

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Профессор Л.А. ХОДАК, Л.В. МУШЕНКО, О.А. РЖЕВСКАЯ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
Областная детская инфекционная клиническая больница, Харьков*

**Приведены современные сведения о лечении герпес-вирусных инфекций, ведущее место в котором занимают антигерпетические препараты. Представлен новый противовирусный препарат гевиран.**

Герпес-вирусные инфекции (ГВИ) относятся к наиболее распространенным вирусным болезням человека [1].

Частота их выявления в последние годы значительно возросла, что обусловлено как улучшением методов диагностики этих заболеваний, так и истинным увеличением количества инфицированных вследствие действия различных экзо- и эндогенных факторов. Около 90% населения во всех странах мира инфицировано одним или несколькими серовариантами вирусов герпеса [1, 2]. В отношении герпес-вирусных инфекций справедливо образное выражение: «Инфицирован однажды, инфицирован навсегда»; их проявления могут варьировать от бессимптомной пожизненной латенции до лимфопролиферативных заболеваний.

Герпес-вирусы ответственны за значительную часть инфекционной патологии человека, характеризуются многообразием клинических форм и путей передачи, способны повреждать практически все органы и системы человеческого организма. Это привело к пересмотру отношения к герпес-вирусам как к исключительно «латентным» и заставило признать их этиологическую роль в развитии многих острых и хронических заболеваний: внутриутробных инфекций, поражения нервной системы, урогенитального тракта и др. [3, 4].

Многие люди, страдающие этими заболеваниями, нуждаются в медицинской и социальной помощи на протяжении всей жизни. В связи с этим герпес-вирусные инфекции стали одной из ведущих медико-социальных проблем на Западе еще 25 лет назад и в настоящее время приобретают общегосударственный характер в нашей стране [5, 6].

Известны 8 типов герпес-вирусов, патогенных для человека. Сходство или отличие их друг от друга определяется характером нуклеотидных последовательностей ДНК. На основе биологических свойств вирусов сформированы 3 подсемейства: -герпес-вирусы, -герпес-вирусы, -герпес-вирусы (табл. 1).

Подсемейство -герпес-вирусов характеризуется коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур. Вирусы быстро распространяются в клетках, преимущественно в нейронах, вызывая разрушение пораженных клеток. -герпес-вирусы приводят к менее интенсивным изменениям в клеточных культурах, способствуют увеличению пораженных клеток (цитомегалия), имеют более длительный репродуктивный цикл. -герпес-вирусы характеризуются тропизмом к В и Т-лим-

фоцитам, могут вызывать лимфопролиферативные заболевания.

Полиморфизм клинической симптоматики при герпес-вирусных инфекциях, их этиологии в каждом конкретном случае должны быть установлены с помощью лабораторных методов [6, 7]. Лабораторная диагностика включает комплекс исследований — выявление специфического иммунного ответа (выделение антител), определение вирусных ДНК и вирусных белков (антигенов) [7].

Серологические тесты на наличие антител не могут служить единственным и надежным критерием в постановке клинического диагноза. Необходимо помнить, что у 80–90% обследованных клинически здоровых лиц выявляются специфические антитела к герпес-вирусам, которые не обеспечивают санацию организма от вирусов и не предупреждают рецидива заболевания [3, 8].

Селективное определение специфических антител класса М и G не позволяет с полной уверенностью дифференцировать острую инфекцию и реактивацию хронической, поэтому определение вирусных антигенов и ДНК становится важным тестом для диагностики этих заболеваний [8, 9].

В настоящее время разработаны методы количественного определения вирусной ДНК в тестируемом образце. На основании полученных данных можно

**Таблица 1**

*Герпес-вирусы человека*

Подсемейство	Вирус	Сокращенное название вируса
А-герпес-вирусы	Вирус простого герпеса 1-го типа	ВПГ-1
	Вирус простого герпеса 2-го типа	ВПГ-2
	Вирус варицелла зостер (вирус опоясывающего лишая) — вирус герпеса 3-го типа	ВПГ-3
В-герпес-вирусы	Цитомегаловирус (вирус герпеса 5-го типа)	ЦМВ (ВПГ-5)
	Вирус герпеса 6-го типа	ВГЧ-6
	Вирус герпеса 7-го типа	ВГЧ-7
Г-герпес-вирусы	Вирус Эпштейна–Барр (вирус герпеса 4-го типа)	ВЭБ (ВГЧ-4)
	Вирус герпеса 8-го типа	ВГЧ-8

оценить форму инфекционного процесса. Так, если количество ДНК превышает 1000 копий геном-эквивалента (г/э) на 10 лейкоцитов периферической крови, это может свидетельствовать о развитии генерализованной инфекции.

В связи со сложностью дифференциальной диагностики состояния «инфицированности» и состояния «болезни» следует проводить диагностический поиск по следующему алгоритму:

*1-й этап:* определение специфических антител класса М и G методом ИФА, определение ДНК методом ПЦР (кровь, ликвор, секреты слизистых).

*2-й этап:* определение вышеуказанных антител в динамике через 2–3 нед (появление во второй сыворотке IgM или нарастание IgG в 4 раза и более является показателем острой герпес-вирусной инфекции).

*3-й этап:* определение ДНК методом ПЦР для установления прогноза болезни и эффективности лечения (уровень специфических антител не отражает степень виремии).

Своевременная диагностика герпес-вирусных заболеваний позволяет не только установить этиологию инфекционного процесса, но и назначить адекватную противовирусную терапию. Однако сроки проведения вирусологического обследования нередко делают их бессмысленными при острых и urgentных ситуациях. Промедление в назначении специфической противовирусной терапии ведет к увеличению «безвозвратных неврологических потерь» и частоты летального исхода. В таких случаях на практике врачи ограничиваются клиническим диагнозом, назначая противовирусную терапию, и в этом они совершенно правы [5].

Создание специфической противогерпетической химиотерапии было непростой задачей. Эти препараты должны были обладать рядом трудносочетимых свойств: высокой биодоступностью, специфичностью противовирусного действия, отсутствием канцерогенности, способностью взаимодействовать только с внутриклеточными мишенями (вирионами) и не повреждать здоровые клетки организма при отсутствии или минимальной токсичности [5, 10].

Активный поиск препаратов специфического действия привел к обнаружению антигерпетической активности группы аналогов нуклеозидов (все ДНК построены из комбинации и повторов нуклеозидов). Первыми из них в 1950–1960-е гг. были йоддезоксириндин, цитарбин, видарабин, рибавирин, которые в настоящее время не нашли широкого применения в клинической практике [11, 12]. В середине 70-х годов британской компанией был создан специфический противогерпетический аналог нуклеозидов ацикловир — 9(2-гидрокси-этокси)-метил-гуанин, который буквально произвел революцию в противовирусной терапии.

Механизм его действия уникален и связан с последовательным селективным фосфорилированием, катализатором которого служит вирускодируемая тимидинкиназа. Использована разница между ферментами, кодированными в вирусной частице, и ферментами клетки человека. В инфицированных герпес-вирусом клетках происходит фосфорилиро-

вание ацикловира. Под влиянием вирусной тимидинкиназы он превращается в монофосфат, который с помощью клеточных ферментов преобразуется в ди- и трифосфат. После фосфорилирования препарат накапливается только в клетках, пораженных вирусом, так как фосфорилированная форма ацикловира не проникает через клеточную мембрану. Вирусная ДНК-полимераза включает фосфорилированный ацикловир в ДНК вируса и тем самым прерывает синтез ДНК вируса. Важно, что ДНК-полимераза неинфицированных клеток «не видит» ацикловир. Из этого следуют два основных преимущества препарата: высокая избирательная активность в пораженных клетках организма и низкая токсичность для клеток человека [10].

Специфичность действия ацикловира основывается на том, что его могут использовать только ферменты герпес-вирусов. Чрезвычайно важным оказалось то, что этот механизм действия препарата не зависит от стадии заболевания, что делает препарат универсальным и для профилактического и для лечебного применения.

В сравнении с другими противовирусными препаратами ацикловир во много раз эффективнее. Это видно из следующих результатов, полученных на модели простого герпеса в культуре ткани.

Ингибирующая концентрация, мкмоль/л:

ацикловир 0,1

цитарбин 0,2

идоксуридин 1,0

видарабин 1,6

Чувствительность различных видов герпеса к ацикловиру не одинакова. Его противовирусная активность в порядке убывания выглядит таким образом: вирусы простого герпеса, вирус герпеса зостер, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус. Эффективность препарата в отношении каждого вируса определяется способностью к каталитическому превращению в инфицированных клетках в монофосфатную форму под действием вирусных тимидинкиназ и способностью трифосфатных форм препаратов ингибировать вирусную ДНК-полимеразу [10, 12].

Лечебная и профилактическая эффективность химиотерапии ацикловиrom при ВПГ-инфекциях составляет 75–90%, ветряной оспе, опоясывающем герпесе — 60–80%, ЦМВ-инфекциях — 30–70%. ЦМВ, не синтезирующий собственной тимидинкиназы, оказался малочувствительным к ацикловиру, для его подавления требуются более высокие дозы препарата [4, 5].

Несмотря на интенсивный скрининг, проводимый во всем мире, количество противогерпетических препаратов до настоящего времени крайне ограничено, что связано с особенностями паразитизма вирусов, поражающих геном клетки. Ацикловир и его аналоги (валацикловир, фамцикловир, ганцикловир) остаются ведущими в лечении герпес-вирусных инфекций [12, 13].

Областная детская инфекционная клиническая больница г. Харькова располагает опытом лечения герпес-вирусных инфекций у детей с использованием специфической противовирусной терапии. Назначая

противовирусные препараты, мы всегда искали новые, снижающие себестоимость лечения без ущерба для его качества подходы к терапии герпес-вирусных инфекций.

В последнее время мы стали широко использовать гевиран («Polpharma»), действующее начало его — ацикловир, который по своей эффективности не уступает другим противовирусным препаратам этой группы, а по фармакоэкономической доступности выгодно от них отличается [14].

Гевиран использовали у детей старше 2 лет при различных формах герпетической инфекции: ветряной оспе, ветряночном энцефалите, опоясывающем герпесе, герпетическом стоматите и герпетических энцефалитах. При ветряной оспе препарат назначали детям в дозе 20 мг/кг массы тела 4 раза в сутки в течение 5 дней. Это способствовало более быстрой нормализации температуры тела и регрессу клинической симптоматики (табл. 2).

Как следует из данных табл. 2, отмечаются достоверные различия в длительности лихорадки у больных основной и контрольной групп, а также между продолжительностью везикулезных высыпаний при ветряной оспе. Это дает возможность рекомендовать гевиран в качестве препарата выбора этиотропной терапии при ветряной оспе. Необходимо также отметить, что ни у одного больного с ветряной оспой при лечении гевираном не развился ветряночный энцефалит, в то время как дети, поступившие в клинику с диагнозом ветряночный энцефалит, противовирусную терапию на догоспитальном этапе не получали.

Больным с герпетическим энцефалитом гевиран назначался в качестве препарата ступенчатой терапии, которая предусматривала двухэтапное применение противовирусных препаратов с переходом в возможно более короткие сроки от парентерального на пероральный путь введения с учетом клинического состояния больного. Больные составили две группы. В первой из них (10 детей в возрасте от 3 до 12 лет) лечение проводилось виролексом — 10 мг/кг массы 3 раза в сутки внутривенно капельно в течение 7–10 дней; во второй группе (14 детей в возрасте от 3 до 13 лет) проводилась ступенчатая терапия: виролекс внутривенно капельно в той же дозе в течение 3–5 дней с последующим переходом на гевиран в дозе 20 мг/кг массы 4 раза в сутки внутрь в течение 5–7 дней. Средняя продолжительность лечения в стационаре у больных первой группы составила  $25 \pm 0,9$  дня, второй —  $23 \pm 1,3$  дня. Летальности и инвалидности в обеих группах больных не было.

Несмотря на почти одинаковую продолжительность пребывания детей в стационаре, фармакоэкономический эффект был более выражен при ступенчатой терапии с использованием гевирана, что видно из табл. 3.

Это позволило сделать вывод, что методика ступенчатой терапии с использованием гевирана является клинически обоснованной и экономически выгодной. Препарат в таблетированной форме, выпускаемый по 200, 400 и 800 мг, удобен для применения у детей различных возрастных групп.

Таблица 2

Показатели (в днях) эффективности гевирана у больных ветряной оспой

Продолжительность	Леченные гевираном, n = 9	Контрольная группа, n = 14	p
Лихорадки	$2,9 \pm 0,33$	$5,3 \pm 0,35$	$< 0,001$
Высыпаний	$3,3 \pm 0,43$	$5,6 \pm 0,34$	$< 0,05$

Таблица 3

Фармакологическая эффективность противовирусной терапии при герпетических энцефалитах у детей

Схема терапии	Стоимость терапии
Виролекс 10 мг/кг массы в/в капельно 3 раза в сутки в течение 10 дней	1260 грн
Виролекс 10 мг/кг массы в/в капельно 3 раза в сутки в течение 5 дней	630 грн
Гевиран 20 мг/кг массы внутрь 4 раза в сутки в течение 5 дней	$47,50 \approx 50$ грн
	Всего 680 грн

Сегодня лечащий врач свободен в выборе противогерпетических препаратов. Однако плохая осведомленность врачей различных специальностей в отношении этой проблемы приводит к диагностическим ошибкам и неадекватным методам лечения. Наиболее распространенные ошибки: поздно начатая специфическая противовирусная терапия, уменьшение дозы назначенного препарата в процессе лечения; сокращение продолжительности курса лечения; необоснованное применение таких препаратов, как интерфероны и иммуномодуляторы. Последние необходимо назначать с определенной осторожностью, чтобы не навредить больному, особенно ребенку. Так, иммуномодуляторы рекомендуют назначать в пролиферативную фазу иммунного ответа, не раньше 21-го дня при остром и 14-го дня при рецидивирующем процессе [5]. Поэтому антигерпетические остаются ведущими препаратами в лечении герпес-вирусных инфекций, что подтверждается многочисленными литературными исследованиями и нашими собственными клиническими наблюдениями [5, 10]. Одним из таких препаратов является гевиран.

Результаты наших наблюдений позволяют сделать вывод, что, во-первых, гевиран необходимо использовать в качестве этиотропной монотерапии при герпес-вирусных заболеваниях — ветряной оспе, опоясывающем герпесе, лабиальном герпесе, герпетическом стоматите, а во-вторых, рекомендовать в качестве препарата ступенчатой терапии при герпес-вирусных энцефалитах.

## Литература

1. Гранатов В.М. Герпес-вирусная инфекция.— М.; Н. Новгород: Мед. книга, 2001.— 88 с.
2. Неизвестная инфекция: герпес. Патогенез, диагностика, лечение / Ф.И. Абрамова, С.М. Безух, К.К. Борисенко и др. // Смоленск: Фармаграфикс, 1997.— 216 с.
3. Соколова Л.И., Кругляк А.Л. Клинико-диагностические аспекты герпетических поражений нервной системы // Доктор.— 2003.— № 1.— С. 58–61.
4. Матвеев В.А., Жаворонок С.В. Цитомегаловирусная инфекция у детей // Здоровоохр. Беларуси.— 1998.— № 3.— С. 28–31.
5. Хахалин Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике // Consilium medicum.— 2000.— Т. 2, № 2.— С. 1–9.
6. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: Меморандум совещания ВОЗ // Бюл. ВОЗ.— 1991.— № 3.— С. 11–18.
7. Прилуцький О.С. Сучасні методи діагностики цитомегаловірусної інфекції // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб: Зб. наук. праць.— К., 2002.— С. 278–281.
8. Anticytomegalovirus (anti-CMV) immunoglobulin G avidity in identification of pregnant women at risk of transmitting congenital CMV infection / T. Lazzarotto, P. Spezzacatena, S. Varani et al. // Clin. diagn. lab. immunol.— 1999.— Vol. 6, № 1.— P. 127–129.
9. Cytomegalovirus: comparative study of diagnostic techniques / V. Yagie, I. Cour, A. Kanaan et al. // Inform. Infect. Microbiol. Clin.— 1998.— Vol. 16, № 4.— P. 163–168.
10. Ершов Ф.И. Этиотропная терапия наиболее распространенных вирусных инфекций // Вестн. Рос. акад. мед. наук.— 2001.— № 11.— С. 34–39.
11. Чешик С.Г., Мартынов К.А., Штыкунова Е.В. Лечение цитомегаловирусной инфекции // Мед.-фарм. вестн.— 1996.— № 7–8.— С. 18–23.
12. Средства терапии и профилактики герпес-вирусных инфекций / Л.А. Панченко, И.Ю. Кучма, В.В. Грабарь и др. // Справочник для врачей.— Харьков: Оригинал, 1999.— 89 с.
13. Марков И.С. Клинический опыт применения цимевена (ганцикловира) для лечения цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов // Здоровье женщины.— 2001.— № 2.— С. 47–56.
14. Досвід використання етіотропної терапії у лікуванні хворих на HSV1/2 / В.В. Чоп'як, Н.Г. Горovenko, С.В. Подольська та ін. // Імунол. та алергол.— 2004.— № 4.— С. 1–4.

Поступила 05.05.2005

## UPDATED APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HERPES VIRUS INFECTIONS

L.A. Hodak, L.V. Mushenko, O.A. Rzhetskaya

## Summary

Updated data about herpes virus infection treatment, main role in which is played by anti-herpes drugs, are reported. A new antiviral drug Heviran is presented.