

ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

О. А. Чернявская, Е. А. Иоанниди

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией, тропической медициной

Герпетические инфекции – группа антропонозных инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека, характеризующихся хроническим рецидивирующим течением и пожизненным персистенцией возбудителя в организме. Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, возможность их передачи практически всеми известными путями распространения инфекционных заболеваний позволяют отнести герпетические инфекции в группу болезней, определяющих будущее инфекционной патологии [6].

Особую актуальность герпетические инфекции имеют для людей с ВИЧ-инфекцией, так как возбудители этих заболеваний способны взаимодействовать на клеточном и молекулярном уровнях. У ВИЧ-инфицированных больных на фоне выраженного иммунодефицита герпетические инфекции могут приводить к развитию тяжелых жизнеугрожающих состояний и летальному исходу [4, 7]. Они не только способствуют прогрессированию ВИЧ-инфекции, но и влияют на функционирование многих органов и систем [4].

Проблема коморбидности сопровождается определенными трудностями в выборе эффективных и безопасных схем лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Герпесвирусы – ДНК-вирусы из семейства *Herpesviridae*, включающего более 100 видов, подразделяются на три подсемейства: альфа, бета, гамма (в зависимости от структуры генома, клеток-мишеней, характера репродукции, молекулярно-биологических и иммунологических особенностей [1]. Патогенны для человека 8 видов. Наиболее типичным представителем этой группы болезней является вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), вызывающий орофациальный

герпес. Близок к нему вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2), проявляющийся в виде генитального герпеса, а также являющийся триггером возникновения рака шейки матки. Вирус герпеса 3-го типа называется *Varicella zoster* (ВВЗ), вызывает ветряную оспу и опоясывающий герпес.

Вирус 4-го типа или вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) является этиологическим агентом инфекционного мононуклеоза, лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, волосистой лейкоплакии.

Вирус герпеса человека 5-го типа или цитомегаловирус (ЦМВ) вызывает цитомегаловирусные заболевания. Вирус 6-го типа (ВГЧ-6) связывают с синдромом внезапной экзантемы у детей раннего возраста и синдромом хронической усталости у взрослых (миалгический энцефаломиелит), а также высказываются предположения о его участии в патогенезе лимфогранулематоза, злокачественной В-клеточной лимфомы, болезни Крона, саркоидоза, синдрома Шегрена, аутоиммунного тиреоидита и ряда других заболеваний. Вирус 7-го типа (ВГЧ-7) связывают с лимфопролиферативными заболеваниями и синдромом хронической усталости, а вирус 8-го типа (ВГЧ-8) с саркомой Капоши [1].

Наиболее распространены заболевания, вызываемые вирусами простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2). Инфицированность населения в возрасте старше 40 лет составляет более 90 %. Как правило, от одного больного выделяют один штамм ВПГ, но у больных с иммунодефицитом можно выделить несколько штаммов одного и того же подтипа вируса. От иммунного статуса человека зависит вероятность развития болезни, ее форма, степень тяжести, частота рецидивов и их длительность [2].

Единой классификации герпетической инфекции вызываемой вирусами простого герпеса нет, однако можно выделить ряд форм. Различают врожденную и приобретенную формы, последняя делится на первичную и рецидивирующую.

По клиническим проявлениям выделяют латентную, локализованную, генерализованную и смешанную формы. Генерализованную можно подразделить на висцеральную (пневмония, энцефалит, менингоэнцефалит, гепатит, эзофагит, проктит) и диссеминированную. В свою очередь, локализованная форма может протекать с поражением кожи и слизистых.

Поражение кожи бывает типичным и атипичным (зостериформная разновидность, геморрагическая, язвенно-некротическая, эритематозная, папулезная, зудящая, отечная, абортивная). Поражение слизистых включает герпетический стоматит, генитальный герпес, поражение слизистых дыхательных путей, офтальмогерпес (иридоциклит, хориоидит, периваскулит, неврит зрительно-го нерва) [2, 4, 6].

Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных склонна к рецидивированию, причем, чем выраженнее иммунодефицит, тем упорнее протекает инфекция, тем выше риск развития генерализованных поражений [3, 8, 11]. Это обусловлено тем, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией и количеством CD4-лимфоцитов менее 500 кл/мкл специфический иммунодефицит не позволяет эффективно сдерживать репликацию герпесвирусов [12]. Поражения кожи у ВИЧ-инфицированных более обширные и глубокие, с образованием язв, медленно заживающие [2].

Поскольку простой герпес – пожизненная инфекция, и полное освобождение от нее организма в настоящее время невозможно, лечение направлено на ослабление выраженности клинических симптомов, сокращение сроков эпителизации поражений, уменьшение частоты и тяжести рецидивов, предупреждение передачи инфекции половому

партнеру. Для достижения этих целей, прежде всего, необходимо назначение этиотропной терапии, которая предусматривает применение противовирусных препаратов прямого действия [2, 4, 8].

Для лечения герпетических инфекций, вызванных вирусами простого герпеса, в том числе у ВИЧ-позитивных больных, используют: ацикловир, валацикловир, фамцикловир [2, 4, 8].

Некоторые авторы указывают на наличие множества противовирусных препаратов, однако на самом деле имеется большое количество торговых наименований указанных выше лекарственных средств.

Выбор схемы лечения зависит от многих факторов, прежде всего от формы заболевания и его течения. В национальном руководстве по ВИЧ-инфекции [4] у ВИЧ-инфицированных пациентов при первичном эпизоде поражения кожи или слизистых рекомендуется ацикловир по 400 мг 3 раза в сутки или по 200 мг 5 раз в сутки внутрь, или валацикловир по 1,0 г 2 раза в сутки, или фамцикловир по 500 мг 2–3 раза в сутки, или фамцикловир по 250 мг 3 раза в сутки внутрь, длительность курса во всех случаях – 5–10 дней (при генитальном герпесе 5–14 дней).

При тяжелом течении показано парентеральное применение ацикловира по 5 мг/кг массы тела внутривенно каждые 8 часов либо в течение 7–10 дней, либо до появления признаков улучшения состояния с последующим переводом на пероральный прием противовирусных препаратов в соответствующих дозировках [4].

При рецидивах герпетических инфекций рекомендуется использовать разнообразные режимы дозирования:

- ацикловир по 400 мг 3 раза в сутки (внутри) 5–10 дней;
- ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки (внутри) 7–10 дней;
- ацикловир по 800 мг 2 раза в сутки (внутри) 3 дня;
- валацикловир по 1,0 2 раза в сутки (внутри) 5–10 дней;

Лечение герпетической инфекции, вызванной ВПГ у ВИЧ-инфицированных пациентов

- валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки (внутри) 3 дня;
- фамцикловир по 500 мг 2 раза в сутки (внутри) 5–10 дней;
- фамцикловир по 125 мг 2 раза в сутки (внутри) 5–10 дней;
- фамцикловир по 1,0 г 2 раза в сутки (внутри) 1 день.

При частоте рецидивов 6 и более в год показана постоянная супрессивная терапия (в течение 6–12 месяцев) валацикловиром (по 500 мг 1–2 раза в сутки или по 1,0 г 1 раз в сутки) или фамцикловиром (по 250–500 мг 2 раза в сутки) или ацикловиром по 400 мг 2–3 раза в сутки внутри.

При частоте рецидивов 10 и более в год предпочтительнее схема постоянной супрессивной терапии валацикловиром по 500 мг 2 раза в сутки или по 1,0 г 1 раз в сутки или фамцикловиром по 500 мг 2 раза в сутки.

Кроме того, рекомендуются короткие курсы превентивной супрессивной терапии (на период отпуска, сдачи экзаменов, перед планируемой беременностью) [4].

Алгоритм выбора схемы лечения, составленный на основе национальных рекомендаций по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией, 2017 г. [8], представлен в таблице 1.

Таблица 1

Схемы лечения герпетической инфекции, вызванной ВПГ

Форма инфекции	Препарат	Доза	Кратность введения (раз в сутки)	Путь введения	Длительность курса (дней)	Примечания
Первичная инфекция						
Легкое течение средне- тяжелое течение	Ацикловир	400 мг	3	Внутри (перорально)	7–14	
	Фамцикловир	500 мг	2–3	Внутри (перорально)	7–14	
	Валацикловир	1000 мг	2	Внутри (перорально)	7–14	
Тяжелое течение	Ацикловир	5–10 мг/кг	3	Внутривенно капельно	Не менее 7–10	Введение проводить каждые 8 часов
	Ацикловир	5–10 мг/кг	3	Внутривенно капельно	До начала регресса поражений	Затем внутри ацикловир 400 мг 3–5 р/сут. или фамцикловир 500 мг 2 р/сут. или валацикловир по 1 г 2 р/сут.
Рецидивирующая инфекция						
Частота рецидивов менее 6 в год	Ацикловир	400 мг	3	Внутри (перорально)	5–10	
	Фамцикловир	500 мг	2	Внутри (перорально)	5–10	
	Валацикловир	1000 мг	2	Внутри (перорально)	5–10	
Частота рецидивов 6 и более в год	Ацикловир	400 мг	2	Внутри (перорально)	12 месяцев	
	Фамцикловир	250 мг	2	Внутри (перорально)	12 месяцев	
	Валацикловир	500 – 1000 мг	1	Внутри (перорально)	12 месяцев	

Для выбора адекватной терапии имеет значение и локализация патологического процесса. Так, например, при лечении параректального герпеса суточная доза противовирусных препаратов должна быть повышена: валацикловир по – 1,0 г 3 раза в сутки, или фамцикловир по 500 мг 3 раза в сутки, или ацикловир – по 400 мг 5 раз в сутки, продолжительность лечения – 10 дней. Лечение висцеральных форм проводится с использованием парентеральных форм ацикловира (10 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 14–21 дня или по 5–10 мг/кг в течение 2–7 дней (или до клинического улучшения) с последующим переходом на пероральный прием валацикловира по 1,0 г 2 раза в сутки. При энцефалите доза ацикловира может быть повышена до 15 мг/кг массы тела [2].

Особую группу пациентов составляют беременные женщины. Применение противогерпетических препаратов при беременности всегда должно проводиться с осторожностью, и только если польза для матери преобладает над потенциальным риском для ребенка.

При генитальном герпесе, учитывая высокий риск вертикальной передачи инфекции, лечение у беременной проводится со 2-го триместра ацикловиром, после 22-й недели возможно применение валацикловира в лечебных дозах.

При назначении лечения может помочь знание некоторых особенностей лекарственных препаратов, применяемых при герпетических инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса. Их сравнительная характеристика приведена в таблице 2, составленной на основе сводных данных из инструкций по применению [5].

Общее этиотропное лечение можно дополнять местным применением противовирусных препаратов (ацикловир, пенцикловир). В частности, на пораженные и грани-

чащие с ними участки кожи тонким слоем следует наносить ацикловир в виде крема или мази (5 раз в день, 5–10 дней) или пенцикловир (крем) каждые 2 часа (примерно, 8 раз в день, 4 дня).

Некоторые авторы рекомендуют местно применять в комплексном лечении герпетических инфекций препараты интерферонов, отмечая их положительный эффект. В частности, человеческий рекомбинантный интерферон в сочетании с антиоксидантами (витаминами Е и С) – виферон.

По данным авторов, местное применение виферона в виде мази/геля (3 раза в день, 7 дней) со стандартными дозами ацикловира (20 мг/кг 4 раза в сутки, внутрь, 5 дней) у детей при инфекции, вызванной простым герпесом, при ветряной оспе приводило к быстрой положительной динамике (регрессу пятнисто-папулезно-везикулезной сыпи, уменьшению длительности появления новых элементов, снижению выраженности отека тканей и зуд), а в целом способствовало снижению риска развития затяжного и осложненного течения, предупреждало наложение бактериальных инфекций [13].

Ряд авторов приводит данные о положительном эффекте от дополнения общепринятого лечения герпетической инфекции местным применением препарата циклоферона.

В частности, у пациентов с рецидивом герпетической инфекции на фоне ВИЧ-инфекции использование циклоферона в виде линимента (по 2 аппликации в день в течение 7 дней) в качестве дополнения к стандартной терапии приводило к более динамичному исчезновению интоксикационного синдрома, способствовало уменьшению сроков высыпаний, длительности локального воспаления, ускоряло эпителизацию эрозий по сравнению с группой пациентов, получавших только стандартную терапию [10].

Сравнительная характеристика противовирусных препаратов, применяемых для лечения ВПГ-инфекции

Препарат (МНН)	Структура	Биодоступность	Абсорбция и связь с белками плазмы	Выведение	Взаимодействие с другими лекарственными средствами	Побочное действие (часто)	Противопоказания	Наличие в перечне ЖНВЛП	Примечание
Ацикловир	Синтетический аналог пуринового нуклеозида (гуанина)	20 %	Частично абсорбируется из кишечника Связь с белками плазмы 9 % – 33 %	Большая часть выводится почками в неизменном виде, период полувыведения 3 часа	Клинически значимых взаимодействий не отмечено	Головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, зуд, сыпь, в т. ч. фотосенсибилизация, утомляемость, лихорадка	Повышенная чувствительность к ацикловиру, валацикловиру, вспомогательным веществам. Детский возраст до 3 лет. Дефицит лактозы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция	Да	С осторожностью применять у беременных, в период грудного вскармливания, в пожилом возрасте, при почечной недостаточности, дегидратации, одновременном применении с другими нефротоксичными препаратами
Валацикловир	L-валиновый сложный эфир ацикловира	54 %	Хорошо абсорбируется, быстро и почти полностью превращается в ацикловир и L-валин Связь с белками плазмы 15 %	Выводится почками в виде ацикловира и метаболита ацикловира (в неизменном виде менее 1 %), период полувыведения 3 часа	Клинически значимых взаимодействий не отмечено	Головная боль, тошнота	Повышенная чувствительность к препарату и компонентам Детский возраст до 18 лет	Нет	С осторожностью применять при одновременном приеме с нефротоксичными препаратами, при почечной недостаточности, в период лактации, при клинически выраженных формах ВИЧ-инфекции Данных о применении во время беременности недостаточно
Фамцикловир	Пролекарство пенцикловира	77 %	Быстро и почти полностью всасывается и превращается в пенцикловир Связь с белками плазмы менее 20 %	Выводится почками в виде пенцикловира и его 6-дезоксипредшественника, период полувыведения 2 часа	Взаимодействует с пробеницидом, вызывая повышение концентрации пенцикловира в плазме. При приеме с ингибитором альдегидоксидазы ралоксифеном возможно нарушение образования пенцикловира из фамцикловира. Является слабым ингибитором альдегидоксидазы, возможно влияние фамцикловира на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся при ее участии	Головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, сыпь, зуд, нарушение показателей функции печени	Повышенная чувствительность к фамцикловиру и компонентам, пенцикловиру Детский возраст до 18 лет. Нарушение функции печени тяжелой степени. Дефицит лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция	Нет	С осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек Безопасность применения у беременных и кормящих не установлена

Заключение

Арсенал лекарственных средств, используемых для лечения герпетических инфекций, вызванных вирусами простого герпеса, в том числе у ВИЧ-инфицированных пациентов, невелик, однако достичь желаемого результата можно путем использования разнообразных режимов дозирования препаратов, способов введения, длительности терапии. Выбор схемы лечения зависит от формы и течения герпетической инфекции,

локализации патологического процесса, выраженности иммунодефицита, а также от индивидуальных особенностей пациента (возраста, сопутствующей патологии и ряда других). Для достижения максимального эффекта от лечения герпетических инфекций и профилактики развития резистентности к препаратам, используемым для их лечения, необходимо предпринимать меры по повышению приверженности диспансерному наблюдению ВИЧ-инфицированных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азовцева О. В. Особенности течения герпетической инфекции на фоне ВИЧ-инфекции / О. В. Азовцева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 37–41.
2. Антимирова, Е. А. Генитальный герпес: современные представления о проблеме коморбидности / Е. А. Антимирова, О. И. Летяева // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 8–15.
3. Вепрык, Т. В. Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов / Т. В. Вепрык, Г. Б. Матейко // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 365.
4. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. акад. РАМН В. В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
5. Государственный реестр лекарственных средств. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 10.11.18).
6. Гранитов В. М. Герпесвирусная инфекция / В. М. Гранитов. – М.: Медицинская книга. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 88 с.
7. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Сер. «Национальные руководства». – 1056 с.
8. Медико-социальные аспекты сочетанного течения ВИЧ-инфекции и хронических вирусных инфекций / Е. А. Иоанниди [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1 (33). – С. 70–74.
9. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. – 2017. – № 6. – 80 с.
10. Современная этиотропная терапия ВИЧ-инфекции и сопутствующих герпесвирусных заболеваний у детей / В. Н. Тимченко [и др.] // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 25–32.
11. Сочетанная репликация вирусов герпетической группы у больных опоясывающим герпесом / А. А. Яковлев [и др.] // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 10–14.
12. Течение герпесвирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных в Приморском крае / А. В. Кузьмина [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 3 (45). – С. 95.
13. Топическая иммуномодуляция в лечении герпетической инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией / А. А. Шульдяков [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 11. – С. 35–37.