



Л.С. Осипова, И.Я. Кононенко,
С.Я. Сольский, Ж.Н. Юрчук, А.А. Асатова

Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Генитальный герпес: особенности течения и лечения в современных условиях

Ключевые слова

Противирусная терапия, «Валавир», герпетическая инфекция.

Герпетическая инфекция является чрезвычайно широко распространенным заболеванием человека. Она занимает второе место после гриппа как причина смертности от вирусных инфекций (по данным ВОЗ) [2–4, 12]. О высокой распространенности возбудителя — вируса простого герпеса (ВПГ) свидетельствуют сероэпидемиологические исследования, выявившие у 93 % взрослых людей антитела в сыворотке крови к ВПГ-1 и у 83 % — к ВПГ-2. Первая «встреча» с ВПГ происходит чаще всего в первые 2–3 года жизни. Первичное инфицирование ВПГ в большинстве случаев остается незамеченным, лишь у 1/6 части пациентов наблюдаются клинические проявления. Особенностью герпетической инфекции является склонность к рецидивированию, которая отмечается у 1/3 пациентов [1, 12]. Заболеваемость генитальным герпесом в России за период с 1993 по 2000 год выросла с 8,5 до 18,4 случая на 100 000 населения, в Москве — с 11,0 до 74,1 случая на 100 000 населения (6,4).

Опасность герпетической инфекции заключается в том, что практически доказано ее прямое онкогенное действие, а также не прямой канцерогенный эффект, что проявляется в нарушении функции клеточных протонкогенов и приводит к возникновению рака шейки матки у женщин, а также рака предстательной железы у мужчин [1–3, 7, 12]. Неоспорима роль герпесвирусной инфекции в патогенезе карциномы шейки матки и различных степеней интраэпителиальной неоплазии (CIN) [1, 2, 3]. ВПГ-2 способствует онкогенной трансформации многослойного плоского и цилиндрического эпителия шейки

матки, вызывая дисплазию. При этом для злокачественного перерождения не требуется постоянного присутствия вируса в клетке, так как он действует по «одноударному» механизму («hit-and-run», то есть «ударить и убежать») [12, 13].

Бессимптомное носительство вируса у женщин является причиной риска развития врожденной герпетической инфекции у детей в 75 % случаев и привычных выкидышей [12, 13, 16].

Кроме того, доказан механизм иммунодепрессивного действия вирусов герпеса на иммунокомпетентные клетки с образованием циркулирующих иммунных комплексов, что может приводить к поражению сперматозоидов у мужчин в виде иммобилизации гамет и образованию антиспермальных антител, что является фактором риска развития мужского бесплодия [2, 12, 14].

В 40 % случаев первичное инфицирование ВПГ-1 осуществляется воздушно-капельным путем. Передача ВПГ-2 происходит преимущественно половым (контактным) путем. Входными воротами служат неповрежденные слизистые оболочки и поврежденная кожа [2, 3].

В этиологии генитального герпеса основное значение имеет ВПГ-2. Однако возбудителями генитального герпеса может быть сочетание ВПГ-1 и ВПГ-2 или моноинфекция ВПГ-1. В настоящее время роль ВПГ-1 в этиологии генитального герпеса увеличилась до 30–50 % [4, 11, 12].

Одним из самых важных биологических свойств герпесвирусов есть способность к латентному (неактивному) существованию в организме человека. Латентная инфекция является ре-

зультатом персистенции вируса в клетках ганглиев нервной системы.

Другим механизмом рецидива генитальной герпетической инфекции является постоянная репродукция и освобождение вируса из сакральных ганглиев. При превышении определенного порога содержания вирусных частиц быстро развивается клиническая форма инфекции [11,12].

Склонность генитального герпеса к рецидивам подтверждается данными эпидемиологических исследований. Так, около 30 млн взрослых в США страдают рецидивирующим генитальным герпесом, а ежегодно регистрируется более 500 тыс. новых случаев заболевания. При этом в подавляющем большинстве наблюдений (80–95 %) рецидивирующее течение генитального герпеса имеет субклинические формы [2, 3, 11, 12].

Из типичных проявлений генитального герпеса известны: локализованная боль вульвы, пузырьки на наружных половых органах, паховая лимфаденопатия, герпетический цервицит, продромальные признаки — жжение, покалывание в крестцовой области, лихорадка, миалгия, радикулит, боль в пояснице [2, 3, 12].

Однако достаточно часто генитальный герпес протекает атипично. Из атипичных проявлений отмечают: вульварные/перианальные трещины, патологические изменения (непузырьковые) перианальной области, покраснения на бедрах/ягодицах, боль при мочеиспускании, вагинальные/уретральные выделения, боль в ногах, «цистит», «кандидоз» [2, 3, 12].

Генитальный герпес ошибочно принимают за: рецидивирующий вагинит, бактериальную рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей, рецидивирующий кандидоз вульвы, фолликулит, зуд спортсмена, геморрой.

Лечение больных с рецидивирующим генитальным герпесом в современных условиях включает использование аналогов нуклеозидов в эпизодическом и превентивном (супрессивном) режиме. Эпизодическая терапия заключается в пероральном приеме препаратов в момент обострения инфекции. Для многих пациентов с частыми рецидивами превентивная терапия более целесообразна, нежели эпизодическое лечение.

За последние 10 лет увеличилось количество исследований, в которых показано, что культуры ВПГ-2, полученные от пациенток с рецидивами генитального герпеса на фоне длительной супрессивной терапии (более 4 месяцев), имеют резистентность к ацикловиру. Именно этой группе пациенток показано применение валацикловира для дальнейшей терапии.

Лечение генитального герпеса, направленное на элиминацию вируса путем применения двух

основных методов — химиотерапии (аномальными нуклеозидами) и иммунотерапии, которые, как правило, используются в комбинации, и вспомогательных методов, таких как применение препаратов, которые уменьшают интоксикацию и сенсibilизацию организма (энтеросорбентов, гепатопротекторов), витаминотерапии, и только при значительном экссудативном компоненте — ингибиторов простагландинов (нестероидные противовоспалительные препараты) [1, 7, 8, 12].

Иммунотерапия является очень важным методом лечения герпетической инфекции, потому что таким образом можно влиять на иммунный ответ. Противогерпетический иммунный ответ развивается при первом контакте с антигенами ВПГ в течение 14–28 дней, в организме последовательно образуются неспецифические альфа-, бета- и гамма-интерфероны, специфические противогерпетические антитела, а также усиливается активность Т-киллеров и натуральных киллеров. Это позволяет прервать репродукцию вируса и приводит к клиническому выздоровлению. В случае дефекта в различных звеньях иммунной системы полноценный ответ не формируется. Способность интерферонов, которые являются неспецифическим звеном иммунитета угнетать формирование белков вирусной оболочки, капсида и ДНК вируса позволяет использовать не только интерфероны, но и их индукторы в лечении и хронического, и острого процесса [1, 7, 8, 12].

Но при применении иммуномодуляторов необходимо четко соблюдать общие принципы их назначения: иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми или противовирусными средствами. Применение иммуномодуляторов в остром или в периоде обострения любого заболевания (особенно вирусного процесса) в виде монотерапии противопоказано, так как это может привести к обострению основного процесса. Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий (то есть в период ремиссии основного заболевания). Иммуностропные препараты назначают в остром периоде только под прикрытием этиотропной терапии. А так как и интерфероны, и их индукторы являются иммуномодуляторами, применение их при обострении генитального герпеса показано только вместе с противовирусными препаратами [7, 8, 12].

Главная задача в лечении герпетической инфекции — селективное влияние на различные этапы репродукции ВПГ и повышения резистентности на уровне как клеточном, так и всего организма [1, 11, 15, 16].

Создание более 15 лет назад ацикловира стало важным шагом в лечении герпетических инфекций; ацикловир стал общепризнанным стандартом противогерпетической терапии и достаточно широко используется в клинической практике. Однако его биодоступность при пероральном приеме низкая (10–20 %), что требует 5-кратного ежедневного приема препарата. В связи с этим на протяжении последнего десятилетия исследователи пытались увеличить оральную биодоступность ацикловира, чтобы повысить эффективность лечения и упростить схему применения препарата, сохранив при этом его безопасность [12, 16, 17].

«Валавир» (валацикловир), препарат производства украинской фармацевтической компанией «Фармак», — L-валиловый эфир ацикловира, который предназначен для пероральной терапии герпетических инфекций. Активным противогерпетическим компонентом «Валавира» является ацикловир, безопасность которого была подтверждена более чем у 50 млн больных. Эфирная «надстройка» валацикловира обеспечивает высокий уровень всасываемости перорально введенного препарата, повышая его биодоступность в 3,3–5,5 раза по сравнению с ацикловиром [5, 12, 17]. Благодаря высокой биодоступности «Валавир» является лидером по комплаентности среди аналогов нуклеазидов [(9, 10)]. Механизмы действия «Валавира» и ацикловира отличаются только на первом этапе: в кишечнике и печени валацикловир гидролизуется под действием фермента валацикловир-гидралазы и освобождается от эфирной «настройки», полностью (около 99 %) превращаясь в ацикловир, который далее включается в синтез дефектных вирусных ДНК [9, 10, 17]. Попадая в клетку, ацикловир селективно активируется вирусной тимидинкиназой и оказывает специфическое ингибирующее действие на репликацию вируса герпеса. Валацикловир обладает более высокой биодоступностью, которая в 3–5 раз превосходит биодоступность ацикловира при приеме внутрь в высоких дозах. Уровни ацикловира в плазме после приема внутрь «Валавира» приближаются к таковым при внутривенном введении ацикловира [5, 10, 15].

Цель исследования — изучение возможности повышения результатов лечения больных рецидивирующим генитальным герпесом (с дисфункцией иммунной системы).

Материалы и методы

Обследовано 56 пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом (частота рецидивов не менее 4–6 раз в год) в возрасте от 19 до 47 лет.

Всем больным проводилось комплексное иммунологическое исследование, которое включало: определение количества Т-лимфоцитов при помощи теста с моноклональными антителами CD3⁺; субпопуляционный состав Т-лимфоцитов определялся при помощи CD4⁺ и CD8⁺; количество натуральных киллеров — CD 16/56; на проточном цитофлюориметре ERIKS-XL (Beckman Coulter, Франция); определялись уровни IgM и IgG к вирусам простого герпеса типа 1 и 2 на иммунохемилюминисцентном анализаторе Immulait (DPC, США). У всех больных была выявлена дисфункция иммунной системы, преимущественно средней степени тяжести.

Пациенты были разделены на две группы: I группа (35 человек) получала в комплексной терапии генитального герпеса «Валавир» по 500 или 1000 мг (в зависимости от частоты рецидива, площади поражения и выраженности системных симптомов) 2 раза в сутки 5–10 дней. Необходимо отметить, что увеличение продолжительности терапии и дозы валацикловира зависит от уровня иммунологической резистентности. При снижении иммунологической реактивности, в том числе при ВИЧ-инфекции, трансплантации органов и тканей длительность терапии и дозы увеличиваются; II группа (21 пациент) получала ацикловир по 400 мг 5 раз в сутки. Больные обеих групп принимали препараты α -интерферона, индукторы интерферона (inosine pranobex), по необходимости местную терапию (повязки с препаратами интерферона). Необходимо отметить, что пациенты получали противовирусные препараты («Валавир» — I и ацикловир — II при первом курсе лечения 5–10 дней, во время рецидивов 4–6 дней в период каждого рецидива).

Для определения эффективности терапии оценивали следующие симптомы:

- 1) длительность гипертермии;
- 2) повторное появление элементов поражения;
- 3) эпителизация элементов поражения;
- 4) частота рецидивов в течение года;
- 5) длительность рецидива;
- 6) количество очагов герпетической инфекции.

Данные были обработаны с помощью методов вариационной статистики. Для каждого показателя высчитывали среднее арифметическое M, среднюю ошибку среднего арифметического m. Достоверность показателей вычисляли при помощи t-критерия по таблице Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Изменения показателей специфических иммуноглобулинов в ВПГ-2 представлены в табл. 1.

У пациентов обеих групп до лечения были достоверно увеличены уровни как IgM, так и уровни

Таблиця 1. **Изменения показателей специфических иммуноглобулинов у больных генитальным герпесом до и через 2 месяца после лечения, усл. ед.**

Показатель	Контроль (n = 20)	Сроки обследования	I группа («Валавир») (n = 3 5)	II группа (ацикловир) (n = 21)
IgM к ВПГ тип 2	< 10	До лечения	28,3 ± 1,3*	25,8 ± 1,1*
		После лечения	9,2 ± 0,9 ^{#&}	16,4 ± 1,2 ^{**&}
IgG к ВПГ типа 1 и 2	< 10	До лечения	89,4 ± 2,1*	84,7 ± 1,8*
		После лечения	41,3 ± 1,8 ^{**&}	71,7 ± 1,5 ^{**&}

Примечание. * Различия с группой контроля статистически значимы (p < 0,05).

[#] Различия с I группой после лечения статистически значимы (p < 0,05).

[&] Различия с показателями до лечения статистически значимы (p < 0,05).

Таблиця 2. **Сравнительная характеристика терапевтического эффекта при генитальном герпесе при включении в комплекс лечебных мероприятий «Валавира»**

Симптомы	I группа («Валавир») (n = 35)	II группа (ацикловир) (n = 21)
Длительность гипертермии, дни	3,2 ± 0,3	5,4 ± 0,5
Повторное появление элементов поражения, %	32,3 ± 0,8	56,4 ± 1,3
Эпителизация элементов поражения, дни	6,0 ± 0,7	8,5 ± 0,6
Частота рецидивов в течение года	3,3 ± 0,4	6,4 ± 0,4
Длительность рецидива, дни	3,3 ± 1,1	6,3 ± 1,2
Количество очагов герпетической инфекции	2,3 ± 1,4	6,2 ± 1,1

Примечание. Различия с I группой по всем показателям статистически значимы (p < 0,05).

IgG (см. табл. 1). Под влиянием терапии с применением «Валавира» уровень IgM нормализовался и значительно уменьшался уровень IgG. Во II группе, контрольной, уровень IgM снижался (под влиянием ацикловира), но нормы не достигал. Необходимо отметить, что на протяжении всего периода наблюдения у пациентов оставался повышенным уровень IgG к ВПГ типа 1 и 2, что свидетельствует о наличии вируса герпеса в организме.

В табл. 2 представлены результаты клинического течения у пациентов с генитальным герпесом.

Под влиянием «Валавира» значительно улучшается клиническое течение генитального герпеса, сокращаются сроки лечения за счет уменьшения периода гипертермии, «подсыхания» элементов, ускорения эпителизации, уменьшается

количество и длительность рецидивов заболевания в течение года (см. табл. 2).

Выводы

Применение «Валавира» в комплексной терапии генитального герпеса способствует более выраженной нормализации уровня специфических иммуноглобулинов.

«Валавир» в комплексной терапии генитального герпеса позволяет значительно улучшить клиническое течение заболевания, сократить сроки лечения и уменьшить количество, продолжительность рецидивов на протяжении года.

«Валавир» хорошо переносится больными и может быть рекомендован для лечения генитального герпеса.

Список литературы

1. Баткаев Э.А., Липовая Э.В. Лечение генитального герпеса и урогенитального хламидиоза: Учебное пособие.— М., 2000.— 23 с.
2. Баткаев Э.А., Кицак В.Я., Корсунская И.М., Липовая Э.В. Вирусные заболевания кожи и слизистых: Учебное пособие.— М.: Пульс, 2001.— 60 с.
3. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учебник.— М.: Медицинское информационное агентство, 2001.— 736 с.
4. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение. Руководство для врачей.— Х., 1998.— 80 с.
5. Гнатко О.П. Ефективність застосування препарату Валавір у жінок репродуктивного віку за наявності генітального герпесу // Здоровье женщины.—2009.— № 10.— С. 1—3.
6. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция.— М.: Медицинская книга.— Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001.— 88 с.
7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.— К.: Полиграф плюс, 2006.— 482 с.
8. Ершов Ф.И. Противовирусные средства // Клиническая фармакология и терапия.— 1995.— Т. 4.— С. 72—75.
9. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты.— М.: Медицина, 1998.— 205 с.
10. Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д. Марри: Пер. с англ.— М.: Практика, 2006.— 928 с.
11. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей.— СПб; М., 2004.— 168 с.
12. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека.— К.: Феникс, 2009.— 248 с.
13. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Рук-во для врачей. Изд. 5-е, обн. и доп.— СПб: Ольга, 2000.— 572 с.
14. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза (Сб. ст.) — К.: АртЭк, 2002.— 192 с.
15. Ершов Ф.Е., Голубев С.Ю., Коваленко А.Л., Ариненко Р.Ю. Противовирусные средства: Руководство для врачей и фармацевтов / Под ред. М.Г. Романцова.— СПб, 1996.— 57 с.
16. Рекомендации по лечению герпеса половых органов (адаптировано из Guidelines for the Management of Genital Herpes in New Zealand. 7th Ed.— 2004) // Здоровье женщины.— 2006.— № 3 (27).— С. 167—172
17. Исаов В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций:

Л.С. Осипова, І.Я. Кононенко, С.Я. Сольський, Ж.М. Юрчук, А.А. Асатова

Генітальний герпес: особливості перебігу та лікування в сучасних умовах

У статті наведено результати вивчення ефективності та досвід застосування противірусного препарату «Валавір» у лікуванні генітальної герпетичної інфекції. Розглянуто результати клінічних досліджень. Встановлено, що включення «Валавіру» в комплексну терапію хворих з генітальною герпетичною інфекцією сприяє поліпшенню клінічного перебігу захворювання. Призначення «Валавіру» скорочує терміни лікування пацієнтів та зменшує кількість рецидивів герпетичної інфекції протягом року.

L.S. Osypova, I.Ya. Kononenko, S.Ya. Solskiyi, Zh.N. Yurchuk, A.A. Asatova

Herpes genitalis: features of the clinical course and treatment in the modern conditions

Results of study of efficacy and an experience of use antiviral medicine *Valavir* in the treatment of genital Herpes are presented in this article. Results of clinical researches are considered. It was shown that *Valavir* in the complex treatment of patients with genital herpes improve clinical course of disease. *Valavir* reduce term of treatment and quantity of relapses of the Herpetic infection during the year. □