

Ю.В. Андрашко<sup>1,2</sup>, Т.І. Чечерська<sup>1,2</sup>,  
Г.М. Коваль<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ужгородський національний університет

<sup>2</sup> Медичний центр «Асклепій», Ужгород

## Нові аспекти в розумінні перебігу герпетичних захворювань шкіри та ефективна топічна терапія

### Ключові слова

Герпетична інфекція, асоційована мікрофлора, антибактеріальна дія, протівірусна топічна терапія, «Вратизолін».

Герпетична інфекція посідає друге місце (5,8 %) після грипу (35,8 %) як причина смертності від вірусних захворювань (за даними ВООЗ) [10]. Найпоширенішим серед герпетичних інфекцій є вірус простого герпесу (ВПГ). Про високу частоту ВПГ свідчать сероепідеміологічні дослідження, що виявляють антитіла в сироватці крові до ВПГ-1 у дорослих людей у 90 % випадків та у 73 % до ВПГ-2, який переважно є причиною генітального герпесу [16].

За даними Центру контролю за здоров'ям США, близько 45 мільйонів американців мають генітальний герпес, щороку реєструється майже 500 тис. нових хворих, 1 тис. з яких становлять новонароджені [19]. В Україні, згідно зі статистичною звітністю, що включає лише генітальний герпес, на 100 тис. населення зареєстровано 200 випадків захворювання.

Збудник герпетичної інфекції належить до родини вірусів герпесу (*Herpesviridae*). На сьогодні відомо понад 100 видів герпесу, патогенними для людини є 8 [2].

Герпетичні віруси здатні уражувати практично всі органи та системи організму людини, спричинюючи гостру, латентну та хронічну форми інфекції [1].

Клінічно найпоширенішими є прояви на шкірі та слизових оболонках. Тяжчі форми пов'язані з ураженням очей, статевих, внутрішніх органів та органів центральної нервової системи. При герпетичному ураженні ЦНС виявлено зв'язок менінгоенцефаліту з ВПГ-2 [7].

Висока поширеність вірусу простого герпесу, значний клінічний поліморфізм захворювання, складний патогенез інфекції становлять велику проблему для лікування та профілактики цієї хвороби.

Відомо, що для герпесу характерна пожиттєва персистенція у клітинах нервових гангліїв та імунної системи, що зумовлює перебіг з періодичними рецидивами і ремісіями. Тому хронічний рецидивний простий герпес зараховують до імунопатологічних захворювань.

При вірусному ураженні розвиваються імунологічні реакції двох типів: 1) спрямовані проти віріонів; 2) спрямовані на інфіковані вірусом клітини.

Реакції щодо віріонів переважно гуморального типу, тоді як реакції щодо клітин, інфікованих вірусом, переважно клітинного типу, в яких задіяні Т-лімфоцити.

На сьогодні лікування пацієнтів з рецидивним герпесом залишається складним та не завжди ефективним. Тактика лікування полягає у використанні на різних етапах хвороби комплексної етіологічної та патогенетичної терапії, спрямованої як на пригнічення репродукції ВПГ, так і на підвищення імунологічної резистентності організму.

Особливо дискусійним залишається питання доказовості та ефективності призначення топічних протівірусних засобів.

Як відомо, розвиток та прогресування герпетичного ураження залежить не лише від реплікації вірусу, а й від локальної запальної реакції,

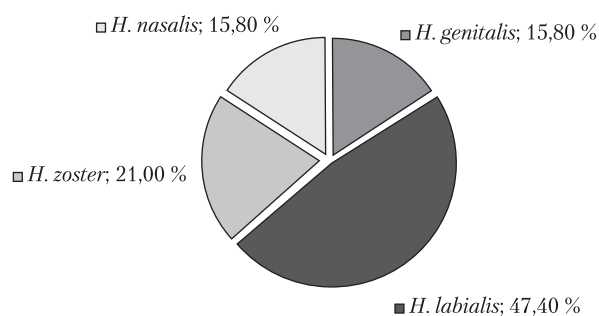


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з герпесвірусною інфекцією у дослідженні

імунної відповіді та вторинного бактеріального інфікування [8, 9, 15], тому для ефективного місцевого лікування герпесу потрібно впливати на всі ці ланки патогенезу.

Мета дослідження — вивчити лікувальні властивості препарату «Вратизолін» виробництва польської фармацевтичної компанії «Сельфа» в місцевій терапії герпетичної інфекції та його вплив на локальну мікрофлору.

«Вратизолін» — оригінальний препарат, діючою речовиною якого є денотівір. Оpubліковані дані свідчать, що він має противірусну, протизапальну, антибактеріальну, протигрибкову, знеболювальну та імуномодельуючу дії. Дослідження продемонстрували його активність проти вірусу *Herpes simplex* типів 1 та 2 (HSV-1, -2), *Herpes zoster*, *Vesicular stomatitis virus* (VSV). Денотівір — похідна ізотіазолу, який чинить пряму противірусну дію шляхом безпосередньої інгібіції вірусної ДНК-полімерази та взаємодії з гліколіпопротеїнами оболонки вірусу. Це призводить до блокування реплікації вірусу герпесу на 99 % та безпосередньої його інактивації. Подібний механізм характерний лише для препаратів системної дії (цидофовір, фоскарнет) [9, 12, 18]. За механізмом противірусної дії «Вратизолін» відрізняється від аналогів пуринового нуклеозиду (ацикловіру та пенцикловіру), які не володіють початковою активністю проти вірусу *Herpes simplex*. Активізація ацикловіру відбувається тільки після перетворення в ацикловіру трифосфат. Цей процес ініціюється вірусним ферментом тимідинкіназою. Потім у присутності клітинних кіназ відбувається друге і третє фосфорилування. І лише тоді ацикловіру трифосфат як субстрат для вірусної ДНК-полімерази включається в реплікацію вірусної ДНК і зупиняє процес розмноження. За даними літератури, у 57 % пацієнтів з рецидивуючим герпесом у процесі лікування розвивається резистентність до ацикловіру, або спочатку він не чинить лікувальної дії. Механізм виникнення резистентності до ацикловіру поясню-

ють дефіцитом вірусної тимідинкінази, пошкодженням субстратної специфічності цього ферменту або зміною вірусної ДНК-полімерази [4, 5, 17]. На відміну від ацикловіру «Вратизолін» є від початку активним противірусним препаратом. Він не потребує активізації вірусним ферментом і безпосередньо інгібує вірусну ДНК-полімеразу. Оскільки реалізація лікувального ефекту «Вратизоліну» не пов'язана з біохімією ферментних перетворень, він починає діяти з моменту нанесення. Більше того, його використання у продромальний період здатне запобігти розвиткові герпетичних проявів у місці застосування.

До того ж «Вратизолін» має виражену протизапальну дію: інгібує активність цитокінів — ІЛ-1, ІЛ-6, фактора некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ) і чинить стабілізаційний вплив на клітинні мембрани [13]. Це забезпечує усунення ознак запалення — почервоніння, набряку, печіння та болю. Завдяки антибактеріальній дії «Вратизолін» запобігає вторинному бактеріальному інфікуванню [14].

### Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 50 пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, у яких виявлено *H. labialis*, *H. zoster*, *H. genitalis* та *H. nasalis*, віком від 14 до 65 років (рис. 1).

Діагноз встановлено на підставі типової клінічної картини, скарг та перебігу захворювання. Додатково, щоб верифікувати діагноз, у хворих на простий герпес брали матеріал з морфологічних елементів висипки для виявлення ДНК вірусу ВПГ-1 та ВПГ-2 методом полімеразної ланцюгової реакції.

У процесі дослідження проведено опитування пацієнтів за спеціально розробленими анкетами, які містили питання щодо кількості рецидивів захворювання на рік, можливих причин рецидиву (на думку пацієнта), особливостей суб'єктивних відчуттів та ускладнень. Анкети пацієнти заповнювали під час первинного звернення та подальших візитів.

Відомо, що локальний мікробіоциноз шкіри відіграє надзвичайно важливу роль у місцевих імунних реакціях, котрі лежать в основі особливостей перебігу та частоти рецидивування герпетичних інфекцій. Тому визначення стану мікрофлори у місцях ураження вірусом та динамічних змін у ній, і якісних, і кількісних, дає змогу глибше розуміти патогенетичний механізм і тяжкість перебігу захворювання.

Таким чином, у процесі терапії було доцільним детальне вивчення пейзажу та змін мікрофлори у місцях клінічних проявів.

Локальну мікрофлору визначали під час першого візиту, а також на 5-й та 10-й дні дослідження.

Забір проб виконували разовими стерильними тампонами з транспортним середовищем Amies (Nuova ARTASA, Італія) та висівали на відповідні живильні середовища безпосередньо після забору з метою виділення чистих культур бактерій. Клінічні ізоляти було ідентифіковано у два етапи. Перший полягав у використанні традиційних рутинних методів для визначення родової належності бактерій, а саме: висів на хромогенне середовище урі-селект агар, жовтково-сольовий агар, кров'яний агар, агар Сабуро, середовища Клігера, Олькельницького (для виявлення ентеробактерій), проведення додаткових тестів на каталазу, плазмокоагулазу, ОХУ, КОН тощо. На другому і третьому етапі було використано ідентифікаційні системи API 20 E, API 20 Staph, API Strep, API NE, API 32E [6].

Фактори патогенності і рівні вірулентності мікроорганізмів було визначено таким чином: на середовище м'ясо-пептонного агару висівали культури клінічних ізолятів для дослідження з подальшою інкубацією 18 годин у термостаті при сталій температурі 37° С. Після цього було проведено мікроскопію окремої колонії з кожної чашки висіву, оцінено чистоту культури на середовищі. Виділені та ідентифіковані штами досліджували на чутливість до сучасних антибіотиків на середовищі АГВ та Мюллера—Хілтона диско-дифузійним методом за Кірбі—Бауер з використанням дисків виробництва фірм BioRad та OXOID в автоматичному режимі нанесення. Як тест-культури для перевірки придатності антибіотиків для досліджень використовували еталонні штами бактерій: *S. aureus* ATCC 25923 (F-49), *E. coli* ATCC 25922 (F-50), *K. pneumoniae* ATCC13883. Залежно від діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків з антибіотиками розрізняли чутливі, помірно стійкі або стійкі (резистентні) штами. Для оцінювання активності антибіотиків користувалися критеріями виробника дисків, а також стандартами EUCAST (2009) [3].

Курс лікування проводили амбулаторно, пацієнтам призначали монотерапію препаратом «Вратизолін» 2 рази на добу протягом 5 днів.

Відповідно до протоколу дослідження пацієнти перебували під спостереженням десять днів, що включало три візити: 1-й, 5-й і 10-й дні.

### Результати та обговорення

Аналіз проведеного анкетування до та в процесі лікування чітко вказує на швидкий ефект щодо покращення якості життя пацієнтів з різними ви-

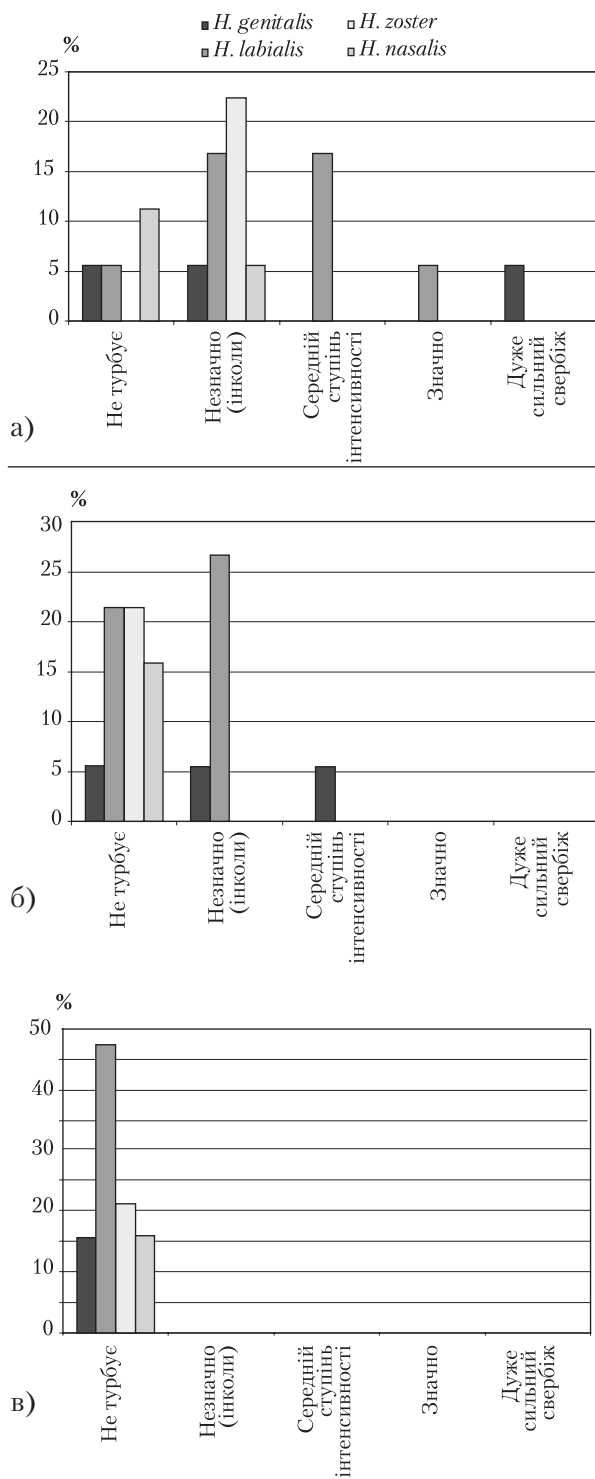


Рис. 2. Суб'єктивні відчуття пацієнтів у місці ураження під час першого (а), другого (б), третього (в) візиту

дами герпетичної інфекції, зокрема зменшення відчуття свербіж у місці ураження (рис. 2).

Результати дослідження переконливо демонструють високу ефективність та добру переносність крему «Вратизолін».

Під час другого візиту (5-й день терапії) усі пацієнти вказували на виражене покращення



Рис. 3. Пацієнт, 34 роки, лабіальний герпес (1-й візит)



Рис. 4. Той самий пацієнт, 2-й візит (5-й день терапії)



Рис. 5. Пацієнт М., 29 років, оперізувальний лишай (1-й візит)



Рис. 6. Той самий пацієнт, 2-й візит (5-й день терапії)

стану, а іноді і повне зникнення симптомів. У хворих на лабіальний герпес уже після 2–3 днів терапії значно зменшувалося почервоніння і набряк у місці ураження, також зникали больові відчуття та свербіж. До кінця дослідження у 100 % пацієнтів зникли всі симптоми (рис. 3, 4). Завдяки антибактеріальному впливу «Вратизоліну» перебіг захворювання не був ускладнений вторинною інфекцією, відповідно, не залишилося гіперпігментації у місці ураження.

У пацієнтів з оперізувальним лишаєм, яким «Вратизолін» було призначено як монотерапію, враховуючи їх молодий вік, уже на 2-й день терапії суб'єктивні відчуття, зокрема свербіж та біль у місці ураження, значно зменшилися (рис. 5, 6). У цій групі пацієнтів лікування «Вратизоліном» виправдане не лише протівірусною дією препарату, а і його антибактеріальними властивостями, з метою запобігання типовій для оперізувального лишая вторинній піогінізації.

На 2-й день лікування 8 пацієнтів (16 %) відчували незначну сухість у місці нанесення препарату, що коригувалося призначенням емолієнтів і не потребувало відміни препарату.

За результатами культуральної діагностики в обстежених пацієнтів виявлено супутню патоло-

гічну мікрофлору при герпетичній інфекції, що може бути тригером як наявного процесу, так і подальших рецидивів захворювання.

Виділено такі асоціації мікроорганізмів при герпетичному ураженні:

- *Herpes labialis* — *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*;
- *Herpes zoster* — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumonia*;
- *Herpes nasalis* — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*;
- *Herpes genitalis* — *Escherichia coli*, *Candida albicans*.

У динаміці досліджень суттєво зменшилося мікробне число ідентифікованих патогенних мікроорганізмів, яке під час другого візиту в середньому було менше на 40–50 %, а під час третього візиту переважно ідентифікувалися сапрофітні представники нормофлори — лакто- та біфідобактерії.

Згідно з мікробіологічними даними, результати дослідження свідчать про високі антимікробні властивості «Вратизоліну». Високочутливими до його дії виявилися штами епідермального та

золотистого стафілококу, стрептококів, зона затримки росту становила в середньому 30 мм (++++). Грамнегативні мікроорганізми виявили теж достатньо високу чутливість до цього препарату, і середні показники чутливості варіювали в межах 20 мм.

Під час першого візиту в пацієнтів виділені чисті культури були резистентними до майже всіх досліджуваних антибактеріальних препаратів. Під час другого візиту чутливість мікроорганізмів також змінювалася, зокрема збільшувалася, а це є ознакою зменшення патогенності.

## Висновки

1. Аналіз результатів анкетування пацієнтів у процесі лікування «Вратизоліном» демонструє значне покращення показників якості їхнього життя.

2. Вивчення ефективності місцевого застосування «Вратизоліну» при різних типах герпетичної інфекції переконливо засвідчило його високі лікувальні властивості, що дає підстави для активного запровадження та широкого застосування препарату в медичну практику в пацієнтів з ВПГ-1, ВПГ-2, *Herpes zoster*.

3. Дослідження властивостей цього протівірусного препарату засвідчило його високу протимікробну дію в дослідах *in vitro* та *in vivo* на виділені штами патогенних мікроорганізмів, які, на нашу думку, є однією з головних причин ускладнення перебігу та частоти рецидивування герпетичного процесу.

4. «Вратизолін» завдяки комплексній дії (протівірусній, протизапальній, антибактеріальній) скорочує термін лікування, а дворазове нанесення робить його дуже зручним у застосуванні.

## Список літератури

- Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес (этиология, диагностика, лечение).— М.: Медицина, 1986.— 272 с.
- Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем.— М.: Медицинская литература, 2004.— 272 с.
- Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам // Бактериология і вірусология: зб. нормат. док.— К.: МНІАЦ мед. статистики: МВЦ Медінформ, 2004.— С. 113—125.
- Таха Т.В., Нажмутдинова Д.К. Пенцикловир в лечении лабиальной формы простого герпеса // РМЖ. Дерматология.— 2011.— Т. 19, № 21.— С. 1306—1308.
- Balfour H.H., Jr. Antiviral Drugs // N. Engl. J. Med.— 1999.— Vol. 340.— P. 1255—1268.
- Bergey's Manual of Determinative Bacteriology.— 9th ed.— Baltimore; London: Williams and Wilkins, 1994.— P. 181; 946 p.
- Dennet C., Cleator G.M., Klapper P.E. HSV-1 and HSV-2 in herpes simplex encephalitis: a study of sixty-four cases in the United Kingdom // J. of Med. Virol.— 1997.— Vol. 53, N 1.— P. 1—3.
- Hill T. An alternative theory of herpes simplex recurrence and a possible role for prostaglandins // Lancet.— 1976.— Vol. 1.— P. 397—399.
- Inglot A. Antiviral activity of wratizolin // Arch. Immunol. Ther. Exp.— 1983.— Vol. 31.— P. 601—610.
- Janier M., Lassau F., Sprindler E., Morel P., Gerard P., Aufre-
- re A. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 antibodies in an STD clinic in Paris // Int. J. of STD and AIDS.— 1999.— Vol. 10, N 8.— P. 522—526.
- Liesegang T. Herpes simplex // Cornea.— 1999.— Vol. 18, N 6.— 739 p.
- Machon Z. Vratizolin // Drugs of the future.— 1988.— Vol. 13, N 5.— P. 15.
- Machoc Z. Immunotropic activity of wratizolin (ITCL, Denotivir) // Pol. J. Pharmacol.— 2001.— Vol. 53 (4).— P. 377—383.
- Mulczyk M. Antibacterial activity of wratizolin // Arch. Immunol. Ther. Exp.— 1983.— Vol. 31.— P. 611—613.
- Newton A. Prostaglandins and the replication of Herpes simplex type 1 in: Shiota H.: Herpes viruses, Clinical, Pharmacological and Basic Aspects // Excerpta Medica International Congress Series.— 1982.— Vol. 571.— P. 192—200.
- Pebody R.G., Andrews N., Brown D. et al. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe // Sex. Transm. Infect.— 2004.— N 80 (3).— P. 185—191.
- Piret J., Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence and management // Antimicrob Agents Chemother.— 2010.— N 15.
- Rostkowska B., Pospiech L., Jankowska M. Vratizolin in treatment of mouth and ear herpetic infections: comparison with conventional therapy // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).— 1993.— P. 41 (2).— P. 137—140.
- Schneede P., Hofstetter A.G. Viral sexually transmitted urogenital infections. Increased importance of viral STD in industrial countries // Fortschritte der Medizin.— 1999.— Vol. 117, N 11.— P. 22—26, 28.

Ю.В. Андрашко, Т.И. Чечерская, Г.М. Коваль

## Новые аспекты в понимании течения герпетических заболеваний кожи и эффективная топическая терапия

Герпетические вирусы способны поражать практически все органы и системы организма человека, вызывая острую, латентную и хроническую формы инфекции. Хронический рецидивирующий простой герпес относится к иммунопатологическим заболеваниям. Дискутабельным является вопрос эффективности топических противовирусных препаратов. «Вратизолин» (денотивир) демонстрирует высокой степени противомикробное действие в опытах *in vitro* и *in vivo* на патогенные микроорганизмы, которые, по нашему мнению, являются одной из главных причин осложнения течения и частоты рецидивирования герпетического процесса. Проведенное исследование подтвердило выраженное противомикробное, противовирусное действие, влияние на симптомы воспаления и очень хорошую переносимость «Вратизолина». Препарат можно рекомендовать в качестве монотерапии при локальных герпетических поражениях кожи.

Yu.V. Andrashko, T.I. Checherska, G.M. Koval

## New aspects of understanding the flow of herpetic diseases of skin and effective topical therapy

Herpes viruses can attack virtually all organs and systems of the human body, causing acute, latent and chronic forms of infection. Chronic recurrent herpes simplex is referred to immune diseases. Debated is the question of the effectiveness of topical antiviral preparations. During *in vitro* and *in vivo* studies, «Vratizolin» (denotivir) demonstrates a high degree of antimicrobial effects on pathogenic microorganisms which, in our opinion, are one of the main causes of complications and recurrence of herpetic process. The study confirmed the marked antimicrobial, antiviral effect, the impact on the symptoms of inflammation and very good tolerability of «Vratizolin». The drug can be recommended as monotherapy for local herpetic skin lesions. □