



На протяжении всего 20-го столетия интерес к проблеме генитального герпеса не ослабевал, но только в 60-70-е годы появились достаточно четкие представления об эпидемиологии, механизмах распространения и патофизиологии герпеса. Кульминацией этих исследований в 80-е годы стало создание и внедрение в практику британской фирмой "Wellcome Foundation LTD" первого противовирусного препарата ацикловира, революционное значение которого для теории и практики противовирусной терапии было оценено в 1986г. Нобелевской премией по медицине.

Лечение рецидивирующего генитального герпеса до сих пор, несмотря на существенное развитие фармакологической основы терапии, представляет значительные методические и практические трудности. Это объясняется непреодолимостью биологическими и фармакологическими методами длительной персистенции герпес-вирусов в организме человека, а также специфическим иммунодефицитом, сформированным у больных с рецидивирующим генитальным герпесом (ГГ).

В настоящее время только 27% пациентов с диагнозом ГГ получают противовирусную терапию, из них треть - местное лечение. Если учесть, что 60% пациентов имеют атипичную форму инфекции, то в целом около 95% пациентов с клиническими проявлениями ГГ вообще не получают лечения.

Основными задачами противогерпетической терапии являются:

1. Уменьшение клинических проявлений инфекции.
2. Предупреждение рецидивов.
3. Предупреждение передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Для постижения этих задач могут быть использованы различные методы терапии. Выделяют три основных подхода в лечении ГГ: применение противовирусной химиотерапии, иммунотерапии или комбинации этих методов.

Большинство зарубежных специалистов отдают предпочтение противовирусной химиотерапии, так как применение иммуномодулирующих препаратов, по их мнению, нецелесообразно в связи с несформированной окончательно концепцией иммунодефицита, возникающего при ГГ.

Отечественные специалисты считают правомочным применение иммуномодулирующих средств с целью блокады персистенции вируса, но иммуномодуляторы должны применяться после предварительного изучения количества и функционального резерва клеток-мишеней иммунной системы, так как ограничение иммунного ответа, вызванное специфическим иммунодефицитом, не может быть преодолено слабым неспецифическим стимулом. Наиболее перспективным им представляется сочетание или последовательное использование химиопрепаратов и иммунотерапии.

Теоретически идеальным вариантом химиотерапии был и остается механизм прямой инактивации вирусной ДНК, но из-за неизбежного общего токсического, цитопатического и канцерогенного эффекта этот способ для клинического использования оказался неприемлемым. Поэтому был разработан менее опасный способ инактивации вирусной ДНК - подавление активности вирусных ферментов,

обеспечивающих жизнедеятельность ДНК. Так были созданы видарабин, цитарабин, рибавирин, фоскарнет и другие противовирусные цитостатики. Однако эти препараты обладали выраженной токсичностью и вызывали мутации человеческой ДНК. Наиболее безопасным вариантом оказалось создание синтетических аналогов нуклеозидов герпес-вирусной ДНК, которые избирательно фосфорилируются не клеткой, а вирусспецифическим ферментом - тимидинкиназой. В процессе копирования вирусной ДНК эти псевдонуклеазиды встраиваются в дочерние вирусные ДНК, что приводит к генетическому дефекту или нежизнеспособности вирусной ДНК.

Первый лечебный синтетический нуклеозид был создан в 1974 г. фирмой "Glaxo Wellcome" - ацикловир - 9[(2-гидрокситокси-)-метил]-гуанин, синтетический ациклический аналог гуанозина. Гуанозин - один из самых частых концевых и внутренних нуклеозидов ДНК герпес-вирусов и составляет 16% всех повторов в цепях ДНК герпеса, что обусловило очень высокую терапевтическую активность ацикловира, ставшего "золотым стандартом" противогерпетической химиотерапии. Механизм действия ацикловира складывается из трех основных компонентов:

1. Ацикловир высокоспецифичен ферментам герпес-вирусов - этим обусловлены его высочайшая избирательность противогерпетического действия и невмешательство в биохимические процессы организма.

2. Тимидинкиназа герпес-вирусов в тысячи раз быстрее, чем клеточная, связывается с ацикловиром, поэтому фосфорилированный ацикловир накапливается практически только в инфицированных клетках (в остальных клетках его содержание не более 1%). Этим объясняется отсутствие цитотоксических, тератогенных и мутагенных свойств.

3. ДНК-полимераза вируса ошибочно включает фосфорилированный ацикловир вместо естественного дезоксигуанозинтрифосфата в концевые участки новых вирусных ДНК, и процесс сборки вирусных ДНК прекращается.

Важно отметить, что применение нуклеазидов обрывает процесс репликации вирусов на любой стадии и новые генерации вирусов не образуются. Будучи включенным в какой-либо участок новой ДНК, ацикловир никогда не заменяется естественным гуанином.

В последние 5 лет для клинической практики предложены два новых ациклических нуклеазидов - валацикловир и фамцикловир, в которых преодолен основной недостаток ацикловира - низкая биодоступность при пероральном применении.

Валацикловир (валтрекс) представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. Эфирная "надстройка" обеспечивает высокий уровень всасываемости перорально введенного препарата, повышая его биодоступность в 3,3-5,5 раза по сравнению с ацикловиром (15-30% и 50-70% соответственно, в зависимости от дозы). Благодаря высокой биодоступности валтрекс является лидером по комплаентности среди аналогов нуклеазидов. Механизмы действия валтрекса и ацикловира отличаются только на первом этапе: в кишечнике и печени валтрекс гидрализуется под действием фермента валацикловир-гидралазы и освобождается от эфирной "надстройки", полностью (около 99%) превращаясь в ацикловир, который далее включается в синтез дефектных вирусных ДНК.

Фамцикловир относится к группе пенцикловиров, так же как ацикловир (валтрекс) является аналогом гуанина и по своей клинической эффективности близок к ацикловиру (валтрексу). После перорального приема его биодоступность составляет 77%. Фамцикловир обладает рядом существенных преимуществ в сравнении с ацикловиром.

Это прежде всего высокий аффинитет к тимидинкиназе, значительное блокирование синтеза ДНК *in vitro* в инфицированных клетках, более выраженное блокирование репликации вируса между периодами приема препарата. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации препарата, почти в 2 раза меньше, чем у ацикловира, соотношение концентрации препарата в клетках, пораженных вирусом, к концентрации в здоровых клетках составляет 16,95:1.

К настоящему времени более 50 млн человек успешно прошли лечение ацикловиром и его аналогами местно, орально и парентерально, короткими и многолетними курсами. Некоторые пациенты принимали ацикловир непрерывно около 10 лет. Была отмечена абсолютная безопасность, высокая эффективность, хорошая переносимость препаратов и отсутствие значимых побочных эффектов. Не отмечено и тератогенных эффектов ацикловира и валтрекса при приеме во время беременности.

Стратегия лечения больных с рецидивирующим герпесом определяется рядом факторов: частотой рецидивов и тяжестью клинических симптомов (на основании субъективной оценки больного), состоянием иммунной системы, психосоциальными особенностями, наличием риска передачи инфекции половому партнеру или новорожденному, а также экономическими аспектами терапии. В настоящее время существует два варианта терапии рецидивирующего ГГ с использованием аналогов нуклеазидов: эпизодическая и превентивная (супрессивная) терапия.

Эпизодическая терапия подразумевает пероральный прием препаратов в момент обострения инфекции. Такой метод терапии показан больным с редкими, клинически невыраженными обострениями и при наличии четко определяемого продромального синдрома, во время которого следует начинать прием препаратов. Применение во время рецидива ГГ ацикловира в дозе 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней, валтрекса в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней и фамцикловира в дозе 125 мг 2 раза в день в течение 5 дней значительно уменьшает болевые ощущения и дискомфорт в зоне поражения, сокращает время заживления герпетических высыпаний на 1-2 дня, а также сокращает период вирусовыделения. Валтрекс при эпизодической терапии на 48% уменьшает число abortивных форм герпеса по сравнению с плацебо.

Для большинства больных с частыми рецидивами превентивная профилактическая терапия более целесообразна, чем эпизодическое лечение. Такой режим приема препаратов показан больным с редкими, но тяжелыми рецидивами, в дискордантных по ГГ парах с целью профилактики передачи инфекции, при наличии выраженных психосоциальных и психосексуальных реакций на рецидивы, а также при значительном влиянии инфекции на качество жизни больного. Препараты применяются ежедневно в непрерывном режиме в течение длительного времени. По данным разных авторов, при тяжелых формах инфекции превентивная терапия должна проводиться в непрерывном режиме в течение 2-5 лет.

В ходе научных исследований было показано, что наибольшая эффективность ацикловира (79% по сравнению с плацебо) при превентивной терапии достигается при приеме препарата в дозе 200 мг 4 раза в день. Однако дозировка ацикловира 400 мг 2 раза в день при несколько меньшей эффективности стала стандартной в США благодаря оптимальному сочетанию эффективности и удобства. Валтрекс рекомендуется принимать в дозе 500 мг в день при легком и среднетяжелом течении герпеса, при тяжелом течении, когда количество рецидивов больше 10 в год, по 1000 мг однократно или 250 мг 2 раза в день. Эффективность применения валтрекса составляет

71-85% по сравнению с 9,5% плацебо. S. Eisen и соавт. показали, что прием валтрекса по 500 мг в день в непрерывном режиме является самой комплаентной схемой превентивной терапии ГГ. Фамцикловир назначают по 250 мг 2 раза в день в непрерывном режиме.

Помимо снижения частоты рецидивов, превентивная терапия уменьшает асимптоматическое выделение вируса, следовательно, теоретически может снижать риск передачи вируса. По данным A. Wald, непрерывный прием ацикловира или валтрекса в оптимальных дозах может ослаблять бессимптомное вирусовыделение более чем на 85% по сравнению с плацебо; доля времени, в течение которого отмечалось выделение вируса, при приеме препаратов и плацебо составила 0,3% и 6,9% соответственно.

Превентивная терапия аналогами нуклеазидов улучшает психологическое состояние пациентов. Это подтверждается результатами исследования эффектов ацикловира на 102 больных с частыми рецидивами герпеса, проведенного L. Carney и соавт.. В процессе годичного курса терапии зафиксировано достоверное улучшение всех использованных показателей психологического состояния.

Однако в ряде случаев даже на фоне длительной превентивной терапии могут возникать обострения и эпизоды бессимптомного вирусовыделения, при которых не исключена возможность неумышленного инфицирования половых партнеров. Это объясняется, прежде всего, развитием устойчивости вируса герпеса к ацикловиру. За последние 10 лет увеличилось число исследований, в которых показано, что изоляты вируса простого герпеса (ВПГ)-2, полученные от пациенток с продолжающимися рецидивами ГГ на фоне длительной супрессивной терапии (более 4 мес), обладают резистентностью по отношению к ацикловиру.

В настоящее время описаны 3 основных механизма резистентности к ацикловиру. Наиболее известный среди них обусловлен отсутствием индукции вирусом специфической тимидинкиназы. Второй механизм - тимидинкиназа продуцируется, однако этот фермент генетически изменен и не может фосфорилировать ацикловир. Третий механизм связан с мутацией в гене ДНК-полимеразы, в результате чего снижается чувствительность к тормозящему действию ацикловир-трифосфата. Поэтому в случаях резистентности к ацикловиру следует использовать противовирусные препараты, не требующие их активации упомянутыми ферментами.

Были проведены исследования для выяснения связи длительного приема ацикловира с появлением устойчивых штаммов вирусов. Однако ими не было обнаружено вирусов-мутантов у больных с обострениями и без таковых на фоне супрессивной терапии. Подобные же данные были получены и другими исследователями, анализировавшими результаты лечения ацикловиром на протяжении 1 года приема препарата. Таким образом, помимо резистентности к ацикловиру результаты лечения, возможно, зависят и от других факторов.

Однако ни ацикловир, ни другие противовирусные агенты - фамцикловир, валацикловир - не предотвращают, ни перехода вируса в латентное состояние, ни возникновения рецидивов после их отмены, ни передачи инфекции, а также, к сожалению, не влияют на естественное течение этой инфекции в плане полного излечения. Поэтому на протяжении последних 2 десятилетий ученые изыскивают методы непосредственного воздействия на иммунную систему больных ГГ с целью стимуляции специфических и неспецифических ее факторов, тем самым способствуя

блокаде репродукции вируса.

Одним из перспективных подходов профилактики и лечения герпес-вирусных заболеваний является применение препаратов иммуноглобулинов человека. Использование их в терапии стало возможным с тех пор, как Кон и соавт. в 1946 г. впервые описали метод выделения иммуноглобулинов из плазмы людей, позже получивший известность как фракционирование по Кону. Защитное действие специфических антител при герпес-вирусной инфекции связывают с активацией комплементопосредованного лизиса и антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) в отношении инфицированных клеток. Герпесспецифические антитела, участвующие в реакции АЗКЦ, принадлежат в основном к 1-му и 3-му подклассам IgG, присутствующим в большинстве сывороток больных герпесом. Антитела, появляющиеся в сыворотке в результате активной или пассивной иммунизации или вследствие инфекции, способны в значительной степени ограничивать виремию и тем самым влиять на распространение вируса в организме. При этом нейтрализация вируса наиболее эффективно проявляется в первые часы с момента заражения, когда вирус еще не внедрился в клетки.

Вначале были доступны лишь иммуноглобулины для внутримышечного применения, так называемые стандартные иммуноглобулины. Но наибольшее распространение клиническое применение иммуноглобулинов получает с момента создания фармакологических форм для внутривенного введения, особенно высокообогащенных гипериммуноглобулинов.

Как в нашей стране, так и за рубежом была продемонстрирована эффективность использования в клинике препаратов стандартного иммуноглобулина для лечения ГГ. Причем данный препарат давал хороший эффект в виде монотерапии и комбинированного использования с химиопрепаратами и вакцинотерапией.

Пассивная иммунизация специфическими противогерпетическими иммуноглобулинами (СПИГ) в титре 1:320; 1:640 (Свердловский НИИ вирусных инфекций Минздрава СССР) была проведена 38 пациенткам с острыми проявлениями ГГ: по 2 дозы СПИГ с интервалом в 3-4 дня на курс 5 внутримышечных инъекций. Исследование А.Т.Сосновского и соавт. демонстрирует увеличение продолжительности межрецидивного периода после комбинированного использования иммуноглобулина направленного действия и вакцинотерапии у больных с типичными проявлениями ГГ в 3-4 раза. Отдаленные результаты наблюдения показали, что у 3 из 21 леченных рецидивов не было 18 мес, у 3 - ремиссия продолжалась до 6 мес, у 11 - от 3 до 6 мес, у 2 - эффекта не было. Ранее у обследованных обострения были каждые 15 - 90 дней. Побочные явления в виде тошноты, слабости и подъема температуры тела до 39,00 °C выявлены в 2 случаях.

Специфический противогерпетический иммуноглобулин для внутримышечного введения можно использовать и у новорожденных. Имеются сообщения об успешном применении стандартных иммуноглобулинов для внутривенного введения - сандоглобулина, интраглобина, гаммавенина.

Иммуноглобулины IV поколения для внутривенного введения, созданные в 90-е годы, являются на сегодняшний день максимально вирусбезопасными, хорошо переносимыми, наиболее удобными для применения и доказавшими свою эффективность при вирусной инфекции. К их числу относятся октагам, полиглобин, альфаглобулин. Таким образом, препараты иммуноглобулинов, несомненно, займут достойное место в общем, комплексе

противогерпетического лечения.

Теоретической предпосылкой для использования вакцинотерапии при ГГ явилось предположение о возможности усиления специфического противогерпетического иммунитета на фоне повторного введения вирусного антигена. В настоящее время все существующие вакцины подразделяются на живые, инаktivированные (цельновирионные и субъединичные) и рекомбинантные.

Живые вакцины представляют собой ослабленные штаммы ВПГ, полученные спонтанно или путем целенаправленного отбора, а также с помощью генно-инженерной технологии. Последний способ получения живых вакцин наиболее перспективный, так как он позволяет изменить структуру штамма вируса для создания безопасных живых вакцин.

Инаktivированные вакцины готовят из очищенного концентрированного вируса, инаktivированного формальдегидом, ультрафиолетовым облучением или термообработкой. Достоинством этих вакцин является дозировка антигена и, следовательно, более или менее стандартный иммунный ответ.

Субъединичные (расщепленные) герпетические вакцины (СГВ) не содержат вирусной ДНК. СГВ содержат гликопротеиды оболочки ВПГ или мембран-клеток.

Иммунный ответ, индуцированный живыми вакцинами, выше и длительней. Однако, учитывая присутствие в ней ДНК, а также сложность получения аттенуированных штаммов, апатогенных для человека, но достаточно иммуногенных и не способных вызывать латентную инфекцию нервных ганглиев, способствовало тому, что в настоящее время живые вакцины при ГГ не используют.

В отношении получения "убитых" вакцин существует также ряд технических трудностей. Это, прежде всего невозможность их полной очистки от культуральных балластов и стандартизирования. В России с 1982 г. начат промышленный выпуск герпетической культуральной инаktivированной вакцины. Вакцина представляет собой выращенный на культуре клеток куриного эмбриона и инаktivированный формалином ВПГ 1-го и 2-го антигенного типа. К настоящему времени проведено клиническое испытание отечественной вакцины у нескольких тысяч больных с тяжелыми формами герпеса.

Важной методологической особенностью использования вакцины отечественными учеными является ее применение с целью профилактики рецидивов заболевания только в периоде затухания острых его явлений, что позволило получить стойкий противорецидивный эффект. Поэтому вакцину следует назначать сразу же после курса химиопрепаратов и иммуноглобулинов. За рубежом вакцина долгое время использовалась только при лечении острых проявлений заболевания, однако в последние годы появились работы, указывающие на целесообразность назначения противогерпетической вакцины в межрецидивном периоде, что в значительном проценте случаев способствует удлинению межрецидивного периода.

Результаты 10 лет наблюдений за больными, получающими герпетическую вакцину, показали, что при кожных формах герпеса положительный эффект выявлен в 90% случаев, в то время как при ГГ рецидивы прекратились у 60% больных.

Можно считать, что клиническую эффективность герпетической вакцины в настоящее время большинство исследователей не оспаривают. В то время как вокруг механизмов ее действия идут жаркие споры. С точки зрения Л.Н. Хахалина, до настоящего времени не сформировалась научнообоснованная концепция положительного эффекта

вакцинотерапии. А большинство исследователей считают, что эффективность герпетической вакцины в основном связана со стимуляцией реакций клеточного иммунитета.

Вакцинотерапия не повышает титры вируснейтрализующих антител в крови больных хроническим герпесом. В отношении увеличения титров комплементсвязывающих антител имеются противоречивые мнения.

Признавая безусловный положительный эффект вакцинотерапии в плане урежения рецидивов герпеса, необходимо остановиться и на возможном отрицательном влиянии вакцины на организм человека. Инактивация вируса может полностью исключить его инфекционность, однако не подавляет онкогенные потенциалы вирионов, поскольку физическая обработка не приводит к полной инаktivации вирусной ДНК, которая содержит онкоген (примерно 3% всей ДНК ВПГ). Представленный факт ставит под сомнение безопасность цельновирусной вакцины. Поэтому цельновирусную вакцину следует использовать только при условии лабораторно подтвержденных случаев герпеса, т.е. в ситуации объективно контролируемой инфекции (так как постоянная персистенция ВПГ-2 в организме больного человека снимает определенную часть возражений о применении цельновирусной вакцины).

Субъединичные вакцины в сравнении с живыми и инаktivированными имеют ряд серьезных преимуществ. Это, прежде всего высокая степень их очистки и минимальные (следовые) количества ДНК. Однако субъединичные вакцины - слабые иммуногены и нуждаются в использовании адъювантов, а также процесс их очистки экономически дорогостоящий.

Наиболее перспективными являются очищенные субъединичные гликопротеиновые антигенные препараты, свободные от определяемой ДНК, способные снизить проявления рецидивирующей герпетической инфекции посредством защиты серонегативных инфицированных лиц от возникновения латентной ганглиональной инфекции вслед за первичным эпизодом.

СГВ - вариант, альтернативный использованию вакцины цельновирионной, содержат гликопротеиды (ГП) оболочки ВПГ или мембран инфицированных клеток и в целом существенно редуцированный набор чужеродных организму белков в сравнении даже с высокоочищенными цельновирионными вакцинами. Применение СГВ, таким образом, исключает как возможность развития латентной герпесной инфекции, так и проявления онкогенных потенций на фоне лечения. Протективный эффект СГВ, как правило, не носит выраженного типоспецифического характера, хотя перекрестная защита при этом незначительна. СГВ способна ограничивать развитие и даже блокировать уже установившуюся латентную инфекцию нервных ганглиев, значительно снижая выделение вируса ганглионарными клетками.

Таким образом, современная антивирусная терапия эффективно уменьшает клинические проявления ГГ, положительно влияя также и на психическое состояние пациентов. Углубление знаний о передаче, клинических проявлениях и психологических последствиях инфекции должно способствовать совершенствованию методов терапии этого заболевания.

Литература:

1. Corey L. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. France, 1997.
2. Масюкова С.А., Резайкина А.Ю. Гребенюк В.И. и др. Иммунотерапия

рецидивирующего простого герпеса (клиническое и электронно-микроскопическое исследование). Бюлл. Заболевания, передаваемые половым путем. 1995; 2: 27-30.

3. Хахалин Л.Н. Вирус простого герпеса у человека. Consilium medicum 1999; 1: 5-18.

4. Семинар ВОЗ по иммуновирологии. Иммунологические аспекты профилактики вирусных инфекций. Бюлл. ВОЗ. 1987; 65:1.

5. Хахалин Л.Н. Этиопатогенетическое обоснование современной терапии генитального герпеса. Информационно-аналитический бюллетень. Заболевания, передаваемые половым путем. 1995; 3: 18-22.