловир отличается от ацикловира (валацикловира) большей тропностью к ферментам вирусов герпеса. Так, фамцикловир в 75–100 раз активнее, чем ацикловир (валацикловир), фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, что создает значительный перевес синтетического нуклеозида над естественным (M. Boyd и соавт., 1987; R. Vere Hodge и R. Perkins 1989; D. Earnshaw и соавт., 1992; M. Pue и соавт., 1994; C. Crumpacker, 1996). Фамцикловир, как и ацикловир (валацикловир), накапливается только в инфицированных клетках. Стабильность фосфорилированного пенцикловира превосходит стабильность фосфорилированного ацикловира в инфицированных клетках в 10 раз. В свою очередь, ацикловир (валацикловир) в 160 раз более, чем пенцикловир, тропен к вирусной ДНК-полимеразе. Химические структурные отличия пенцикловира (фамцикловира) от ацикловира (валацикловира) обеспечивают его более высокую биодоступность, а также клиническую эффективность в отношении штаммов, резистентных к ацикловиру (валацикловиру).

Обсуждая преимущества фамцикловира, следует отметить, что он воздействует на вирусы герпеса в меньших дозах, чем другие препараты аналогов нуклеозидов. Так, для лечения первичной герпетической инфекции фамцикловир назначают в дозе 250 мг 3 раза в сутки, тогда как ацикловир – в дозе 400 мг 3 раза в сутки. Следует отметить, что CDC с 2010 г. пересмотрела дозу валацикловира для лечения первичной генитальной герпетической инфекции, а в 2008 г. Американская медицинская ассоциация для лечения первичного лабиального герпеса увеличила ее до 1000 мг 2 раза в сутки [3]. Ряд других клинических рекомендаций, а также зарегистрированная в Российской Федерации инструкция по медицинскому применению валацикловира при первичной герпетической инфекции рекомендуют дозу 500 мг 2 раза в сутки.

При рецидиве ГВИ широко варьируют как препараты, так и длительность терапии. Следует отметить, что короткие курсы лечения (1- и 3-дневные) максимально эффективны, если препарат назначен в первые 48–72 ч. В остальных случаях предпочтительно более длительное применение препарата. Фамцикловир – единственный препарат, рекомендованный для 1-дневной терапии генитального герпеса в дозе 1000 мг 2 раза в 1-е сутки заболевания.

Отмечая высокую безопасность терапии аномальными нуклеозидами, необходимо подчеркнуть, что у отдельных категорий пациентов возможны серьезные побочные эффекты, обусловленные соматическим состоянием больных и высокими дозами препаратов (обычно их назначают при выраженном иммунодефиците). Так, в литературе описаны случаи развития почечной недостаточности вследствие обструктивной нефропатии, прогрессирующей до острого тубулярного некроза, при внутривенном введении ацикловира в высоких дозах (T. Htwe, S. Bergman, J. Koirala, 2008). У ВИЧ-инфицированных пациентов и онкологических больных, получающих множественную фармакотерапию, при применении валацикловира в высоких дозах возможно развитие тромботической микроангиопатии. Однако препараты аномальных нуклеозидов остаются основными средствами этиотропной терапии герпетической инфекции.

Вместе с тем при частых рецидивах следует рассмотреть возможность назначения на время обследования этиотропных препаратов в режиме длительной супрессивной терапии. Нередко приходится сталкиваться со скептическим отношением специалистов к различным вариантам супрессивной терапии. Однако несомненным ее преимуществом является возможность предупреждения очередного рецидива герпеса, а в ряде случаев – и тяжелых осложнений из-за реактивации вируса герпеса. Так, описан случай гибели практически здоровой женщины после проведения гистероскопии (пациентку обследовали по поводу бесплодия) вследствие молниеносного развития печеночной недостаточности, вызванной ВПГ [4]. Особенностью этого осложнения является отсутствие желтухи и типичных герпетических высыпаний на коже и слизистых, что затрудняет установление истинной причины развития тяжелого состояния больного и обусловливает позднее начало этиотропной терапии. Предупредить подобное развитие событий можно путем проведения эпизодической супрессивной терапии: препарат из группы аномальных нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) больной начинает принимать за 2 сут до инвазивной медицинской манипуляции; терапия длится 3–14 дней (в зависимости от объема вмешательства).

Одними из первых эту методику стали применять врачи-косметологи. Диагностика рецидива после агрессивных косметических процедур может быть затруднена тем, что реактивация вируса происходит на фоне изменения цвета, рельефа

кожи, мультифокальной травмы, естественного снижения иммунной реактивности кожи. Супрессивная терапия – эффективное средство профилактики как рецидива ГВИ, так и тяжелых осложнений при проведении инвазивных медицинских манипуляций.

Опыт показывает, что аномальные нуклеозиды представляют собой группу препаратов, эффективных как при лечении, так и при профилактике герпетической инфекции. Иммуномодуляторы не способны выступать в качестве альтернативы им. Частые рецидивы герпеса – повод к тщательному обследованию пациента и поиску триггерных факторов, а не к бесконечной смене иммуномодуляторов.

Литература

1. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные инфекции в амбулаторной практике // Consilium Medicum. – 2000; 2: 136–44.
2. Халдин А.А., Самгин М.А., Халдина М.В. Оптимизация тактики этиотропной терапии герпес-вирусных дерматозов и их осложнений // Клин. дерматология и венерология. – 2005; 2: 38–41.
3. Christina C., Kelly G. Treatment of herpes simplex // Arch. Intern. Med. – 2008; 168 (11): 1137–44.
4. Price T., Harris J. Fulminant hepatic failure due to herpes simplex after hysteroscopy. Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Greenville Hospital System, Greenville, South Carolina 29605, USA // Obstet. Gynecol. – 2001; 98 (2): 954–6.

HERPETIC INFECTION: DIAGNOSIS, TREATMENT

***A. Ignatovsky**, Candidate of Medical Sciences*
Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

The paper discusses the current capacities of laboratory diagnosis and treatment of herpesvirus infection. Difficulties in the clinical diagnosis of lesions caused by herpes simplex virus are due to a number of atypical manifestations. The use of immunomodulators in their therapy should be limited; the drugs of choice are etiotropic antiviral agents.

Key words: herpes simplex virus, etiotropic antiviral agents.

СОЧЕТАННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВЕРТЕБРОГЕННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Э. Соловьева, доктор медицинских наук, профессор,
А. Иваноков доктор медицинских наук, профессор,
А. Маневский, доктор медицинских наук, профессор
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: ellasolovieva@yandex.ru

При хронических скелетно-мышечных болевых синдромах вследствие высокого аналгезирующего эффекта сочетанной терапии нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) – Месиполом (мелоксикам) с центральным миорелаксантом Баклосаном (баклофен) удается быстрее достичь выраженного обезболивания, сократить длительность медикаментозной терапии, а также уменьшить риск развития НПВП-ассоциированных побочных эффектов.

Ключевые слова: боль, скелетно-мышечный синдром, НПВП, миорелаксанты.

После острой респираторно-вирусной инфекции жалоба на боль в спине является 2-й по частоте причиной обращений к врачу амбулаторной практики [1] вследствие чрезвычайной ее распространенности во всех возрастных группах, у представителей самых разных профессий.

С клинической точки зрения, для выбора терапии при болевом синдроме в спине первичными являются установление источника болевой импульсации и проведение дифференциального диагноза с заболеваниями внутренних органов, онкологическим, травматическим, инфекционным и другими процессами. Успешность диагностики зависит от прицельного рассмотрения анамнестических данных, жалоб, подробного осмотра с использованием соответствующих диагностических приемов, параклинических методов исследования.

Дегенеративно-дистрофическая перестройка структур позвоночника, чаще всего обусловливающая болевой синдром в спине, длительное время протекает бессимптомно. Тем не менее, обнаружение таких изменений на спондилограммах, особенно у лиц молодого и среднего возраста, не является безусловным доказательством вертеброгенной причины боли в спине и не должно определять лечебную тактику. Более того, вертеброгенная болевая импульсация может быть обусловлена другими заболеваниями позвоночника, не связанными с его дегенеративным поражением [2].

При вертеброгенном дегенеративно-дистрофическом заболевании источник болевой импульсации может исходить как из позвоночника, так и из других структур: суставов, связок, мышц, периферических нервов, нервных корешков, чувствительных и вегетативных ганглиев, спинного мозга. Главными патогенетическими факторами при этом являются: компрессионные механизмы и реф-