

Стратегия и тактика ведения пациентов с герпес-вирусными инфекциями кожи и слизистыми (стандартизация терапии)

А.А. Халдин

Некоммерческое партнерство «Герпес-Форум» (президент — проф. А. А. Халдин)

На основании анализа существующих подходов к терапии герпес-вирусных инфекций и собственного опыта предложены изменения в стандартах терапии простого и опоясывающего герпеса. Даны практические и патогенетические обоснования необходимости комплексной этиопатогенетической терапии герпес-вирусных инфекций. Предложены конкретные дополнения к существующим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов, которые позволят повысить эффективность лечения и позволят купировать клинические проявления инфекций на любой стадии обострения.

Ключевые слова: *простой герпес, опоясывающий герпес, ациклические нуклеозиды, рекомбинантные α_2 -интерфероны, терапия*

THERAPEUTIC STRATEGY IN PATIENTS WITH HERPESVIRUS INFECTIONS OF THE SKIN AND MUCOSA (TREATMENT STANDARDIZATION)

A.A. Khaldin

Based on analysis of the known approaches to therapy of herpesvirus infections and his own experience, the author suggests modifications in standard therapies for herpes simplex and herpes zoster. Validation of combined etiopathogenetic therapy of herpesvirus infections is presented, based on the practical and pathogenetic approaches. The author's supplement to the recommendations of the Russian Society of Dermato-Venereologists is expected to improve the treatment efficiency and arrest the clinical manifestations of infections at any stage of exacerbation.

Key words: *herpes simplex, herpes zoster, acyclic nucleosides, recombinant α_2 -interferons, therapy*

Объективная оценка уровня оказания специализированной медицинской помощи убедительно свидетельствует в пользу ее стандартизации. Это относится ко всем клиническим специальностям, в том числе к дерматовенерологии. Определенные успехи в этом направлении достигнуты. В частности, под эгидой Российского общества дерматовенерологов в 2010 г. разработаны «Клинические рекомендации» по 38 нозологиям болезней кожи, микологии и инфекциям, передаваемым половым путем. В их число вошли и рекомендации по ведению пациентов с генитальным герпесом и отдельным дополнением — рекомендации по ведению пациентов с опоясывающим герпесом (ОГ) [1, 2]. Это, безусловно, является позитивным моментом, отражающим эпидемиологическую значимость герпес-вирусных инфекций и связанных с ними социальных и экономических аспектов. Однако сами рекомендации требуют некоторых дополнений и определенной коррекции, что позволит значительно повысить качество медицинской помощи и поможет практическим врачам назначать адекватное лечение в зависимости от стадии и тяжести течения вирусного процесса, а не от его нозологической формы. В первую очередь это касается простого герпеса (ПГ). Само сужение данного диагноза до исключительно генитальной локализации инфекционного процесса значительно затрудняет понимание сущности и патогенеза заболевания, возможных

вирусных осложнений и как следствие ограничивает терапевтические возможности врача. Следуя сегодняшним рекомендациям, дерматовенеролог должен оказывать адекватную помощь исключительно при локализации ПГ только в области гениталий. Таким образом, при остальных формах заболевания (орофациальная, глuteальная и т.д.) пациент остается либо без лечения, либо получает местную, симптоматическую терапию, что в корне неправильно. ПГ — это классический системный иммунозависимый вирусный процесс. Его патогенез, негативное действие вируса простого герпеса (ВПГ) на различные органы и системы не зависят от приуроченности высыпаний к тому или иному локусу кожи или видимых слизистых. Следовательно, и подходы к терапии не должны от этого зависеть. Они должны базироваться на оценке тяжести течения вирусного процесса и сроках обращения пациента за консультацией [3]. Необходимость включения в рекомендации именно такого подхода основана на анализе ситуации в практическом здравоохранении, когда врач не совсем понимает, как ему поступать, если на прием обратился больной ПГ в области лица или с высыпаниями в области гениталий, но на 2-е или 3-и сутки рецидива.

Идя по пути исключения полипрагмазии из врачебной практики, нельзя вдаваться в другую крайность — идти по пути унифицирования терапии под одну группу лекарственных средств особенно тогда,

Сведения об авторе:

Халдин А.А. — д-р мед. наук, проф. (khaldinderma@yandex.ru).

когда речь идет о хронических, персистирующих инфекциях, к которым относится и ВПГ. Взяв за основу стандарты рекомендации разных европейских стран и США, следует признать, что при герпес-вирусных инфекциях они далеки от совершенства в силу ряда объективных причин. Самая главная — это то, что появление группы ациклических синтетических нуклеозидов создало за рубежом иллюзию решения проблемы ПГ. Действительно, этиотропный подход к лечению является наиболее эффективным и отвечает современным представлениям о рациональной антибактериальной и противовирусной терапии. Однако в случае герпес-вирусных инфекций этот подход, к сожалению, оказался во многом паллиативным. В действительности наряду с имеющимся механизмом нарушения репликации ВПГ за счет высокого сродства синтетических ациклических нуклеозидов к вирусной тимидинкиназе, который проявляется только в период активного деления ВПГ, других противовирусных эффектов у них нет. Это в свою очередь значительно ограничивает показания к применению данной группы средств, которые должны предусматривать их назначение исключительно в период предвестников рецидива. Об этом в «Клинических рекомендациях» упомянуто вскользь, хотя требует значительно большего внимания, так как практический врач зачастую не всегда понимает, от чего зависит противовирусный эффект ациклических нуклеозидов и когда его можно достичь. В связи с этим в новой редакции при сохранении схем и курсов препаратов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) необходима четкая констатация срока начала их приема — явления предвестников или 1-е сутки рецидива. Во всех остальных случаях монотерапия синтетическими ациклическими нуклеозидами малоэффективна. Более того, отсутствие видимого результата лечения может привести к дискредитации лекарственного средства в глазах как пациента, так и врача. Выход из данной ситуации заключается в том, что необходимо включение в стандарты терапии патогенетических средств, которые полностью обоснованы при хронических вирусных инфекциях, так как дают прямой противовирусный эффект. Речь идет о рекомбинантных генно-инженерных α_2 -интерферонах (ИФН). Давно и убедительно доказано, что главным барьером для вирусов служит система ИФН. Именно эндогенные ИФН, выполняя роль естественного антибиотика, уничтожают вирусы при их попадании в организм или активации хронической инфекции [4]. Таким образом, ИФН, с одной стороны, являются иммунными агентами, с другой — выполняют прямую противовирусную функцию. Особенно важно то, что введение ИФН в организм не влияет на активизацию системы иммунитета в целом, а, по сути, восполняет нехватку выработки собственного, т.е. данный подход носит характер иммунозамещения или иммуновосполнения и не противоречит мнению зарубежных специалистов о целесообразности активации и коррекции системы иммунитета при ПГ. Оценка основных механизмов действия ИФН позволяет сегодня говорить о них как о иммунопротекторах с прямым противовирусным

эффектом. Следует также подчеркнуть, что интерферонотерапия как самостоятельный метод давно существует за рубежом и с успехом применяется при ряде заболеваний, а целый ряд ИФН зарегистрирован в Европе и США в виде лекарственных форм как самостоятельная фармакологическая группа. Одной из причин, ограничивающих широкое применение ИФН в клинической практике, является то, что большинство из них при парентеральном введении вызывает целый ряд нежелательных побочных реакций: гриппоподобный синдром, головную боль, судороги и прочие тяжелые состояния. Однако отечественный препарат Виферон (рекомбинантный α_{2b} -ИФН в комбинации с антиоксидантами) в виде ректальных суппозиторияев позволил полностью исключить эти явления. Следует подчеркнуть, что эффективность и безопасность Виферона, доказана результатами многочисленных клинических исследований и практическим опытом применения с 1996 г. В настоящее время Виферон входит в список «жизненно необходимых лекарственных средств» и, что крайне важно, разрешен к назначению у беременных и у детей с 1-го дня жизни. В существующих официальных инструкциях по медицинскому применению препарата Виферон среди показаний есть следующие: «В комплексной терапии у взрослых, в том числе беременных с первичной или рецидивирующей герпетической инфекцией кожи и слизистых оболочек, локализованная форма, легкое и среднетяжелое течение, в том числе урогенитальная форма». Таким образом, нет никаких юридических или иных причин, препятствующих включению препарата Виферон в клинические рекомендации по лечению пациентов с ПГ, в том числе генитальной локализации.

В качестве редакции «Клинических рекомендаций» можно предложить стандартизацию терапии, предусматривающую две клинические ситуации. Следует уточнить, что в случае начала лечения в период предвестников рецидива ПГ основной группой препаратов являются ациклические синтетические нуклеозиды, а рекомбинантные α_{2b} -ИФН назначают в виде вспомогательной терапии для устранения возможного системного влияния ВПГ на организм. При обращении пациента на высоте обострения заболевания основным методом лечения становятся рекомбинантные α_{2b} -ИФН, а синтетические нуклеозиды выполняют вспомогательную функцию, предотвращая возможность репликации ВПГ в очагах их цитопатического действия (предотвращение развития герпетических бронхитов, эзофагитов, гастритов, циститов, проктитов и т. д.). Дозы и длительность терапии препаратом Виферон должны соответствовать имеющимся инструкциям. Таким образом, идеальным вариантом «Клинических рекомендаций ПГ», отвечающим современным требованиям, был бы представленный ниже:

Лечение первичного эпизода ПГ:

ацикловир по 400 мг 3 раза в сутки в течение 5—10 дней в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияев по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней,

или

валациклоvir по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5—10 дней в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияв по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней,

или

фамциклоvir по 250 мг 3 раза в сутки в течение 5—10 дней в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияв по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней.

Лечение рецидивирующего герпеса (обострение):

ациклоvir по 400 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияв по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней,

или

валациклоvir по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияв по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней,

или

фамциклоvir по 125 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияв по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней.

Лечение беременных:

ациклоvir по 400 мг 3 раза в сутки в течение 5—10 дней,

или

ациклоvir по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5—10 дней в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияв по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней.

Лечение неонатального герпеса:

ациклоvir 20 мг на 1 кг массы тела внутривенно 3 раза в сутки в течение 10—21 дня в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияв по 150 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней.

Требуется внесение дополнений и в «Клинические рекомендации» по ОГ. Это продиктовано рядом положений, не нашедших отражения в ныне существующих. В частности, в них предложена эффективная терапия исключительно в одной клинической ситуации, когда пациент обращается к врачу в первые 72 ч от момента начала вирусного процесса. Эта идеальная ситуация далека от повседневной клинической практики, что подтверждается мнением и наших зарубежных коллег, которые в качестве основной проблемы терапии ОГ и возникновения постгерпетических невралгий отмечают позднее обращение к врачу. Сегодня данная проблема становится еще более актуальной, так как среди особенностей клиники ОГ следует особо отметить безболеное начало заболевания. Статистически более половины больных обращаются за медицинской помощью на 5—7-е сутки. Существующие «Клинические рекомендации» данную ситуацию не учитывают. По-видимому, наиболее правильным

решением является комбинированная терапия ОГ, включающая ациклические синтетические нуклеозиды и ИФН, что позволит, не уточняя сроки начала лечения, обеспечить как купирование острых проявлений инфекции, так и развитие осложнений или по крайней мере их минимизировать. В новой редакции «Клинических рекомендаций» по терапии ОГ данный подход может выглядеть следующим образом.

Схемы терапии ОГ у взрослых пациентов:

валациклоvir по 1000 мг 3 раза в сутки перорально в течение 7 дней в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияв по 3 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней,

или

фамциклоvir по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияв по 3 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней,

или

ациклоvir по 800 мг 5 раз в сутки перорально в течение 7—10 дней в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияв по 3 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней.

Схема терапии ОГ у детей:

ациклоvir 20 мг на 1 кг массы тела 4 раза в сутки перорально в течение 5 дней в комбинации с рекомбинантными α_{2b} -ИФН в виде ректальных суппозиторияв по 500 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней.

Обращает внимание и тот факт, что в «Клинических рекомендациях», посвященных герпес-вирусным инфекциям, полностью отсутствуют рекомендации по местной терапии. Вместе с тем период формирования пузырьков как при ПГ, так и при ОГ является наиболее эпидемиологически опасным. Необходимо также учитывать научные данные, свидетельствующие о необходимости включения местной терапии в комплекс лечебных мероприятий при герпес-вирусных инфекциях. Патогенетическим обоснованием для назначения наружных противогерпетических средств служат результаты проведенных исследований по состоянию местного иммунитета в локусах традиционных высыпаний, а также изучения биологии вируса при формировании пузырьков элементов. Так, в ряде работ показано, что наряду с системным иммунодефицитом, лежащим в основе реактивации ВПГ, наблюдается снижение местной резистентности кожи и слизистых, материальным субстратом которого главным образом являются В- и Т-лимфоциты: макрофаги, нейтрофильные лейкоциты и кератиноциты. Результатом депрессии локального иммунитета являются незавершенный фагоцитоз вирусов и уменьшение продукции в первую очередь α -ИФН, естественного «противовирусного антибиотика», активно участвующего в цитолизе инфекционного начала [5, 6]. Более того, сегодня можно достоверно говорить о том, что выраженность нарушений местных реакций иммунитета прямо коррелирует с

системным иммунодефицитом и требует соответствующей коррекции [7].

При изучении механизмов персистенции и репликации герпес-вирусной инфекции установлено, что полный цикл репродукции ВПГ и ВВЗ с выходом полноценных вирионов, возможно, происходит именно в эпителиальных клетках, т. е. в процессе формирования везикул, когда возбудитель проявляет свое цитопатическое действие [5].

Также в ряде работ при электронной микроскопии гистологических биоптатов кожи получены данные о наличии возбудителя ПГ в виде провируса в местах традиционных клинических проявлений в период ремиссии заболевания [6].

Наиболее эффективными средствами для местной терапии являются рекомбинантные α_2 -ИФН [8]. По-видимому, это обусловлено тем, что именно α -ИФН играют наиболее важную роль при санации острой вирусной инфекции, которой собственно и является как рецидив ПГ, так и острое проявление ОГ.

Среди данной группы препаратов можно выделить препарат Виферон, который наряду с парентеральной формой в виде ректальных суппозиториев имеет две наружные — мазь и гель. Многотипное применение этих средств в клинической практике показало их высокую эффективность и безопасность при купировании острых проявлений герпес-вирусных инфекций [8].

Таким образом, формирование новой концепции стандартизации терапии герпес-вирусных инфекций, отвечающей современным представлениям о патогенезе заболеваний и сущности инфекционных процессов, позволит значительно повысить качество

медицинской помощи пациентам, что является одним из приоритетных направлений модернизации отечественного здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А., ред. Дерматовенерология: Клинические рекомендации. М.: ДЭКС-Пресс; 2010.
2. Кубанова А.А., ред. Опоясывающий герпес: Клинические рекомендации. М.: ДЭКС-Пресс; 2010.
3. Халдин А.А., Львов А.Н., Маркова Ю.А. Стандартизация ведения пациентов с рецидивирующим простым герпесом: терапия, профилактика и консультирование. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010; 2: 63—9.
4. Еришов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996.
5. Глинских Н.П. Герпесвирусы человека. Герпес: неизвестная эпидемия. Смоленск: Фарманграфикс; 1997: 6—19.
6. Каламкарян А.А., Делекторский В.В., Гребенюк В.Н., Масюкова С.А., Захалева В.А. Некоторые особенности местного иммунитета у больных генитальным герпесом. Вестник дерматологии и венерологии. 1982; 4: 4—6.
7. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Халдин А.А., Сускова В.С. Клинико-патогенетическое значение иммунологического реагирования при простом герпесе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001; 2: 31—6.
8. Носоченко Г.Ф., Кусов В.В., Парфенов В.В., Симановский С.Е., Малиновская В.В., Алиханов А.Х. Опыт лечения больных рецидивирующим герпесом мазью Виферон. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000; 1: 35—8.

Поступила 02.09.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.5-001.4-036.17-085.382

Современные методы лечения длительно незаживающих ран кожи

Н.В. Просянникова¹, Е.В. Липова¹, К.А. Покровский², Г.Н. Тарасенко³

¹ФГБУ Поликлиника №1 (главный врач — проф. Е.Л. Никонов) Управления делами Президента России, Москва; ²городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова (главный врач — проф. А.С. Шкода), Москва; ³ФГКУ 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого (начальник — проф. С. А. Белякин) Минобороны России.

Освещена проблема лечения длительно незаживающих ран кожи. Описаны новая современная методика лечения — богатая тромбоцитам плазма, способы изготовления и применения, а также проведен метаанализ данных зарубежной литературы, касающихся эффективности использования этого метода.

Ключевые слова: длительно незаживающие раны и язвы кожи, аутологичная и гетерологичная богатая тромбоцитами плазма, богатая тромбоцитам плазма, факторы роста тромбоцитов

Сведения об авторах:

Просянникова Н.В. — врач (tynrik@yandex.ru); Липова Е.В. — д-р мед. наук, проф.; Покровский К.А. — д-р мед. наук, проф.; Тарасенко Г.Н. — канд. мед. наук, доцент.