

## ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Л. В. Крамарь, А. А. Арова, О. А. Карпухина

Кафедра детских инфекционных болезней ВолГМУ

Неуклонный рост числа герпетических заболеваний, высокие перинатальные потери и рождение детей с тяжелыми поражениями мозга, паренхиматозных органов и легких обуславливают необходимость всестороннего изучения герпетической инфекции и разработку эффективных методов профилактики и лечения разнообразных форм данной патологии.

*Herpes* на греческом языке означает ползучий. Герпесвирусная инфекция — одна из наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека. Герпес-вирусы могут циркулировать в организме с нормальной иммунной системой бессимптомно, но у людей с иммуносупрессией вызывают тяжелые заболевания, часто со смертельным исходом. По данным ВОЗ, герпетическая инфекция составляет около 35 % среди всех заболеваний вирусной этиологии, а смертность от диссеминированных форм болезни — 16 %, занимая второе место после гриппа. На сегодняшний день известно более 80 представителей семейства *Herpesviridae*, из которых 8 антигенных серотипов патогенны для человека (табл. 1).

Все 8 типов представлены ДНК-содержащими вирусами с единой морфологией, не дифференцируемой при электронной микроскопии.

Вирусы герпеса поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, способны длительно персистировать в организме, формируя нестерильный иммунитет и иммунодефицитные состояния. Вируснейтрализующие антитела хотя и препятствуют распространению инфекционного процесса, но не предупреждают возникновения рецидивов.

Иммунопатогенез герпесвирусных инфекций взаимосвязан с клиникой и эпидемиологией. Герпес может протекать в виде острого заболевания с коротким инкубационным периодом и последующим развитием характерных симптомов, либо в бессимптомной интапаратной форме. Второй тип взаимодействия обусловлен длительной персистенцией вируса в организме и проявляется тремя основными формами инфекции:

1) *латентной*, при которой нарушается полный цикл репродукции вируса и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур;

Таблица 1

Герпес-вирусы и вызываемые ими заболевания

Типы вирусов герпеса	Основные заболевания, ассоциированные с данным типом
ВПГ-1 вирус простого герпеса типа 1	Поражение кожи, слизистой оболочки ротовой полости, офтальмогерпес, энцефалиты, пневмониты, генитальный герпес
ВПГ-2 вирус простого герпеса типа 2	Генитальный герпес, неонатальный герпес
VHZ вирус ветряной оспы— опоясывающего лишая	Ветряная оспа, опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия; язвенно-некротическая форма опоясывающего герпеса — СПИД-индикаторный признак заболевания
ЦМВ, CMV цитомегаловирус	Врожденные поражения ЦНС, ретинопатии, пневмония, гастроинтестинальные расстройства, гепатиты сиалоадениты
ВЭБ, VEB вирус Эпштейна-Барр	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, волосатоклеточная лейкоплакия
ВГЧ-6А, ВГЧ-6В	Лимфотропные вирусы, вызывающие внезапные инфекционные экзантемы у новорожденных и детей
ВГЧ-7	Вирус, выделенный от больных с синдромом хронической усталости
ВГЧ-8	Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, лимфопролиферативные заболевания: лимфома первичного экссудата, многоочаговое заболевание Кастрлемана

2) *хронической* с манифестацией симптомов в течение длительного времени;

3) *медленной вирусной инфекции* с большим, длящимся месяцы и годы инкубационным периодом, прогрессивным течением с развитием тяжелых клинических симптомов и смерти больного.

Паравертебральные сенсорные ганглии становятся тем местом, в котором вирусы простого герпеса находятся в латентном состоянии в виде *L-PREP*-частиц. Вирус циклически мигрирует между ганглием и поверхностью кожи. Во время реинфекции в ганглиях могут появляться новые фокусы латентной инфекции.

Длительная персистенция вирусов приводит к необратимости клеточных и тканевых процессов в органах и системах с последующим апоптозом. Так, по последним данным литературы, реактивация вирусов в ганглиях тройничного нерва и антигенемия коррелируют с повышением уровня цитокинов, в том числе ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , что является еще одним доказательством вовлеченности систем интерфероногенеза и цитокинового каскада в патогенез герпетических инфекций.

### ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

1. В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике герпетической инфекции является выделение вируса и его типирование. Чувствительность — 80–100%, специфичность — 100%.

2. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод быстрой диагностики, чувствительность и специфичность — 95–100%.

3. Серологические методы диагностики — ИФА. Большинство доступных коммерческих серологических тестов не точно различают антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 из-за большого количества перекрестных реакций. Данная диагностика представляет интерес при неонатальном герпесе,

где необходимо зарегистрировать возрастание IgG в двух последовательных исследованиях при наличии IgM, и при выявлении первичной герпетической инфекции у матери, для которой характерно отсутствие антител в острую фазу заболевания.

4. Раздельное определение антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 основано на наличии на поверхности ВПГ-2 типоспецифического гликопротеина G-2, что используется в ИФА для обнаружения ВПГ-2-специфических IgG и IgM. Чувствительность метода — 95–99%, специфичность — 100%.

5. Для точной диагностики кроме антител и антигенов необходимо исследовать иммунный статус. Наличие интерферона в сыворотке крови более 2 ЕД говорит об острой инфекции.

### ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Лечение больных герпетической инфекцией представляет большие трудности, так как ни один из известных противовирусных препаратов не позволяет полностью элиминировать вирус из организма. Длительный хронический процесс приводит к негативной иммунной перестройке организма: развитию вторичной иммунной недостаточности, угнетению реакций клеточного иммунитета, подавлению факторов неспецифической защиты организма, выражающейся в снижении  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов, гипоглобулинемии, сенсибилизации к антигенам вируса.

Учитывая этиологию, патогенез и клиническую симптоматику для терапии герпетических заболеваний были предложены многочисленные препараты этиотропного и иммунокорригирующего действия, которые по механизму действия целесообразно разделить на 3 большие группы (табл. 2).

Таблица 2

### Лекарственные средства, применяемые для лечения герпетических инфекций

Класс соединений	Препараты
Химиопрепараты	Ацикловир, алексин, бонафтон, ара-А, нельфиновир, алпизарин, эпервудин, видарабин, виразол, виролекс, виру-мерц-серил, ганцикловир, гевизош, госсипол, медовир, изопринозин, керецид, оксолин, эпиген-интим, офтан-ИДУ, пандавир, рибавирин, рибамидил, риодоксол, теброфен, триаптен, трифлюридин, флакозидфлореналь, хелепин-Д, цикловир, цитозар, цитарабин, ФУК
Интерфероны и их индукторы	Берофор, бета-интерферон, бетаферон, интерлок, интерферон-бета, интерферон $\alpha$ -2b, ларифан, мегосин, полудан, реаферон, ЧЛИ, полигуацил, реальдирон, роферон-А, ферон, фрон, циклоферон, эгиферон, кагелсел, реаферон-ЕС-липид, рогасин, саврац, гиаферон
Иммуномодуляторы	Вируксан, витамедин, газолidon, изопринозин, ликопид, метизопринол, продигиозан, Т-активин, фоспренил

В настоящее время антигерпетические средства составляют около 80 % существующих противовирусных препаратов, что является лишним доказательством актуальности проблемы. Возникает вопрос: почему при таком изобилии и разнообразии лекарственных средств герпетические заболевания остаются плохо контролируемые?

Основными причинами этого считаются:

- 1) разнообразие клинических поражений;
- 2) отсутствие радикальных способов терапии, недоступность полной эрадикации вируса из организма;
- 3) вариабельность чувствительности больных к используемым препаратам;
- 4) возможность развития резистентности вируса к лекарственным средствам;
- 5) необходимость использования комбинированной терапии;
- 6) выработка герпес-вирусами в процессе эволюции механизмов, способствующих их собственному выживанию путем модификации эффективности иммунного ответа хозяина, и молекулярная мимикрия, т. е. наличие общих антигенов с тканями хозяина.

Кроме того, в последние годы отмечается резкое увеличение смешанных вирусных микстинфекций, при которых возможно развитие как аддитивного эффекта, т. е. феномена взаимостимуляции, так и угнетение одним агентом размножения другого - интерференция.

Успех лечения зависит от правильного выбора противовирусного препарата, его дозы и длительности терапии, использования комбинации веществ с различными механизмами действия.

В последние годы выявлена большая группа соединений, в основе противовирусного действия которых лежит способность утилизировать вирусспецифические ферменты. В зависимости от механизма противовирусного действия они подразделяются на следующие группы:

- 1) аномальные нуклеотиды, которые превращаются в активные нуклеотиды при помощи вирусспецифической тимидинкиназы;
- 2) соединения, преимущественно ингибирующие активность вирусной ДНК-полимеразы и синтез вирусных ДНК;
- 3) специфические ингибиторы хеликаз и праймаз.

Активный поиск противогерпетических препаратов привел к созданию группы аномальных нуклеозидов — ацикловира и его семейства: Валацикловира, Ганцикловира, Пенцикловира, Фамцикловира. Для ингибирования вирусной ДНК-полимеразы монофосфат ациклического нуклеозида должен быть фосфорилирован до трифосфата, причем 1-е фосфорилирование осуществляется вирусным ферментом тимидинкиназой, 2-е — клеточными киназами.

Наиболее широко используемый в клинической практике ацикловир является относительно плохим субстратом для всех вирусных тимидинкиназ, однако его трифосфатная форма — лучший ингибитор каждого фермента ДНК-полимеразы.

Формы выпуска ацикловира:

1. Флаконы по 250 мг препарата в виде натриевой соли.
2. Таблетки и капсулы по 200 мг, 400 мг и 800 мг препарата.
3. Суспензия, содержащая в 5 мл 200 мг препарата.

4. 5%-я мазь-крем с содержанием в 1 г 50 мг препарата.

5. 3%-я глазная мазь, содержащая в 1 г 30 мг препарата.

Новорожденным детям при генерализованной герпетической инфекции ацикловир вводится в дозе 10—15 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 10—14 дней.

Детям в возрасте от 3 месяцев препарат назначается из расчета 250—500 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 8 часов, или 10—15 мг/кг 3 раза в сутки.

Взрослым и подросткам старше 12 лет обычная дозировка составляет 5 мг/кг массы тела каждые 8 часов. При герпетических энцефалитах она может быть увеличена до 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов.

При внутривенном назначении ацикловира вводится капельно медленно, в течение не менее 1 ч. Более быстрое введение препарата может привести к развитию дисфункции почек. При внутривенном применении ацикловира возможны тошнота, рвота, головная боль, кожные аллергические высыпания, повышение активности печеночных ферментов. Кроме того, попадание ацикловира в подкожную клетчатку может вызвать местную воспалительную реакцию.

За последнее время увеличилось число сообщений об устойчивости ВПГ к ацикловиру. Обсуждаются 3 возможных механизма такой резистентности:

1. Отсутствие индукции вирусом специфической тимидинкиназы.
2. Тимидинкиназа продуцируется, однако этот фермент у нечувствительных штаммов генетически изменен и не может фосфорилировать ацикловир.
3. Мутация в гене ДНК-полимеразы со снижением чувствительности к тормозящему действию ацикловира трифосфата.

В этих случаях следует использовать другие антигерпетические, не требующие активации этими ферментами.

#### ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

1. Ослабление выраженности или уменьшение продолжительности таких симптомов, как зуд, боль, лихорадка и лимфоаденопатия.
2. Сокращение срока полного заживления поражений.
3. Уменьшение продолжительности и выраженности выделения вируса.
4. Уменьшение частоты и тяжести рецидивов.
5. Предотвращение рецидивов.

В настоящее время препаратами выбора для системной терапии герпетической инфекции, вызванной ВПГ 1-го и 2-го типов, являются *Ацикловир*, *Валацикловир*, *Пенцикловир* и *Фамцикловир*. Только они являются средствами с доказанной клинической эффективностью. При их использовании в продромальном периоде или сразу после первичных проявлений выраженность и длительность обострения уменьшается.

Препараты для наружного применения назначают для уменьшения местных симптомов. Местное лечение очагов поражения мазевыми формами специфических препаратов возможно лишь при *herpes labialis et genitals*, при герпетическом кератите в сочетании с системным введением.

### ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

Первичное инфицирование вирусами простого герпеса обычно протекает в виде *гингивостоматита* и *фарингита*, а рецидивы заболевания, как правило, в виде *herpes labialis et nasalis*.

Лечение первичного эпизода проводится одним из противовирусных препаратов для приема внутрь:

- 1) ацикловир 0,2 г 5 раз в сутки в течение 5 дней;
- 2) ацикловир 0,4 г каждые 8 ч в течение 5 дней.

При наличии вторичной бактериальной инфекции элементы обрабатываются антисептиками, при выраженных признаках активации бактериальной флоры — назначается системная антибактериальная терапия.

Альтернативная схема для подростков старше 16 лет и взрослых:

- 1) валацикловир 0,5 г каждые 12 ч в течение 5 дней или
- 2) фамцикловир внутрь 0,25 г каждые 8 ч в течение 5 дней.

Длительность лечения первичного эпизода можно продолжать до 10 и более дней, если не произошло заживление элементов.

При ограниченных очагах и редких рецидивах *herpes labialis* можно ограничиться только местным лечением, которое проводится 5%-м кремом ацикловира или 2%-м кремом пенцикловира.

Эффективность терапии зависит от сроков ее начала. Лечение следует начинать при появлении первых признаков наступающего рецидива в виде легкого зуда, парестезий, покраснения или в течение первых суток после появления пузырьковых высыпаний. Крем наносят на очаги поражения 5—6 раз в сутки в течение 5—10 дней.

В случаях обширных поражений и частых рецидивов местное лечение можно сочетать с системным. При этом используется один из нижеприведенных режимов терапии внутрь, которые обладают равной эффективностью:

- 1) ацикловир 0,4 г каждые 8 ч;
  - 2) ацикловир 0,2 г 5 раз в сутки;
  - 3) ацикловир 0,8 г каждые 12 ч;
  - 4) валацикловир 0,5 г каждые 12 ч;
  - 5) фамцикловир 0,125 г каждые 12 ч.
- Курс лечения 5 дней.

### ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Генитальный герпес в 90 % случаев вызывается ВПГ-2, однако в 10 % его причиной может быть ВПГ-1. При герпетической инфекции 2 типа число рецидивов достоверно выше, чем при ВПГ-1, поэтому идентификация типов вируса имеет определенное значение для прогнозирования течения заболевания.

Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания. Системная противовирусная химиотерапия позволяет добиться исчезновения клинических проявлений первичного эпизода или рецидива инфекции, а также предупредить их появление при условии начала лечения в продромальном периоде или в течение первых суток после появления клинических признаков герпеса. Однако и она не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту, тяжесть и риск развития рецидивов в последующем.

Особенностью противовирусной терапии этой формы является строгое соблюдение режима дозирования препаратов. Задержка приема очередной дозы может вызвать явление так называемого «прорыва» — возобновления репликации вируса вследствие падения эффективной концентрации противовирусного препарата в крови.

Существуют следующие подходы к системной противовирусной терапии генитального герпеса:

- 1) лечение первичного эпизода инфекции;
- 2) эпизодическая противовирусная терапия — лечение каждого очередного рецидива;
- 3) профилактическая супрессивная терапия, когда пациент получает непрерывное лечение на протяжении определенного времени для предупреждения репликации вируса и развития рецидива.

### Первичный эпизод генитального герпеса

Препараты выбора:

- 1) ацикловир внутрь 0,2 г 5 раз в сутки;
  - 2) валацикловир внутрь 0,5 г каждые 12 ч;
  - 3) фамцикловир внутрь 0,25 г каждые 8 ч.
- Длительность терапии 5 дней.

Лечение первичного эпизода можно продолжать до 10 и более дней, если не произошло заживление элементов.

### Рецидивирующий генитальный герпес

#### А. Эпизодическая терапия

Препараты выбора:

- 1) ацикловир внутрь 0,2 г 5 раз в сутки;
  - 2) ацикловир внутрь 0,4 г каждые 8 ч;
  - 3) ацикловир внутрь 0,8 г каждые 12 ч;
  - 4) валацикловир внутрь 0,5 г каждые 12 ч;
  - 5) фамцикловир внутрь 0,125 г каждые 12 ч.
- Длительность терапии 5 дней.

#### Б. Превентивная терапия

Профилактическая или превентивная, супрессивная терапия показана при частоте обострений 6 и более эпизодов в год. Вопрос о ее назначении с профилактической целью должен решаться индивидуально с учетом доступности, потенциальной комплаентности и стоимости. Профилактический прием противовирусных препаратов позволяет уменьшить число рецидивов на 75 % и более, облегчает их клиническое течение и улучшает психосексуальное самочувствие больных.

Препарат выбора — валацикловир внутрь 0,5 г каждые 24 ч.

При рецидивировании до 10 раз в год и чаще возможна интенсификация супрессивной терапии: валацикловир 0,5 г каждые 12 часов.

Существующий опыт применения супрессивной терапии показал ее высокую эффективность и безопасность. Длительность курса составляет от 3—6 месяцев до 1 года, после чего делают перерыв для оценки естественного течения заболевания.

Местное лечение генитального герпеса наружными формами противовирусных препаратов мало эффективно. При присоединении вторичной бактериальной инфекции, пораженные участки обрабатываются антисептиками.

### ВПГ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Генитальный герпес является причиной самопроизвольных прерываний беременности в связи с возможным внутриутробным инфицированием

плода. Герпесвирусы по своей тератогенной значимости, занимают второе место после вируса краснухи.

Специфические антитела к ВПГ-2 выявляются в среднем у 20—30 % беременных женщин. До 70 % детей с неонатальным герпесом рождаются от матерей, не имеющих выраженной клиники, т. к. первичная инфекция в 65 % случаев протекает бессимптомно.

Если мать переносит первичную инфекцию, то инфицирование плода возможно в 50 % случаев. В случае вторичного эпизода или рецидива этот показатель составляет 6—8 %. При невынашивании беременности герпес-инфекция обнаруживается в 4—8 раз чаще, при этом максимальные показатели инфицированности регистрируются у женщин с угрожающим выкидышем и самопроизвольным абортom.

Максимальный риск инфицирования новорожденных характерен для женщин, инфицированных на поздних сроках беременности. Другими факторами риска можно считать:

- 1) первый эпизод инфекции во время беременности;
- 2) выделение ВПГ из цервикального канала;
- 3) наличие клиники герпетической инфекции во время родов;
- 4) инвазивные процедуры мониторинга, проводимые во время родов;
- 5) родоразрешение ранее 38 недель и возраст матери моложе 21 года.

Частота врожденной инфекции, вызванной ВПГ, составляет 50 на 100 000 живых новорожденных, матери которых не имеют антител к ВПГ. У женщин, имеющих антитела только к ВПГ-1, этот показатель снижается до 26 %, а антитела к ВПГ-2 — до 22 %.

Отмечено, что наличие в анамнезе беременной указаний на перенесенную инфекцию, вызванную ВПГ-2, значительно снижает риск передачи ВПГ-2 ребёнку и практически исключает передачу ВПГ-1. Это объясняется действием трансплацентарных антител на оба типа вируса, а также защитным действием ВПГ-2 в отношении развития у беременной генитальной формы ВПГ-1.

Фактором снижения инфицирования новорожденных является способ ведения родов. Было отмечено, что родоразрешение путём кесарева сечения снижает риск передачи вируса от инфицированной матери ребёнку с 7,7 % до 1,2 %. Так, более редкое выявление ВПГ у детей, родившихся у женщин с генитальными проявлениями инфекции, связано с обязательным выполнением в этом случае родоразрешения путём кесарева сечения.

#### Лечение рецидивирующего простого герпеса во время беременности

До настоящего времени остается спорной проблема оптимального лечения беременных женщин, имеющих в анамнезе генитальный герпес. Имеются сведения о том, что оральное применение ацикловира в дозе 200 мг 4 раза в день на последней неделе беременности женщинами, имеющими в анамнезе рецидивирующий генитальный герпес, достоверно снижает риск заражения новорожденных. В связи с этим вопрос о назначении ацикловира на поздних сроках беременности находится в стадии рассмотрения, однако разрешения на его применение у данной категории пациентов пока нет.

В лечении женщин с частыми рецидивами, если они планируют иметь потомство, должна быть использована комбинированная противовирусная и иммуноориентированная терапия, купирующая на длительный срок рецидивы и исключая бессимптомное вирусное выделение.

Лечение проводится в период, предшествующий наступлению беременности. При отсутствии четкого купирующего эффекта от комбинированной противовирусной и иммунокорректирующей терапии необходимо использовать вакцинотерапию. Если и она не обеспечивает безрецидивного течения, то необходимо поставить вопрос о назначении курса ацикловира в последнюю неделю беременности.

#### ДИССЕМИНИРОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ – ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ У ДЕТЕЙ

Развитие заболевания в 30 % случаев возможно при первичном заражении ВПГ, либо в связи с активацией латентной герпетической инфекции — 70 %. Проникновение ВПГ в мозг происходит гематогенным путем в период вирусемии, хотя возможно его ретроаксональное распространение из ганглиев тройничного, обонятельного, языкоглоточного и блуждающего нервов.

В лечении герпетических энцефалитов основная роль принадлежит противогерпетическим препаратам с доказанной клинической эффективностью.

Ацикловир применяется в виде капельных инфузий из расчета 10—15 мг/кг или 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 8 часов, курс — не менее 10—14 дней. Предварительно ацикловир разводится в 100—200 мл изотонического раствора натрия хлорида, скорость введения — 20—30 капель в минуту, длительность процедуры — не менее часа. Необходим ежедневный контроль клиренса креатинина и мочевины крови.

При ухудшении состояния и нарастании неврологической симптоматики введение препарата продолжают еще 7—10 суток.

При энтеральном использовании ацикловира следует учитывать, что из желудочно-кишечного тракта он всасывается лишь на 30 %, поэтому суточные дозировки следует увеличить до максимальных.

Для повышения эффективности лечения противовирусными нуклеозидами предлагаются различные варианты комбинированной терапии:

1. Ацикловир + поливалентный иммуноглобулин;
2. Ацикловир + поливалентный иммуноглобулин + дексаметазон;
3. Ацикловир + препараты интерферона.

Схемы комбинированной терапии приведены ниже:

1. Иммуноглобулин для внутривенного введения — Пентаглобин, Сандоглобин, Иммуновенин вводится по 5 мл/кг в течение 3 дней подряд либо через день. При необходимости курс повторяют через неделю.

2. Доза дексаметазона составляет от 4 до 16 мг в сутки в зависимости от возраста и тяжести состояния, выраженности судорожного синдрома.

3. Интерферон назначают из расчета 50 тыс. МЕ на кг/сутки, курс — не менее 5 дней.

4. Виферон в свечах 2 раза в день в течение 10 дней.

Кроме противовирусной терапии все больные должны получать препараты, защищающие мозг от гипоксии, дегидратационную терапию, иммунокорректирующие и симптоматические средства.

### ЛЕЧЕНИЕ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА У ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

При назначении терапии инфекционным больным, имеющим признаки выраженного иммунодефицита, следует руководствоваться четырьмя принципами:

1. В этиотропной терапии необходимо использовать только те средства, к которым в данном регионе высокочувствительно абсолютное большинство штаммов возбудителя, вызвавшего заболевание.

2. Доза этиотропного препарата должна соответствовать максимально рекомендуемой при соответствующей патологии, превосходя ту дозу, которая использовалась бы для лечения сходной формы заболевания у больного без выраженного иммунодефицита.

3. В процессе лечения следует исключить или хотя бы уменьшить воздействие патологических факторов, приведших к развитию иммунодефицита.

4. Необходимо обязательно использовать иммунозаместительную и/или иммунокорректирующую терапию.

Иммунодефицит, вызванный ВИЧ или иммуносупрессивной терапией, повышает риск реактивации возбудителей различных латентных инфекций, включая ВПГ. Рецидивы простого герпеса у них возникают чаще, имеют более продолжительное и тяжелое течение. В этих случаях длительное вирусосупрессивное лечение ацикловиром следует начинать немедленно, однако необходимо помнить о возможности развития у таких больных устойчивости вируса к данному препарату.

### ЛЕЧЕНИЕ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА, ВЫЗВАННОГО АЦИКЛОВИРОУСТОЙЧИВЫМИ ШТАММАМИ

За последнее 10-летие увеличилось число сообщений об устойчивости ВПГ к ацикловиру, которая часто сочетается с иммуносупрессией, особенно при ВИЧ-инфекции. Клинически это может выражаться в длительном прогрессирующем течении изъязвлений с последующей деформацией тканей, которая может сопровождаться ощущением дискомфорта. Большинство штаммов ВПГ, выделенных у таких больных, дефицитны по вирусной тимидинкиназе, поэтому для лечения ВИЧ-инфицированных больных с ацикловироустойчивой герпетической инфекцией нужно использовать противовирусные препараты, не требующие активации этим ферментом.

Многообещающие результаты получены при исследовании действия *Фоскарнета*. Хотя фоскарнет обладает серьезными побочными эффектами, вызывая нарушение функции почек, метаболизма кальция и генитальные изъязвления, считается, что его следует предпочесть при ацикловироустойчивой герпетической инфекции. Изучается эффективность использования в этих случаях новых противовирусных препаратов — *Узевира*, *Лобукавира*, *Бривудина*, *Адефовира* и *Цидофовира*.

Противовирусную терапию герпетической инфекции следует проводить на фоне использования препаратов, активирующих собственную систему выработки интерферона и иммуномодуляторов. При вторичной бактериальной инфекции в дополнение к специфическим препаратам целесообразно местное применение антисептиков, что способствует более быстрой эпителизации эрозивно-язвенных поражений.

При невозможности указанными способами продлить межрецидивный период более чем на 2 месяца назначается вакцинотерапия.

Задачами *диспансерного наблюдения* за больным с рецидивирующим простым герпесом является установление причин иммунодефицита, раннее выявление и предупреждение осложнений и последствий.

Следует учитывать, что различные острые и хронические, в т. ч. очаговые инфекции, такие как кариес, хронический холецистит, аднексит, цистит и многие другие, могут способствовать рецидивированию. Необходимо направить усилия для выявления и санации очага инфекции. Имеют значение профессиональные вредности, режим труда и отдыха, питание, эндокринные заболевания, стрессовые ситуации.

Внезапное увеличение частоты рецидивов, распространение и миграция очагов поражения иногда возникают раньше, чем клинические симптомы развивающейся злокачественной опухоли любой локализации. Таких пациентов, особенно если нет других причин для иммунодефицита, следует тщательно обследовать.

Женщины, страдающие рецидивирующим генитальным герпесом, должны обследоваться у гинеколога с использованием кольпоскопии для ранней диагностики рака шейки матки.

Несмотря на многочисленные и длительные исследования, до сих пор не получено эффективной профилактической вакцины против герпесвирусов, за исключением вируса *varicella-zoster-VHZ* (ветряной оспы). Локальный характер поражения и латентное течение инфекции без вирусемии приводят к тому, что даже успешная выработка антител не предотвращает очередного рецидива.

Особое место среди препаратов противовирусной терапии занимает герпетическая вакцина, используемая для активации клеточного иммунитета и его коррекции в фазе ремиссии — «*ВИТАГЕРПАВАК*».

Вакцинация преследует 2 цели: предупреждение первичной инфекции и возникновения состояния латентности, а также предупреждение или более легкое течение заболевания.

Анализ результатов использования предложенных препаратов показывает, что к наиболее эффективным относятся те из них, которые обладают этиотропным и иммунокорректирующим действием. Максимальный клинический эффект может быть получен только при рациональном сочетании лекарственных средств с различным механизмом действия. Кроме того, такая комбинация снижает или предотвращает вероятность появления резистентных мутантов вирусов герпеса.

Литература

1. *Еришов Ф. В., Киселев О. И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. — 356 с.
2. *Еришов Ф. И.* Антивирусные препараты // Справочник, 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 311 с.
3. *Иванов О. Л., Халдина М. В.* Диагностика и дифференциальный подход к терапии экссудативной эритемы, вызванной вирусом простого герпеса // Кремлевская медицина. — 2004. — № 2. — С. 8—11.
4. *Иванова В. В., Железникова Г. Ф., Александрова Н. В.* Тактика иммунокорректирующей терапии инфекционного мононуклеоза у детей: Учебное пособие. — СПб., 2005. — 43 с.
5. *Исаков В. А., Сельков С. А., Моштова Л. К.* Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. — СПб.; М.: ООО «Тактик-Студио», 2005. — 167 с.
6. *Каражас Н. В., Малышев Н. А.* Герпесвирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Методические рекомендации. — М., 2007. — 45 с.
7. *Каражас Н. В., Рыбалкин Т. Н., Ермакова Т. М.* Иммунологическое и вирусологическое обследование беременных на цитомегаловирусную инфекцию // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2005. — № 10. — С. 15—19.
8. *Подзолкова Н. М., Созаева Л. Г., Осадчев В. Б.* Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии: Учебно-методическое пособие. — М., 2009. — 18 с.
9. *Халдина М. В., Иванов О. Л., Халдин А. А.* Опыт применения виферона в профилактике герпесассоциированной многоформной экссудативной эритемы // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2005. — № 5. — С. 51—53.
10. *Харламова Ф. С. и др.* Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. — 2006. — Т. 5. — № 3. — С. 3—10.

