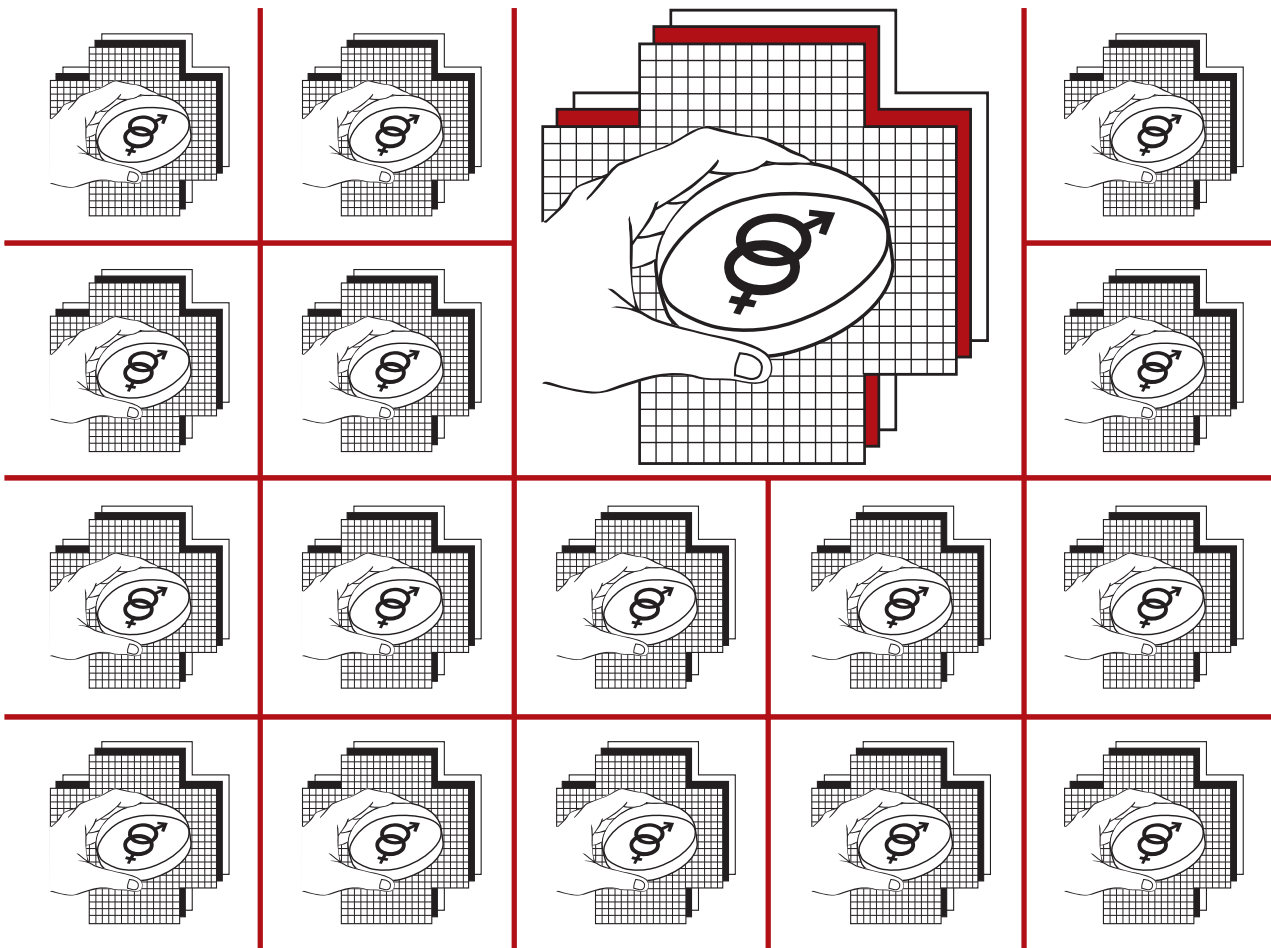


Бесплодие
Контрацепция
ЗГТ

ПРОБЛЕМЫ
РЕПРОДУКЦИИ

ISSN 1025-7217

Том 11 **3/2006**



ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИА СФЕРА

Генитальный герпес: новые грани проблемы

Л.А. МАРЧЕНКО, И.П. ЛУШКОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Вирусные заболевания — важнейшая проблема современной медицины. Одним из наиболее распространенных возбудителей вирусных инфекций является вирус простого герпеса (*Herpes simplex*; ВПГ), занимающий второе место после вируса гриппа [1].

Этиологическим фактором генитального герпеса (ГГ) в 80% случаев является ВПГ-2, в 20% — ВПГ-1 [3]. Уровень серопозитивности к ВПГ-2 и частота клинически активных случаев заболевания ассоциированы с рядом факторов [2, 3], к числу которых относятся пол, раннее начало половой жизни, число половых партнеров в течение жизни, социально-бытовой уровень жизни, возраст, наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и т.д.

Согласно сводным данным, полученным на основании типоспецифического серотипирования населения, показано, что 26% женщин старше 12 лет имеют антитела к ВПГ-2 [4]. Частота встречаемости антител начала неуклонно возрастать с 70-х годов прошлого века, и ежегодно число новых случаев выявления ВПГ-2 составляет 910 000 [5].

В 2000 г. зарегистрировано 150 000 первичных эпизодов ГГ, обусловленных ВПГ-2 [6]. Несмотря на то что эта инфекция не представляет непосредственной угрозы здоровью пациенток, она значительно снижает качество их жизни и опосредованно негативно влияет на репродуктивную систему.

Анализ заболеваемости ГГ в Российской Федерации и в Москве показал, что с 1994 по 1998 г. число случаев ГГ увеличилось в РФ в 1,8 раза (с 7,4 до 13,0 на 100 000 населения), в Москве — в 4,6 раза (с 11,0 до 50,6 на 100 000 населения) [7].

Несмотря на то что классический ГГ может быть распознан по наличию типичных папулезных высыпаний, у большинства пациенток такая клиническая картина характерна только для первичного эпизода заболевания [8]. В 80% случаев для ВПГ-инфекции характерно атипичное или бессимптомное течение [9].

В 2004 г. был проведен ряд исследований, в которых выявлялись факторы прогнозирования инфицирования больных вирусом герпеса [36, 37].

В исследование вошло 820 человек (из них 58,8% женщин, прошедших тестирование на наличие антител к ВПГ-2 с помощью иммунологической тест-системы для определения типоспецифических антител к ВПГ-2). По результатам многофакторного анализа выявлено, что возраст (около 40 лет), расовая принадлежность, наличие ИППП в анамнезе ассоциировались с наличием антител к ВПГ-2, в то время как клинические симптомы ВПГ только косвенно ассоциировались с положительным тестом на ВПГ-2 [10]. Таким образом, можно сделать вывод, что окончательный диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями, особенно в случае, если в прошлом диагноз был поставлен только на основании клинических проявлений заболевания.

В настоящее время для лабораторной диагностики ВПГ-инфекции используются полимеразная цепная реакция (ПЦР), культуральный метод и его модификации, реакция иммунофлюоресценции (ИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА) [13—20].

В последние годы широкое распространение получили типоспецифические методы определения антител к ВПГ-1 и ВПГ-2. Антитела к ВПГ-2 обнаруживаются через 2—12 нед после заражения и циркулируют неопределенное время [21]. Однако следует подчеркнуть, что единственным типоспецифическим является метод, основанный на определении антител к гликопротеину G₂ для ВПГ-2-инфекции и G₁ для ВПГ-1-инфекции, так как остальные методы диагностики определяют только общий уровень антител. В настоящее время существуют только три типоспецифические тест-системы, которые одобрены FDA. Это — Herpes Select ELISA, Herpes Select Immunoblot, Captia ELISA [22].

Ряд исследователей считают, что у пациентов с рецидивирующими герпесвирусными инфекциями имеется специфический иммунодефицит, в основе которого лежит уникальная способность активных и реплицирующих вирусов герпеса вырабатывать белки, блокирующие рецепторы классов I и II системы HLA (HLA-DR и др.). Это приводит к нарушению каскада передач сигналов пролиферации и дифференцировки во всей системе специфического иммунного ответа.

Предполагается, что некоторые люди (и линии в семьях) предрасположены к рецидивирующим герпесвирусным заболеваниям в связи с генетически наследуемыми особенностями эпителиальных клеточных рецепторов [23, 24].

Выявление HLA-антигенов — генетических маркеров предрасположенности к заболеваниям позволяет выделить группы повышенного риска заражения ГГ.

Разнообразие клинического течения при ГГ, варьирующего от бессимптомного инфицирования до частых тяжелых вспышек заболевания, позволяет предположить, что вариант течения заболевания может быть обусловлен иммунологическими детерминантами, ассоциированными с экспрессией лейкоцитарных антигенов (АГ) HLA. Проведенное в 2003 г. контролируемое проспективное исследование определило АГ HLA I класса, частота выявления которых ассоциировалась с тяжестью и клиническими вариантами ГГ. Показано, что АГ HLA B27 и HLA CW2 ассоциируются с клинически выраженной формой ВПГ-2-инфекции. У серопозитивных по ВПГ-2 больных в 3 раза чаще встречается АГ HLA CW4 в сравнении с серонегативными людьми; при симптомных формах ВПГ-2 инфекции в 2 раза чаще встречаются гаплотипы АГ HLA A1-B8-DR2; бессимптомные формы ВПГ-2-инфекции ассоциированы с гаплотипами АГ HLA B27-CW2 [25].

Согласно нашим данным, полученным при обследовании 86 больных с тяжелым течением заболевания, при типичной форме ГГ была обнаружена корреляционная зависимость между частотой встречаемости АГ HLA B16, B35, B41, CW4 и заболеванием ГГ, что статистически отличалось от частоты встречаемости данных АГ в популяционной группе. При этом в 39,5% случаев были выявлены АГ HLA B14, B35, B47, характерные для недостаточности фермента 21-гидроксилазы, встречающейся у больных с врожденной или стертой дисфункцией коры надпочечников, в 66,7% случаев диагноз был подтвержден с помощью пробы с АКТГ (синактен). Полученные нами данные не только объясняют причину частых рецидивов заболевания, но и во многом проливают свет на природу такого частого осложнения ГГ, как привычное невынашивание беременности, у этой категории больных.

В настоящее время антигерпетиками составляют около 80% существующих противовирусных препаратов, что является лишним доказательством актуальности проблемы. Возникает вопрос: почему при таком обилии и разнообразии лекарственных средств герпетические заболевания остаются плохо контролируемыми? Причины могут быть следующими: разнообразие клинических поражений; отсутствие радикальных способов

терапии (недостижимость эрадикации вируса из организма); вариабельность чувствительности больных к используемым препаратам; возможность развития резистентности вируса к противовирусным препаратам; необходимость использования комбинированной терапии; выработка герпесвирусами в процессе эволюции механизмов, способствующих их собственному выживанию путем модификации эффективности иммунного ответа хозяина (молекулярная мимикрия, т.е. наличие общих АГ у вируса, идентичных HLA структурам хозяина).

Основными задачами противогерпетической терапии являются ослабление клинических проявлений инфекции, предупреждение рецидивов и передачи инфекции половому партнеру и новорожденному [26—28].

Сегодня наиболее эффективными противогерпетическими препаратами этиотропного действия являются ациклические синтетические нуклеозиды. Механизм их действия по сравнению с другими противовирусными средствами во многом уникален и базируется на молекулярно-биологических особенностях возбудителя.

После появления на российском рынке препарата валтрекс он привлек к себе внимание в связи с наличием ряда фармакологических и терапевтических преимуществ по сравнению с ацикловиром. Валтрекс (валацикловир) является L-валиновым эфиром ацикловира. В организме человека препарат быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин, что повышает его биодоступность в 4—5 раз, достигая 54%. Низкое связывание с белками плазмы крови (не более 15%) обеспечивает пролонгированное действие валацикловира, что позволяет сократить кратность его приема до 2 раз в сутки. Наряду с этим валтрекс, как и любой другой синтетический ациклический нуклеозид, обладает специфичностью ингибитора репликации герпесвирусов и высокой активностью в отношении как ВПГ-1, так и ВПГ-2 [29].

Стратегия лечения больных с рецидивирующим герпесом определяется рядом факторов: частотой рецидивов, тяжестью клинических симптомов (на основании субъективной оценки больного), состоянием иммунной системы, психосоциальными последствиями инфекции, наличием риска передачи инфекции половому партнеру или новорожденному, а также с учетом экономических аспектов терапии.

В настоящее время существует два варианта терапии рецидивирующего ГГ с использованием аналогов нуклеозидов: эпизодическая и превентивная (супрессивная) терапия.

Эпизодическая терапия подразумевает пероральный прием препаратов в момент обострения

инфекции в течение 5 дней. Однако двойное рандомизированное слепое контролируемое исследование, проведенное в 48 медицинских центрах США и Канады (800 пациенток с лабораторно подтвержденной типичной формой ГГ), показало, что 3-дневный курс лечения валтрексом (500 мг 2 раза в день) не уступает по эффективности 5-дневной схеме лечения эпизодов рецидивирующего ГГ. Результаты вирусологического исследования подтверждают, что медиана времени до прекращения выделения вируса составила 1,7 и 1,8 дня соответственно для 3- и 5-дневного режима приема препарата. Трехдневный курс лечения не только более удобен, но и обходится пациенту и страховым компаниям на 40% дешевле [30, 31].

Для большинства больных с частыми рецидивами превентивная терапия более целесообразна, чем эпизодическое лечение. Такой режим приема препаратов также 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 ГГ, 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 в течение 2—5 лет и более [32, 33].

На фоне лечения валацикловиrom предотвращаются рецидивы инфекции, вызываемой ВПГ, или задерживается их возникновение на 71—85% по сравнению с плацебо [34].

В 2001—2002 гг. с участием России было проведено крупное международное плацебо-контро-

лируемое исследование, включающее 1484 больных, страдающих тяжелым течением ГГ, и их здоровых половых партнеров, 743 из которых получали валацикловиr, 741 составили группу плацебо. В группе плацебо 77,3% больных дожили о рецидивах за период исследования, а из группы валацикловира это число составило 38,8% ($p < 0,001$). Прием валацикловира приводит к достоверному увеличению времени до первого рецидива. Среднее число рецидивов в месяц составило 0,4 в группе плацебо и 0,11 на фоне приема валацикловира ($p < 0,001$). Вирусовыделение отмечалось в течение 3,3% дней у больных, принимавших валацикловиr, по сравнению с 11,4% дней у больных из группы плацебо (N Engl J Med 2004;350:11—20). Валацикловиr в дозе 500 мг 1 раз в сутки в режиме супрессивной терапии уменьшает риск передачи ГГ на 48% и в 75% случаев предотвращает клиническую манифестацию заболевания [35].

В другом исследовании профилактическое назначение валацикловира (в дозе 500 мг ежедневно) снизило продолжительность вирусовыделения из вагинального секрета с 10,8 до 2,9% дней. В 2004 г. Центр по контролю заболеваний, передающихся половым путем, США (СДС) определил новое показание для назначения валацикловира — профилактика передачи ВПГ-инфекции [4].

Таким образом, валацикловиr, применяемый в режиме длительной супрессивной терапии *per os* пациентами с рецидивирующей ВПГ-2-инфекцией, достоверно уменьшает частоту реактивации возбудителя, субклиническое его выделение и передачу вируса восприимчивому (чувствительному) партнеру.

ЛИТЕРАТУРА

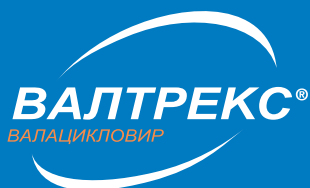
1. Бочаров А.Ф., Кицак В.Я., Бочаров Е.Ф. и др. Вирус простого герпеса. Новосибирск 1982; 128—133.
2. Семенова Т.Б. Генитальный герпес у женщин. РМЖ 2001; 9: 237—42.
3. Хахалин Л.Н. Вирусы простого герпеса у человека. Consilium medicum 1999;1:1.
4. ACOG Practice Bulletin No.57 Gynecologic Herpes Simplex Virus Infections, 2004.
5. Armstrong G.L., Schillinger J., Markowitz L., Nahmias A.J. et al. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. Am J Epidemiol 2001; 153: 912—920 (Level II-3).
6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2002. Atlanta: CDC 2003 (Level II-3).
7. Семенова Т.Б., Губанова Е.И., Яцуха М.В., Рыбакова Е.Ю. Эпидемиологические аспекты генитального герпеса. Анализ заболеваемости генитальным герпесом в РФ и в Москве за период с 1994 по 1998 г. ИППП 2000; 6.
8. Benedetti J., Corey L., Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. Ann Intern Med 1994; 121: 847—54.
9. Langenberg A.G., Corey L., Ashley R.L. et al. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 1432—8 (Level I).
10. Sexually Transmitted Disease 2004 Nov; 31: 11: 676—681.
11. Johnson R.E., Nahmias A.J., Magder L.S. et al. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. N Engl J Med 1989; 321: 7—12.
12. Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E. et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. N Engl J Med 1997; 337: 1105—1111.
13. Исаков В.А., Борисова В.В. Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск 1997; 20—31.
14. Климова Р.Р., Масалова О.В., Атаназе С.Н., Куц А.А. Журн микробиол 1999; 5: 99—103.
15. Климова Р.Р., Масалова О.В., Семенова Т.Б. и др. Журн микробиол 1999; 6: 76—80.
16. Павлюк А.С. ЗППП 1995; 3: 3—7.
17. Щербо С.Н. Лаб мед 1998; 181—183.
18. Ashley R. Genitourin Med 1993; 69: 174—183.

19. *Bystricka M., Zatovicova M., Petrikova M. et al.* Acta Virol 1999; 43: 6: 399–402.
20. *Goodyear H.M., Wilson P., Cropper L. et al.* Clin Exp Dermatol 1994; 19: 4: 294–297.
21. *Ashley R.L.* Sorting out the new HSV type specific antibody tests. Sex Transm Infect 2001; 77: 232–237 (Level III).
22. *Munday P.E., Vuddamalay J., Slomka M.J., Brown D.W.* Role of type specific herpes simplex virus serology in the diagnosis and management of genital herpes. Sex Transm Infect 1998; 74: 175–178.
23. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И.* Иммуитет и генитальный герпес. М 1997.
24. *Хахалин Л.Н.* Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций. Герпес — неизвестная эпидемия. Смоленск 1997.
25. *Lekstrom-Himes J.A., Hohman P. et al.* Association of major histocompatibility complex determinants with the development of symptomatic and asymptomatic genital herpes simplex virus type 2 infections. J Infect Dis 1999 May; 179: 5: 1077–1085.
26. *Cjrey L.* The medical importance of genital herpes simplex infection. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. France 1997.
27. *Barton S.A. et al.* Guide to the diagnosis and management of Genital Herpes. UK: Prs Wosby-Wolf 1998.
28. Herpesvirus Infections: New Paradigms for a New Millenium. In: Focus. Adis International. Australia 2000.
29. *Weller S., Blum M.R., Doucette M. et al.* Pharmacokinetics of the acyclovir prodrug, valaciclovir, after escalating single — and multiple — dose administration to normal volunteers. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 595–605.
30. *Spruance S.L., Tyring S.K., DeGregorio B. et al.* A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Arch Intern Med 1996; 156: 1729–1735.
31. *Patel R., Strand A., Crooks R.J.* Virological evidence that valaciclovir aborts genital herpes simplex virus lesions (abstract 106). In: Program and abstracts of STIs at the Millennium: Past, Present, and Future. Medical Society for the Study of Venereal Diseases. Am Sex Transm Dis Assoc 2000; 15.
32. *Corey L.* Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. 1997.
33. *Wooley P.* Infect Urol 1998; 11: 2: 42–46.
34. *Waddell R.* Genital HSV infection: long-term approaches for a lifelong disease. Herpesvirus infections: new paradigms for a new millennium. P. 10–17.
35. *Corey L. et al.* Once-Daily Valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. N Engl J Med 2004; 350: 1.
36. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002; 51(RR-6): 1–78 (Level II-3).
37. *Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E. et al.* Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. N Engl J Med 1997; 337: 1105–1111.



ВАЛТРЕКС

**возвращает пациентам с герпесом
спокойствие и уверенность в себе**



Сочетание эффективности и простоты теперь возможно

Показания к применению: Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес. Вальтрекс способен предупредить образование поражений на коже и слизистых оболочках, если его принять при появлении первых симптомов рецидива простого герпеса. Противопоказания: Вальтрекс противопоказан больным с гиперчувствительностью к валацикловиру, ацикловиру и любому вспомогательному ингредиенту, входящему в состав препарата. Способ применения: Взрослым при лечении инфекций, вызванных вирусом простого герпеса Вальтрекс назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки. В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса эффективно назначение Вальтрекса в дозе 2 г дважды в день в течение 1 дня. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. При рецидивах вируса простого герпеса идеальным считается назначение Вальтрекса в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. Дозу Вальтрекса рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек. Побочные эффекты: Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, дискомфорт в животе. Со стороны крови: редкие случаи тромбоцитопении. Со стороны кожи: различные высыпания на коже, включая крапивницу, проявления фоточувствительности, кожный зуд. Со стороны почек: редко нарушение функции почек. Со стороны печени: редко наблюдается обратимое нарушение функциональных печеночных тестов, которое иногда расценивают как проявление гепатита. Неврологические: головная боль, усталость. Состав: каждая таблетка Вальтрекса содержит 500 мг валацикловира в виде гидрохлорида. Вальтрекс является противовирусным средством. Форма выпуска: таблетки 500 мг, в упаковке 10 таблеток. Препарат отпускается по рецепту врача.

Регистрационный номер: N015441/01

Более подробную информацию можно получить в ЗАО "ГлаксоСмитКляйн Трейдинг" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01

