

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Е. А. Беликова, Г. Ф. Иванова

**Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией,
тропической медициной ВолгГМУ**

Герпетическая инфекция (ГИ) широко распространена во всем мире. Во многих странах данной проблеме посвящены множество исследований, направленных как на изучение свойств и структуры вирусов, так и на поиск достоверных методов диагностики и эффективных средств лечения.

В нашей стране на данную проблему стали обращать внимание последние два десятилетия. Герпетическая инфекция изучалась офтальмологами, гинекологами, урологами, дерматологами и инфекционистами, тогда как у врачей общей практики нет целостного представления о ГИ.

Семейство герпесвирусов (ГВ) – это многочисленная группа вирусов, включающая 3 подсемейства. Наша работа посвящена изучению особенностей подсемейства альфа-герпесвирусов и, в частности, вируса простого герпеса.

Все герпесвирусы имеют общие морфологические и физико-химические свойства и отличаются между собой группоспецифическими и типоспецифическими антигенами, способностью вовлекать в патологический процесс определенные клетки, а также продолжительностью пребывания в них. Подсемейство альфа-герпесвирусов характеризуется выраженным цитопатогенным действием при размножении вируса в эпителиальных клетках, с последующей пожизненной персистенции в сенсорных ганглиях без репликации и разрушения их. Особенностью этого подсемейства является короткое время пребывания в пораженных клетках с образованием в них очагов некрозов и везикул [2].

Вирусы простого герпеса (ВПГ) инактивируются при температуре 50–52 °С в течение 30 минут и в течение 20 часов при температуре 37,5 °С. ВПГ чувствительны к УФ-лучам, спирту, эфиру, детергентам, протеолитическим ферментам, желчи, устойчивы к высушиванию, ультразвуку и низким

температурам. Температура –70 °С не только не уничтожает ВПГ, а и способствует его сохранению в течение десятилетий [4, 6].

Следует отметить, что ВПГ может длительно выживать в слюне и на предметах содержащих слюну и сохраняться на них до трех часов, данное свойство является основным в механизме заражения. Возбудитель со слюной прямым или непрямым контактным путем попадает на слизистые оболочки губ, ротовую полость, конъюнктиву, гениталии [2, 4, 6].

Различают два типа ВПГ: ВПГ-1 и ВПГ-2. Ранее считалось, что ВПГ-1 поражает верхнюю часть тела – лицо, руки, туловище, а ВПГ-2 – нижнюю часть – ягодицы, ноги, гениталии. В последние годы ученые опровергли данную закономерность.

Большую роль в распространении данной инфекции играет и способность вируса длительно выделяться из организма больного при острой форме заболевания – до 12 дней, при местных формах – до 20 дней, то есть до полного излечения.

По литературным данным ВПГ-2 характеризуется преобладанием бессимптомных форм, при которых выделение вируса наблюдается более чем через два года после начала заболевания. При беременности генитальный герпес может проявляться в виде первичной или рецидивирующей инфекции и протекать как в тяжелой, так и в бессимптомной форме. Бессимптомные формы, вызванные ВПГ-1 и ВПГ-2 у матери во время беременности опасны развитием генерализованной формы герпетической инфекции у новорожденных, летальность при которой составляет 70 % [2].

Простой герпес (ПГ) является наиболее частой разновидностью ГИ и характеризуется множественными клиническими проявлениями поражения кожи и слизистых оболочек, различной локализацией и тяжестью течения заболевания.

Типичная клиническая картина при ПГ характеризуется появлением покраснения на коже и слизистых, с последующим появлением пузырьков от 1 до 3–4 мм, заполненных серозным содержимым, без тенденции к слиянию. Изредка везикулы могут сливаться и образовывать многокамерные пузыри. Содержимое везикул мутнеет, через несколько дней элементы вскрываются, образуя эрозии, а спустя 3–5 дней образуются корочки, после отторжения которых наступает стадия эпителизации. Процесс продолжается от 1,5–2 недель до одного месяца. ПГ чаще локализуется на лице в области красной каймы губ, углов рта, крыльях носа, на щеках, ушных раковинах на лбу и в области век. Герпетические элементы могут располагаться на коже гениталий, бедрах, пояснице, пальцев рук.

При герпесе рук высыпания представлены единичными, плотными и болезненными пузырьками, расположенными на ладонях, боковых поверхностях пальцев и вокруг ногтей и нередко являются результатом профессионального заражения медработников. Нередко встречается и рупиоидная форма, возникающая на лице и характеризующаяся появлением слоистых корок и трещин, связанных с присоединением вторичной инфекции.

Появление герпетических высыпаний на слизистых сопровождается температурной реакцией и развитием интоксикационного синдрома. Высыпания в виде афт могут располагаться на слизистых оболочках рта, глотки, верхнем небе, деснах, миндалинах, конъюнктиве, половых органах. У детей герпетический гингивостоматит и фарингит чаще является проявлением первичной инфекции, также может встречаться при прорезывании зубов, а у взрослых возникает после удаления зубов, хирургических манипуляций в полости рта.

Высыпания на коже и слизистых оболочках сопровождается увеличением и болезненностью региональных лимфатических узлов.

Проявления герпетической инфекции могут быть единственным эпизодом в жизни пациента.

Рецидивы простого герпеса могут возникать с разной частотой от 1–2 в год

до нескольких раз в месяц. Существует градация герпетической инфекции в зависимости от частоты рецидивов и выраженности клинических симптомов [1].

При легкой форме – менее трех рецидивов в год, продолжительность рецидива – 3–7 дней, область поражения небольшая, общее состояние не страдает.

При среднетяжелой форме – 4–6 рецидивов в год, продолжительностью 7–14 дней, несколько очагов высыпания, ухудшение общего самочувствия.

При тяжелой форме – более 6 рецидивов в год, множество очагов высыпаний, рецидивы сопровождаются явлениями интоксикации, нарушение психофизического самочувствия во время и вне рецидива.

Исследования последних лет показали, что кроме пожизненного нахождения в паравертебральных сенсорных ганглиях ВПГ способен внедряться в различные клетки организма человека: кожу и слизистые оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального тракта, клетки печени, нервной системы, эндотелия сосудов и в лимфоциты.

При внедрении вируса в организм формируется первичный иммунный ответ, как на латентную, так и манифестную инфекцию. Защитная реакция организма на внедрение вирусов складывается из специфической и неспецифической защиты. К специфическому иммунному ответу относятся цитотоксические Т-лимфоциты и В-лимфоциты, ответственные за гуморальный ответ, для адекватной реакции организма на вирусы необходима активная продукция интерферонов (ИФН) и интерлейкинов (ИЛ), относящихся к факторам неспецифической защиты [1, 2].

Противогерпетические антитела начинают появляться с четвертого дня после контакта с вирусом и образуются IgM, срок жизни которых составляет около 7 дней, и если в течение 2 недель титр их нарастает, то мы можем с уверенностью говорить о первичной герпетической инфекции. Появление с четвертой недели и последующее нарастание титров IgG свидетельствует о продолжении первичной инфекции. При вторичном иммунном ответе сразу же появляются IgG.

Рецидив ПГ возникает при нарушении иммунного ответа, вызванного влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов. Развитие вторичной герпетической инфекции происходит на фоне сниженного иммунного ответа, при этом сам ВПГ может вызвать формирование как иммунодефицитных состояний, связанных с повреждением клеток иммунной системы и снижением количества лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров, так и иммунопатологических состояний. Иммунопатологические нарушения вызываются длительной персистенцией иммуноглобулинов и образованием циркулирующих иммунных комплексов, которые повреждают эндотелий сосудов и участвуют в развитии аутоиммунной патологии. При интеграции ВПГ в геном клетки «хозяина» возможна неопластическая трансформация клеток и развитие онкологических заболеваний. ВПГ – виновник развития внутриутробной патологии, причин самопроизвольных аборт. С ВПГ связано развитие болезни Альцгеймера, атеросклероза, ишемической болезни сердца, у лиц молодого и зрелого возраста, а также другой патологии [1].

Все эти факторы следует учитывать при назначений обследования и лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса.

В настоящее время наиболее часто используются следующие лабораторные методы:

1) вирусологические методы обнаружения и идентификации вирусов простого герпеса;

2) методы выявления антигенов вирусов простого герпеса – иммунофлюоресцентный и иммуноферментный анализ;

3) полимеразная цепная реакция (метод ПЦР);

4) цитоморфологические методы;

5) выявление антител с помощью ИФА (иммуноферментный анализ).

Материал для исследования берется в зависимости от локализации поражений.

В настоящее время наиболее часто для выявления антител к ВПГ используют иммуноферментный анализ (ИФА). Определяются комплексные антитела классов IgG и IgM, которые свидетельствуют об инфицированности человека и не всегда позволяют связать клинические проявления с ВПГ.

Известно, что антитела к ВПГ выявляются у 90–97 % обследованных лиц, не имеющих клинической симптоматики герпетической инфекции. Нарастание титров антител к ВПГ происходит в поздние сроки (через несколько недель) после заражения или реактивации вируса и может не наблюдаться у иммунодефицитных больных. Титр антител не всегда соответствует клиническим проявлениям инфекции: у части бессимптомных носителей выявляются антитела в высоких титрах, тогда как у части пациентов с выраженной симптоматикой титры антител остаются низкими. Антитела класса IgM не всегда могут быть показателем активной инфекции. По литературным данным, IgM после первичного инфицирования могут обнаруживаться в крови в течение нескольких месяцев или лет.

Использование ИФА бывает полезным при исследовании парных сывороток, полученных с интервалом – 10–14 дней. Так, 4-кратное нарастание антител к ВПГ класса IgG считается показателем герпетической инфекции, но даже высокие титры IgG не являются достоверными для диагностики герпесвирусной инфекции.

Основным и достоверным методом диагностики ГИ на современном этапе следует считать обнаружение ДНК вируса герпеса при исследовании биологических материалов.

Кроме специфической диагностики больным с тяжелыми и часто рецидивирующими формами ПГ необходимо проводить полное иммунологическое обследование пациентов, исследовать гормональный статус определять в динамике уровень онкомаркеров, проводить ревмопробы. Общеклиническое обследование должно быть комплексным и направленным на обнаружение сопутствующих заболеваний и инфекций [1, 3].

Лечение больных герпетической инфекцией представляет определенные трудности и зависит от локализации поражений, клинической формы и тяжести течения инфекционного процесса.

Для этиотропного лечения герпесвирусных инфекций используют нуклеозидные препараты:

Ацикловир (зовиракс) – внутрь, при простом герпесе: по 200 мг 5 раз в день в течение 5–10 дней; при рецидивах **ацикловир**

назначается по 200–400 мг 4–5 раз в сутки (от 1000 мг в сутки) не менее 5–10 дней.

При проведении лечения ацикловиrom следует контролировать функции почек (оценивать показатели креатинина и мочевины) и печени (по активности трансаминаз). При развитии почечной недостаточности частоту введения препарата сокращают.

Кроме ацикловира для лечения герпетической инфекции применяют **видарабин** в дозе 15 мг/кг 2 раза в день через день. Рекомендуют также сочетанный прием этих двух препаратов в течение 10 дней. Также в литературе имеются сведения об эффективном использовании ацикловира и интерферона; ацикловира и противогерпетического иммуноглобулина.

В настоящее время, получили широкое распространение препараты **валацикловир** и **фамцикловир**. Достоинство **валацикловира** заключается в том, что по сравнению с ацикловиrom, оральный прием создает концентрацию во всех биологических жидкостях организма эквивалентную внутривенному приему ацикловира, что позволяет уменьшить число приема препарата с 5 раз в сутки до 2 и до 1 раза при супрессивной терапии.

Валацикловир (валвир, валтрекс) – при слизисто-кожном герпесе – 0,5 г каждые 12 ч в течение 5 дней; при слизисто-кожном герпесе у пациентов с иммунодефицитом – 1 г каждые 12 ч в течение 5–10 дней. При первичном эпизоде генитального герпеса – 0,5 г каждые 12 ч в течение 5 дней. При рецидивах генитального герпеса – 0,5 г каждые 12 ч в течение 3–5 дней.

При длительной супрессивной терапии рецидивирующего генитального герпеса – 0,5 г каждые 24 ч или по 0,25–0,5 г каждые 12 ч.

При рецидивах **валацикловир** назначают 500 мг 2–3 раза в сутки, принимается до прекращения рецидива, при пролонгированном приеме при частоте рецидивов менее 10 в год – по 250 мг 2 раза (500 мг 1 раз) в сутки и 1000 мг в сутки при частоте рецидивов более 10 в год.

Фамцикловир обладает способностью трансформироваться в организме в противовирусное соединение, активное в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и других герпесвирусов. **Фамцикловир (фамвир)** – внутрь по 250 мг

3 раза в день 5 раз в день, для лечения повторного эпизода рецидивирующего герпеса – по 125 мг 2 раза в день в течение 5 дней; при длительной супрессивной терапии для профилактики клинически выраженных рецидивов доза препарата составляет 250 мг 2 раза в день.

Ганцикловир назначают в дозе 10–15 мг/кг в сутки в течение 14–21 дней внутривенно, затем дозу снижают до 6 мг/кг в сутки и дают внутрь 5 дней в неделю в течение нескольких месяцев. Суточную дозу делят на 2–3 приема. Период полувыведения ганцикловира из крови 4 часа.

Фоскарнет назначают в дозе 20 мг/кг в сутки в течение 14–21 дней. Дозу вводят 3 раза в день внутривенно капельно или внутривенно. Период полувыведения 6 часов. Эти препараты в отличие от ацикловира обладают выраженными побочными эффектами, поэтому в детской практике не используются.

Следует отметить, что большую роль в лечении инфекции, вызванной герпесвирусами, играет **иммунотерапия**. Коррекция иммунного звена при герпетической инфекции базируется на основных звеньях патогенеза. Заболевание, как правило, развивается на фоне иммунодефицита.

У больных герпетической инфекцией наблюдается снижение показателей всех звеньев иммунного ответа (общего количества Т-, В-клеток, снижение их функциональной активности, нарушение макрофагального и интерфероновых ответов). Комплексная иммунотерапия ГИ включает **три основных этапа**.

1 этап. Использование в комплексной терапии иммуноглобулинов.

Известно несколько вариантов иммуноглобулинов, используемых в современной практике:

1) человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ) – недостатком этого препарата является быстрое выведение его из организма (при внутривенном введении – через 4–6 часов, при внутримышечном – через 20 часов);

2) ЧЛИ для инъекций – это смесь ИФ- α , продуцированного лейкоцитами клинически здоровых доноров. Препарат вводится внутривенно, внутримышечно, подкожно. Активность 1 дозы – 100 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ;

3) лейкинферон (для инъекций) содержит ИФ- α и цитокины. Активность 1 доза – 10 000 МЕ;

4) интерлок (для инъекций). Активность в 1,0 мл – 50 000 МЕ.

Для лечения тяжелых форм ГИ с поражением ЦНС можно использовать Сандоглобулин – иммуноглобулин человека с повышенным содержанием противогерпетических антител.

2 этап. Включает использование ИФ и индукторов ИФ.

Интерфероны обладают выраженной противовирусной активностью, иммунокорректирующим и антипролиферативным действием. В последние годы широкое распространение приобрели генно-инженерные формы ИФ (в частности виферон, реаферон).

Особенность противовирусной терапии ГИ заключается в длительности приема этих препаратов (более 2-х недель ежедневно).

Кроме того, для лечения можно использовать индукторы эндогенного интерферона (ИФ). В последние годы учеными разработаны новые средства, стимулирующие выработку эндогенного интерферона.

Наряду с ранее известными препаратами (левамизол, дибазол, В₁₂, продигозан, пирогенал) в настоящее время используют (арбидол, флоказид, циклоферон, амиксин, полудан, полиоксидоний и др.).

Эти препараты можно применять и для лечения других вирусных поражений ЦНС, при частых простудных заболеваниях и инфекционных процессах, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями.

3 этап. Это метод неспецифической терапии, направленный на стимуляцию Т- и В-звена клеточного иммунитета.

Препараты (теактивин, тималин, тимоген, миелопид, ликопид, метилурацил, иммунал) в основном используется при рецидивирующем течении ГИ и острых вирусных инфекций. При этом необходима оценка показателей иммунного статуса.

В настоящее время оправдано назначение изопринозина. Изопринозин блокирует размножение вирусных частиц, повреждая их генетический аппарат. Стимулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов, образование цитокинов.

Изопринозин принимают внутрь взрослым 50 мг/кг/сут. в 3–4 приема, для детей 50–100 мг/кг/сут. Продолжительность приема составляет 5–10 дней, при тяжелых формах – до 15 дней. Для инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2 продолжают лечение в течение двух дней после исчезновения симптомов.

В качестве иммуномодулятора оправдано применение **группинозина** – синтетического производного пурина. Препарат применяют из расчета 50 мг на 1 кг массы тела 3–4 раза в сутки. Продолжительность курса лечения составляет 5–14 дней. При необходимости курс повторяют через 1–2 недели.

В последние годы специфическая терапия ГИ включает использование **герпетической вакцины (Герпавак)**. Лечебный эффект герпетической вакцины связан со стимуляцией специфической реакцией противовирусного иммунитета, восстановлением функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

Проблема лечения инфекции, вызванной ВПГ, направлена на облегчение состояния больных, вызванных изнуряющими рецидивами, приводящих к снижению иммунного статуса, к развитию неврологических, а иногда и психических расстройств, снижающих качество жизни.

Многие ученые предлагают схемы лечения пациентов, способные облегчить состояние пациентов. Мы публикуем одну из них.

Программа лечения и профилактики герпетической инфекции предложена Санкт-Петербургской группой ученых вирусологов и инфекционистов во главе с В. А. Исаковым (см. табл.) [3].

Принципы этапного лечения и профилактики герпетической инфекции

Этапы лечения	Проводимые мероприятия
I этап: лечение в острый период болезни (рецидив)	Противогерпетические препараты (в/в, перорально, местно). Увеличение дозы химиопрепаратов и продолжительности курса лечения и профилактики у лиц с иммунодефицитом. Природные антиоксиданты (витамины Е и С), курс 10–14 дней. В случае выраженного экссудативного компонента показаны ингибиторы простагландинов, курс 10–14 дней. Иммунобиологические средства: препараты ИФН или его индукторы, иммуномодуляторы
II этап: терапия в стадии ремиссии и ранней реконвалесценции	Основная цель – подготовка к вакцинотерапии: иммуномодуляторы; адаптогены растительного происхождения; при выраженной иммуносупрессии – гормоны тимуса (коротким курсом)
III этап: специфическая профилактика рецидивов герпетической инфекции	Вакцинация с целью активации клеточного иммунитета, его иммунокоррекции и специфической десенсибилизации организма
IV этап: диспансерное наблюдение и реабилитация	Клинико-лабораторное обследование реконвалесцентов через каждые 3–6 месяцев

Несмотря на достигнутые успехи в изучении данной инфекции, многие вопросы остаются не решенными, в частности, профилактики

и лечения хронических рецидивирующих форм вируса простого герпеса, и это требует дальнейшего их изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дидковский Н. А., Мальшиенкова И. К., Сарсания Ж. Ш. и др. // Лечащий врач. – 2006. – № 9. – С. 8–12.
2. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. – М.: Медицинская литература, 2003. – С. 102–110.
3. Инфекционные болезни. Национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2015. – 1056 с.
4. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / Под ред. В. А. Исакова. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.
5. Шаков И. М. Опоясывающий лишай // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 14–17.
6. Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Лекции по инфекционным болезням: учеб. пособие. – 3-е изд., перераб., доп. – М.: Медицина, 2007. – 1032 с.