

ЛАБИАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС У ВЗРОСЛЫХ

*Siyob Abu Ali ibn Sino nomidagi Jamoat salomatligi texnikumi***RO‘ZIYEVA FERUZA BEKNAZAR QIZI
XAFIZOVA MEXRIBON ABDUXALIMOVNA**

Аннотация: В связи с широкой распространенностью лабиальный герпес является актуальной проблемой как для пациентов, которые не всегда обращаются за медицинской помощью, так и для врачей разных специальностей — дерматологов, иммунологов, стоматологов, которые, как правило, встречаются с тяжелой, часто рецидивирующей формой герпесвирусной инфекции. В представленной обзорной статье раскрыта проблематика лабиального герпеса — описаны современные данные о патогенезе и особенностях иммунного ответа при герпесвирусной инфекции, варианты клинического течения заболевания и возможные ошибки в диагностике. В статье обозначены основные стратегии терапии герпесвирусных инфекций, включающие применение как этиотропных, так и иммуномодулирующих препаратов. Использование иммуностропных средств должно базироваться на знании иммунопатогенеза заболеваний и возможностях современной иммунодиагностики и иммунофармакологии. Представлены клинические наблюдения пациентов с лабиальным герпесом, в лечении которых была использована топическая форма (гель) иммуномодулирующего препарата, содержащего сумму полисахаридов побегов растения *Solanum tuberosum*. Сделаны выводы, что данная лекарственная форма может с успехом применяться в качестве вспомогательной местной терапии для лечения рецидивов герпесвирусной инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса 1-го типа.

Annotatsiya: Keng tarqalganligi sababli labial herpes har doim ham tibbiy yordamga murojaat qilmaydigan bemorlar uchun ham, turli mutaxassislikdagi shifokorlar — dermatologlar, immunologlar, stomatologlar uchun ham dolzarb muammo bo'lib, ular odatda herpesvirus infeksiyasining og'ir, tez-tez takrorlanadigan shakliga duch kelishadi. Taqdim etilgan maqolada labial herpesning muammolari ochib berilgan — herpesvirus infeksiyasida patogenezi va immunitet reaksiyasining xususiyatlari, kasallikning klinik kursi variantlari va tashxisdagi mumkin bo'lgan xatolar haqida zamonaviy ma'lumotlar tasvirlangan. Maqolada Herpesvirus infeksiyalarini davolashning asosiy strategiyalari, shu jumladan etiotropik va immunomodulyatsion dorilarni qo'llash ko'rsatilgan. Immunotrop vositalardan foydalanish kasalliklarning immunopatogenezi va zamonaviy

immunodiagnostika va immunofarmakologiya imkoniyatlarini bilishga asoslangan bo'lishi kerak. Labial herpes bilan og'riqan bemorlarning klinik kuzatuvlari taqdim etilgan bo'lib, ularni davolashda Solanum tuberosum o'simlik kurtaklarining polisakkaridlari yig'indisini o'z ichiga olgan immunomodulyatsion preparatning topikal shakli (gel) ishlatilgan. Xulosa shuki, ushbu dozalash shakli 1-turdagi herpes simplex virusi tufayli herpes virusi infeksiyasining takrorlanishini davolash uchun yordamchi mahalliy terapiya sifatida muvaffaqiyatli ishlatilishi mumkin.

Ключевые слова: вирусы простого герпеса, ВПГ-1, лабиальный герпес, иммуномодуляторы, местная терапия, полисахариды растения Solanum tuberosum.

Калит so'zlar: herpes simplex viruslari, HSV-1, herpes labial, Immunomodulyatorlar, topikal terapiya, Solanum tuberosum o'simlik polisakkaridlari.

Введение

Лабиальный герпес — широко распространенное и высококонтагиозное инфекционное заболевание, вызываемое вирусами простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и, реже, 2-го (ВПГ-2) типов. Клинически лабиальный герпес характеризуется везикулярными высыпаниями на слизистой оболочке ротовой полости, красной кайме губ, периоральной области.

Эпидемиология

По разным оценкам, от 60 до 90% населения мира инфицированы ВПГ, однако в большинстве случаев ВПГ-инфекция протекает бессимптомно [1]. Инфицирование ВПГ-1, как правило, происходит в детском возрасте, пик заболеваемости достигается к 2–3 годам, и к 5 годам бывает поражено около 33% детей [2]. За последние два десятилетия заболеваемость лабиальным герпесом возросла — отмечается более 23 млн новых случаев в год, при этом рецидивирующими формами страдают от 15 до 40% инфицированных [3]. Количество рецидивов лабиального герпеса, как правило, невысоко — до двух эпизодов в год, и лишь в 5–10% случаев отмечается высокая частота обострений — 6 и более эпизодов в год [3].

Провоцирующими факторами развития рецидива являются экзогенные и эндогенные условия, способствующие локальной или системной иммуносупрессии: инфекции верхних дыхательных путей, включая COVID-19, лихорадка, локальная травматизация эпителия, менструация, беременность, переутомление, психологический стресс, стоматологические и косметологические процедуры, воздействие солнечного света или ультрафиолета, диета, богатая продуктами с содержанием аргинина (например, шоколад, орехи, семена) [3, 4].

Передача

Вирусы простого герпеса, как и вся группа α -герпесвирусов, относятся к антропонозам, источником инфицирования является человек. Основные механизмы передачи — воздушно-капельный, контактный и контактно-бытовой. В большинстве случаев ВПГ-1 передается через слюну или травмированную кожу. Инфицирование разными типами ВПГ, как правило, происходит в разные возрастные периоды: ВПГ-1 — в детском возрасте контактно-бытовым путем, ВПГ-2 — с началом половой жизни при орально-генитальных контактах. Передача ВПГ-1 при орально-генитальном контакте также может привести к развитию генитального герпеса. ВПГ наиболее контагиозны в первые 24–48 ч от начала клинических проявлений [4, 5].

Патогенез

Попадая на слизистые оболочки или поврежденную кожу, ВПГ проникают в эпителиоциты, где активно реплицируются и проникают в нервные окончания сенсорных нейронов, иннервирующих область инфицирования. Далее ретроградным аксональным потоком ВПГ транспортируются через сенсорные нейроны в нейрональные ядра тройничного или спинального сенсорных ганглиев, где переходят в латентное состояние. При реактивации вирионы перемещаются с антероградным аксональным потоком от спинного нервного ганглия в нервные окончания, иннервирующие кожу или слизистые оболочки, где произошло первоначальное инфицирование (красная кайма губ, слизистая оболочка ротоглотки и т. д.). Здесь вирионы могут выделяться бессимптомно или провоцировать характерную клиническую картину вирус-индуцированного воспаления [4, 6].

Иммунологические аспекты ВПГ-инфекции

Иммунологическая защита против ВПГ-инфекции включает факторы врожденного и приобретенного иммунитета. При попадании вирусного патогена в эпителиоциты происходит активация эндосомальных Toll-подобных рецепторов, которые в свою очередь индуцируют интерфероновые регуляторные факторы, запуская противовирусный иммунный ответ. Интерфероны (ИФН) I типа инициируют экспрессию молекул адгезии, активируя хемотаксис нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, усиливают фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов. Активированные макрофаги в свою очередь секретируют широкий спектр цитокинов, привлекая дополнительные факторы врожденного иммунного ответа. Рекрутированные нейтрофилы способствуют апоптозу и фагоцитозу инфицированных клеток. Сигнализация ИФН I типа при вирусной инфекции необходима также для созревания дендритных клеток (ДК) и активации НК-

клеток (natural killers, естественные киллеры). НК-клетки являются представителями врожденного иммунного ответа, они способны непосредственно уничтожать инфицированные вирусом клетки, не несущие маркеров МНС класса I (МНС-I) или экспрессирующие НК-активирующие молекулы, что указывает на инфицирование. Являясь ранними продуцентами ИФН- γ , НК-клетки активируют CD4⁺ Т-лимфоциты и ограничивают репликацию и распространение вирусной инфекции [4].

Клетками, регулирующими врожденный и адаптивный иммунный ответ, выступают ДК, которые в большом количестве представлены в коже и слизистых оболочках. Это антигенпрезентирующие клетки (АПК): фагоцитоз вирионов запускает их созревание и дифференцировку, после чего зрелые ДК мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где презентуют поглощенные антигены в составе комплексов МНС-I или МНС-II наивным Т-лимфоцитам, тем самым запуская адаптивный иммунный ответ.

Презентация вирусных антигенов в комплексе с молекулами МНС-I индуцирует дифференцировку Т-лимфоцитов в эффекторные CD8⁺ Т-клетки, мигрирующие в пораженные ткани. Здесь они непосредственно уничтожают инфицированные клетки путем апоптоза с помощью внутриклеточных цитотоксических белков (гранзимов, перфоринов, гранулизинов), а также секретируют ИФН- γ . ИФН- γ — основной эффектор CD8⁺ Т-лимфоцитов — способствует презентации вирусных пептидов, подавляет репликацию вируса и клеточный цикл, запускает дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th1-клетки. ИФН- γ также активирует презентацию антигена в составе МНС-II, что в свою очередь активирует CD4⁺ Т-клетки, необходимые для полной активации цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов и для продукции противовирусных антител В-лимфоцитами. CD4⁺ Т-лимфоциты также секретируют ИФН- γ и интерлейкин 2 (ИЛ-2), что приводит к подавлению внутриклеточной репликации вируса, способствует пролиферации CD8⁺ Т-лимфоцитов, стимуляции фагоцитоза макрофагами, активации НК-клеток. Кроме того, под влиянием ИФН- γ и ИЛ-2 происходит усиление экспрессии МНС-I и МНС-II вторичными АПК, включая эпителиоциты. И в дополнение активированные CD4⁺ Т-клетки активируют В-лимфоциты, индуцируя синтез вирус-специфических антител [4].

Особенностью Т-клеточного иммунного ответа при инфицировании ВПГ является вовлечение в иммунные защитные реакции не только системного, но и местного пула Т-лимфоцитов, локализованных в коже и слизистых оболочках, нейрональных ганглиях. CD4⁺ Т-клетки инфильтрируют слизистые оболочки на ранних этапах и остаются преобладающим классом лимфоцитов в первые

12–48 ч после инфицирования, инфильтрация CD8⁺ Т-лимфоцитами происходит на более поздних этапах. После первичной инфекции ВПГ-специфичные, активированные эффекторные Т-лимфоциты памяти CD4⁺ и CD8⁺, экспрессирующие ИФН- γ и фактор некроза опухоли α , инфильтрируют нейрональные ганглии, контролируя герпесвирусную инфекцию. Таким образом, латентное присутствие ВПГ в нервных ганглиях сопровождается местным Т-клеточным контролем за счет клеток памяти. Под влиянием неблагоприятных факторов, описанных выше, ВПГ способны периодически реактивироваться, мигрировать из нервных ганглиев через сенсорные нейроны на поверхность кожи или слизистых оболочек и провоцировать развитие клинических проявлений ВПГ-инфекции [4].

Клинические проявления лабиального герпеса

Первичное инфицирование ВПГ-1 может проявляться в виде герпетического гингивостоматита — множественных пузырьковых высыпаний на слизистой оболочке внутренней поверхности губ, щек, нижней поверхности языка и дна полости рта, сопровождающихся покалыванием, зудом, раздражением,

При типичной форме лабиального герпеса на красной кайме губ, перiorальной области развиваются сгруппированные пузырьковые элементы на гиперемизированном фоне, которые разрешаются с образованием эрозий и корочек (рис. 2). Высыпания могут сопровождаться субъективными симптомами в виде покалывания, зуда, жжения или боли.

Клинические проявления возникают через 2–20 дней после инфицирования, пик вирусной нагрузки приходится на первые 24–48 ч после появления высыпаний и постепенно снижается по мере превращения высыпаний в эрозии и корочки [7].

Первичный эпизод характеризуется впервые возникшими клиническими проявлениями на фоне серонегативности, протекает, как правило, тяжело, с большой площадью поражения и симптомами общей интоксикации (лихорадкой, недомоганием, головной болью), регионарной лимф-аденопатией и длится дольше, чем рецидив. Первичное инфицирование может протекать бессимптомно, переходя сразу в латентную фазу.

Первый эпизод непервичной ВПГ-инфекции характеризуется впервые возникшими клиническими проявлениями при наличии вирус-специфических антител. Симптоматика при этом менее интенсивна, чем при первичном эпизоде, но более выражена, чем при рецидивирующей форме заболевания [4–6].

Рецидивы герпеса могут протекать бессимптомно или с неинтенсивной клинической симптоматикой — с небольшой площадью поражения и меньшей продолжительностью, чаще ограничиваясь локальным очагом воспаления без общих симптомов.

При атипичной форме простого герпеса изменяется последовательность развития элементов в очаге поражения и характер местных симптомов. Например, для зудящей формы свойственно периодическое появление зуда на фоне практически неизменной слизистой оболочки или кожи; местные симптомы отечной формы проявляются только гиперемией и отеком без формирования везикулярного элемента. Иногда атипичная форма заболевания протекает в виде рецидивирующих трещин слизистых оболочек или красной каймы губ, кожи, сопровождающихся резкой болезненностью.

Бессимптомная форма характеризуется репликацией вируса без развития классических симптомов заболевания [4–6].

Диагностика

Типичную форму лабиального герпеса легко установить при объективном осмотре по характерным сгруппированным поверхностным округлым везикулам на гипер-емированном фоне. У взрослых с атипичным течением заболевания диагностика затруднена. Визуальное определение герпетического стоматита, гингивита также часто приводит к диагностическим ошибкам. Дифференциальную диагностику следует проводить с бактериальными инфекциями красной каймы губ и кожи периоральной области (стрепто- и стафилодермией), хейлитами, стоматитами другой этиологии (грибковой, аутоиммунной) (рис. 3).

Также следует помнить, что герпесвирусная инфекция может осложняться сопутствующей бактериальной инфекцией, что также затрудняет правильную постановку диагноза (рис. 4).

В настоящее время ПЦР-исследование является «золотым стандартом» лабораторной диагностики ВПГ-инфекции. Исследованию подлежат биологические образцы в зависимости от клинических проявлений (соскобы/мазки с везикул или эрозий, слизистых оболочек, слюна). Благодаря высокой чувствительности метод позволяет выявить возбудителя даже при его минимальном содержании в биологическом образце, а также типировать ВПГ-1 и ВПГ-2. ПЦР-исследование дает возможность не только установить этиологию заболевания, но и контролировать течение инфекционного процесса, оценивать эффективность проводимой терапии. Особенно актуален этот метод для диагностики атипичной или бессимптомной формы ВПГ-инфекции [4, 8].

Вирус-специфические IgM определяются на 4–6-й день после инфицирования и достигают максимального значения на 15–20-е сутки. Выявление IgM не всегда является достоверным признаком первичной инфекции, они могут формироваться и при реинфекции другим штаммом или типом вируса, а также в случае перекрестных реакций. С 10–14-х суток появляются вирус-специфические IgG, которые сохраняются пожизненно.

Серологическое исследование применяют для определения стадии герпесвирусной инфекции при атипичном течении, отрицательном ПЦР-тесте, первичном эпизоде простого герпеса, когда необходима дифференциальная диагностика между первичной инфекцией и рецидивом для выбора тактики терапии [4, 8].

Лечение

Согласно международным и отечественным стандартам препаратами выбора для лечения ВПГ-инфекции являются ациклические нуклеозиды — ацикловир, валацикловир, фамцикловир [4, 9, 10]. Системные противовирусные препараты не направлены на элиминацию вируса, однако позволяют контролировать симптомы ВПГ-инфекции. Противовирусные препараты применяют либо эпизодически (при возникновении рецидива), либо пролонгированно (независимо от наличия рецидива). Эпизодическая терапия предпочтительна для пациентов, имеющих редкие и нетяжелые обострения. В этом случае противовирусный препарат назначают коротким курсом в течение 5–10 дней. Для пациентов с высокой частотой рецидивов (более 6 раз в год) рекомендована пролонгированная схема лечения — ежедневный прием в течение нескольких месяцев или лет [4, 9, 10].

Иммуномодулирующая терапия является вспомогательным методом лечения и применяется с целью сокращения сроков выздоровления, снижения рисков развития осложнений, уменьшения частоты, продолжительности и выраженности обострений хронической рецидивирующей инфекции. Как правило, иммуномодуляторы применяют в комбинации с противовирусными препаратами на разных этапах воспалительного процесса, а также в период медикаментозной ремиссии. В период ремиссии возможно применение иммуномодуляторов в виде монотерапии с целью иммунореабилитации и профилактики развития обострений [4, 11]. Одним из препаратов, сочетающих индукцию ИФН, а также противовирусную активность, является оригинальный отечественный иммуномодулирующий препарат растительного происхождения Панавир®, который успешно применяется в клинической практике в течение 25 лет. Основной его компонент — высокомолекулярный

гексозный гликозид, полученный из меристемы побегов растения *Solanum tuberosum* (паслен клубненосный).

По данным исследования Р.Р. Климовой и соавт. [12], Панавир® обладает противовирусными эффектами против ВПГ, которые основаны на предотвращении цитопатогенного вирус-индуцированного действия и нарушении экспрессии вирусных белков. Эффективность применения Панавира у пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом показана для комбинированной терапии, включающей гель для наружного применения 0,002% и внутривенные инъекции (0,04 мг/мл раствор 5 мл 1 р/день) в течение 5 дней [13].

Иммуномодулирующие эффекты Панавира основаны на способности индуцировать синтез собственных ИФН. По данным исследования, проведенного в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН [14], однократное системное введение Панавира повышает уровень сывороточных ИФН в 2–3 раза. Помимо иммуномодулирующих свойств, индукторы интерферогенеза обладают опосредованными противовирусными, противоопухолевыми и другими эффектами, характерными для ИФН. Комбинированное использование препаратов индукторов ИФН с другими иммуномодулирующими или противовирусными средствами в ряде случаев дает аддитивный и даже синергический эффект [11]. Недавно показано, что активность Панавира на клеточном уровне также опосредуется фагоцитозом его наночастиц с последующим активным выбросом во внеклеточное пространство АТФ и фактора ингибирования миграции макрофагов. Посредством такого механизма активируются все виды иммунных клеток, в том числе зрелые нейтрофилы, и усиливается фагоцитоз [15].

Исследования по применению препарата Панавир® показали его хорошую переносимость, отсутствие тератогенного, мутагенного, эмбриотоксического, канцерогенного и алергизирующего действия. Препарат представлен широкой линейкой лекарственных форм, как системных (раствор для внутривенного введения 0,04 мг/мл 5 мл, суппозитории ректальные 200 мкг), так и топических (суппозитории вагинальные 200 мкг, гель 0,002% и капли глазные 0,04 мг/мл для лечения офтальмогерпеса и аденовирусной инфекции), что позволяет эффективно и с удобством использовать его в условиях реальной клинической практики, а также дает возможность подобрать оптимальную терапию в сложных случаях.

Для вспомогательного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и/или слизистых оболочек, обусловленных ВПГ-1 и ВПГ-2, а также папилломавирусной инфекции кожи и/или слизистой оболочки

гениталий и перианальной области в комбинации с лазерной деструкцией остроконечных кондилом с успехом применяется Панавир® гель 0,002%.

Представляем клинические наблюдения пациенток с рецидивом лабиального герпеса, демонстрирующие эффективность использования топической формы (гель) Панавира.

Список литературы

1. Crimi S., Fiorillo L., Bianchi A. et al. Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data. *Viruses*. 2019;11(5):463. DOI: 10.3390/v11050463
2. Gittler J.K., Mu E.W., Orlow S.J. Characterization of Herpes Simplex Virus Infections Seen in the Pediatric Dermatology Office. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(4):446–449. DOI: 10.1111/pde.13190
3. Ocampo J.V., França F.A., Santana R.S. et al. Clinical guidelines for herpes labialis: recommendations and quality evaluation according to AGREE II. *Acta Odontol Latinoam*. 2024;37(1):13–24. DOI: 10.54589/aol.37/1/13
4. Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Герпесвирусные инфекции: современный взгляд на проблему. М: ГЭОТАР-Медиа; 2022. Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuikova I.N. Herpesvirus infections: a modern view of the problem. Moscow: GEOTAR-Media; 2022 (in Russ.).
5. Leung A.K.C., Barankin B. Herpes Labialis: An Update. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2017;11(2):107–113.