Генитальный герпес: долгосрочные подходы к терапии «пожизненной инфекции»

О.И. ЛЕТЯЕВА[1], О.А. ГИЗИНГЕР, О.Р. ЗИГАНШИН

ГОУ ВПО«Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск

Genital herpes: long-term approaches to therapy for lifelong infection

O.I. LETYAEVA, O.A. GIZINGER, O.R. ZIGANSHIN

South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk

Ключевые слова: генитальный герпес, Валацикловир, ацикловир, супрессивная терапия.

Key words: genital herpes, Valacyclovir, acyclovir, suppressive therapy.

Впервые описание герпеса встречается еще в трудах Гиппократа, однако до сих пор герпетическая инфекция представляет собой серьезную медико-социальную проблему [1—3]. Это обусловлено ее распространенностью в популяции, пожизненному присутствию в организме, склонностью к рецидивирующему течению, возможностью тяжелых осложнений. Несколько лет назад экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была представлена общая эпидемиологическая картина, свидетельствующая о практически 100% инфицировании населения планеты вирусом простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа. По данным тех же источников, примерно у 10—20% инфицированных имеются клинические проявления герпетической инфекции [4—7]. Все данные указывают на прогрессирующий рост инфицированности и заболеваемости герпетической инфекцией во всем мире. К концу XX века число зарегистрированных случаев только генитального герпеса (ГГ) увеличилось по сравнению с 80-ми годами в США на 13—40%, странах Европы — на 7—16%, Африки — на 30—40% [7, 8]. Особое внимание вызывает отсутствие цельной картины распространенности этого опасного заболевания в мире [9, 10].

Европейское региональное бюро ВОЗ относит герпесвирусные инфекции к группе болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Масштабы заболевания в сочетании с наносимым им уроном (психологическим и физиологическим) определяют важное медицинское и социальное значение этих инфекций [11]. В Российской Федерации аногенитальный герпес официально регистрируется лишь с 1994 г. Длительное отсутствие общегосударственного статистического учета и контроль эффективности используемых методов диагностики не позволяют объективно оценить эпидемиологическую и медико-социальную значимость проблемы в нашей стране. Это подтверждается данными глобального клинико-эпидемиологического исследования международного герпетического форума IHMF (International Herpes Management Forum), в котором нет информации по Российской Федерации [12]. Более того, отсутствие единого мнения специалистов по вопросам диагностики, тактики ведения больных, стандартизированных диагностических тест-систем характеризует это заболевание как «проблемную» инфекцию [13—15].

ВПГ — типичный представитель семейства герпес-вирусов. Проникнув в организм, вирус достигает регионарного ганглия, где в дальнейшем персистирует. Латентное состояние вируса определяется биологическим равновесием между микро- и макроорганизмом [4, 16, 17]. Разные провоцирующие факторы (психоэмоциональная составляющая, переохлаждение, интоксикация, инсоляция, перегревание и др.) способствуют рецидиву болезни. Частота рецидивов может варьировать в широких пределах у каждого индивидуума, а диапазон клинических проявлений заболевания определяется как биологическими свойствами возбудителя, так и реактивностью организма [2, 13, 14, 16, 18].

Несмотря на многочисленные исследования в области вирусологии, проблемы герпесвирусных инфекций не теряют своей актуальности. За последние 3—5 лет большинство исследований были на-

© Коллектив авторов, 2013

[1]e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

правлены на поиск новых методов и подходов к лечению герпесвирусных инфекций. Именно разработка эффективных средств терапии герпетической инфекции вызывает особый интерес как у врачей, так и у представителей фармакологических фирм. Имеющиеся антивирусные препараты для лечения и борьбы с генитальным ВПГ (ацикловир, *Валацикловир*, фамцикловир) обладают одинаковым в количественном отношении механизмом действия, т.е. избирательного фосфорилирования в инфицированных ВПГ клетках и конкурентного субстратного ингибирования полимеразы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), ведущей к окончанию считывания цепи ДНК вируса. Однако они отличаются своей специфичностью и сродством к своим ферментам вируса—мишени [13, 16, 19, 20].

Ацикловир является первым избирательным аналогом нуклеозида с профилем приемлемой безопасности для широкого применения. Этот препарат, вызывающий минимальные побочные реакции, применяли у больных для купирования ГГ до 10 лет [5, 13, 18]. Новейшие препараты расширили для врачей возможность выбора метода лечения [17]. Несмотря на достигнутые успехи, проблема терапии простого герпеса сохраняет свою актуальность, что связано с разнообразием клинических проявлений, развитием резистентности вируса к лекарственным средствам, наличием у герпес-вирусов молекулярной мимикрии, необходимостью учета провоцирующего фактора и многими другими причинами [16].

Валацикловир (L-валил-эфир ацикловира) был разработан для улучшения биодоступности ацикловира. Прием *Валацикловира* внутрь обеспечивает в 3—5 раз большую биодоступность ацикловира в широком диапазоне доз [2, 13, 14, 16, 20, 21]. Обширная программа клинических исследований по оценке положительного действия *Валацикловира* при ГГ показала, что он не менее эффективен, чем ацикловир. *Валацикловир* принимают 2 раза в сутки (ацикловир 5 раз в сутки) в качестве эпизодического лечения и 1 раз в сутки — для подавления размножения вируса (ацикловир 2—4 раза в сутки). На фоне лечения *Валацикловиром* предотвращаются рецидивы инфекции, вызываемой ВПГ, в 70—80% случаев [20, 21]. Супрессивная терапия при ГГ оказывает положительное психосоциальное действие, а также уменьшает степень риска его передачи.

Цель исследования — провести сравнительный клинико-иммунологический анализ эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии препаратами ацикловир и *Валацикловир* у пациентов с рецидивирующим ГГ.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели на кафедре дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ было проведено сравнительное открытое рандомизированное исследование, в которое вошли 48 женщин репродуктивного возраста. Средний возраст участниц составил 28,3±0,2 года. Материалом для выделения и последующей амплификации ДНК ВПГ служили соскобы эпителия цервикального канала, взятые одноразовыми цитощетками. План исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, 2000), с учетом разъясняющего примечания п. 29, одобренного Генеральной ассамблеей ВМА (Сеул, 2008), и был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Всем пациенткам проведено комплексное исследование, включавшее осмотр врача, микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала, цитологическое исследование мазков отпечатков, исследование показателей местного иммунитета. Всем женщинам проводилось микробиологическое исследование согласно методическим рекомендациям МЗ РФ «Стандартизация медицинской помощи больным гонококковой инфекцией» (Приказ №176 от 28.02.05) и Положения МЗ России «О мерах по предупреждению распространения заболеваний, передаваемых половым путем» (Приказ №291 от 30.07.01). Микроскопии подвергались нативные, а также окрашенные по Граму и метиленовым синим мазки соскобов влагалища и цервикального канала. Материалом для исследования местного иммунитета репродуктивного тракта служила цервикальная слизь, которую брали с помощью специальной градуированной пипетки. Слизь помещали в 1,0 мл физиологического раствора или среды 199 и тщательно суспензировали. Общее количество и долю жизнеспособных лейкоцитов определяли с помощью трипанового синего. Всем женщинам проводили исследование фагоцитарной активности нейтрофилов цервикальной слизи. Способность нейтрофилов к фагоцитозу определяли на модели поглощения частиц латекса. Для этого 0,2 мл суспензии этих клеток смешивали с 0,02 мл взвеси латекса диаметром 1,7 мкм (10 частиц на 1 мл), полученного из ВНИИСК (Санкт-Петербург). Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма проводили с помощью НСТ-теста. Параллельно определяли способность нейтрофилов отвечать повышением метаболической активности на стимуляцию частицами латекса. Также рассчитывали функциональный резерв нейтрофилов, который представляет собой соотношение между коэффициентами интенсивности реакции НСТ-индуцированного и НСТ-спонтанного тестов. Число лизосом в цитоплазме фагоцитов исследовали прижизненным окрашиванием акридиновым оранжевым, которое проводили в суспензии нейтрофилов. Для этого 0,2 мл взвеси нейтрофилов в физиологическом рас-

творе смешивали с 0,02 мл раствора акридинового оранжевого в концентрации 2 мкг/мл. После 30-минутной инкубации при 37 °С каплю взвеси помещали на предметное стекло, накрывали покровным стеклом и под иммерсией исследовали в потоке сине-фиолетового света люминесцентного микроскопа. Результаты выражали в процентах нейтрофилов, содержащих лизосомы. Концентрацию IgM, IgG в периферической крови определяли с использованием соответствующих тест-систем для иммуноферментного анализа (ООО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Критериями включения в дальнейшее исследование были наличие клинических проявлений герпетической инфекции, частота рецидивов 4—6 раз в год, выявление ДНК ВПГ, репродуктивный возраст, согласие пациенток на участие в исследовании. Критериями исключения являлись наличие тяжелой соматической патологии, гормональные нарушения, беременность, лактация, другие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), вирус иммунодефицита человека, несогласие пациенток на участие в исследовании. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра и клиническими рекомендациями РОДВК по ведению больных ИППП и урогенитальными инфекциями, был выставлен диагноз «А.60.0 Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта, рецидивирующее течение, средняя степень тяжести». Частота рецидивов составляла 4—6 раз в год, межрецидивный период — не менее 2—3 мес. Было сформировано несколько групп. В 1-ю из них вошли 30 женщин, не имеющих клинических проявлений герпетической инфекции. Пациентки 2-й группы (26) получали терапию *Валацикловиром* по 500 мг один раз в день на протяжении 6 мес, 3-й группы (22) — ацикловир по 400 мг 2 раза в сутки также в течение 6 мес. Группы были стратифицированы между собой на начальном этапе (до назначения лечения) по всем признакам, характеризующим заболевание: жалобы, клинические проявления, лабораторные показатели.

Результаты и обсуждение

Пациенток с герпетической инфекцией урогенитального тракта беспокоили зуд, жжение в области гениталий разной интенсивности, у 26 (54,1%) женщин из 2-й и 3-й групп отмечалась болезненность при мочеиспускании. В 16,6% случаев (у 8 женщин) пациентки 2-й и 3-й групп жаловались на слизистые выделения и дискомфорт в области наружных половых органов. В 100% случаев женщины были тревожны, отмечали снижение качества жизни из-за страха возникновения рецидива, боязни инфицировать полового партнера. Во 2-й и 3-й группах 5 (10,4%) женщин отметили, что во время рецидива избегают даже дополнительных бытовых контактов с близкими. Все пациентки обратились за медицинской помощью во время очередного рецидива.

Из анамнеза удалось установить, что средняя продолжительность болезни составляла 3,8±0,4 года. Клинически у всех женщин, страдающих генитальной герпетической инфекцией, на момент осмотра выявлены эрозивные поражения гениталий. У 17 (35,4%) пациенток эрозии имелись в области малых половых губ, у 19 (39,5%) — на задней спайке, у 16 (33,3%) отмечалось поражение шейки матки. У 8,3% (4) женщин поражение выявлено на задней спайке и шейке матки. Эрозии на наружных половых органах, как правило, имели фестончатые края, размером 0,3—1,0 см, были умеренно болезненными, кожа гиперемирована, немного отечна. Поражение шейки матки, помимо эрозивных элементов, сопровождалось значительным количеством слизистых выделений. Вовлечение в патологический процесс уретры проявлялось значительной болезненностью, отечностью и гиперемией губок уретры. Лабораторное исследование выявило увеличение числа лейкоцитов в цервикальном канале — 47,6±2,9 в поле зрения, пласты эпителиальных клеток, количество лейкоцитов в уретре составляло 18,3±1,2. Оценка локального иммунологического статуса показала достоверное увеличение общего числа лейкоцитов, жизнеспособных клеток, снижение спонтанного и индуцированного НСТ-теста, функционального резерва нейтрофилов. Установлено снижение апоптотической способности нейтрофилов цервикального секрета. Уровень CD95 и CD11b был снижен по сравнению со здоровыми женщинами в 2,6 и 1,13 раза соответственно. IgM не был выявлен ни у одной пациентки. Средний уровень IgG у здоровых женщин составил 3,9 г/л, у пациенток с рецидивирующей герпетической инфекцией — 9,9 г/л.

Контрольные исследования были проведены через 6 и 12 мес после начала лечения. В течение 6-месячного приема ацикловира рецидив герпетической инфекции отмечен у 2 (9,09%) пациенток, при этом интенсивность клинических проявлений была менее выраженной, чем до лечения. На фоне приема *Валацикловира* рецидивов не отмечено. С 7-й по 12-й месяц наблюдения частота рецидивов у 5 (22,7%) пациенток, получавших ацикловир, в среднем составила 2,0±1,5. В группе *Валацикловира* за этот же период наблюдения один эпизод рецидива ГГ отмечен у 2 (7,69%) женщин. Длительность рецидива составила 3,0±1,5 дня. Оценивая приверженность пациенток проводимой терапии, мы установили, что 7 (31,8%) пациенток, получавших ацикловир, нарушали предписанный режим приема препарата. Объясняя причины, 3 пациентки отметили появление тяжести в правом подреберье, дисфагию, 4 женщины пропускали прием по причине забывчивости.

Динамика иммунологических показателей при терапии ацикловиром и *Валацикловиром*

Показатель	Здоровые (*n*=30)	До лечения	Ацикловир (*n*=22)		*Валацикловир* (*n*=26)	
			6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
Лейкоциты,·10^9/л	6,47±0,40	11,55±0,59*	9,04±1,3$^+$	7,26±1,1$^+$	8,13±2,1^x	6,88±2,3^x
Лейкоциты жизнеспособные, %	59,2±2,79	72,20±1,55*	62,2±2,55$^+$	64,6±2,55$^+$	60,20±2,55	61,3±2,3^x
Лейкоциты жизнеспособные, (абс.)·10^9	3,87±0,28	4,65±0,34*	4,35±0,24$^+$	4,68±0,24	3,99±0,3^x	3,95±0,3^x
Лизосомальная активность нейтрофилов, %	18,24±1,21	64,90±2,13*	37,19±1,13$^+$	35,21±2,3$^+$	34,5±2,13^x	31,3±1,1^x
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	53,44±1,23	32,92±1,71*	38,92±1,51$^+$	34,72±1,5$^+$	42,2±2,1^x	43,2±2,1^x
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, %	2,37±0,16	1,5±0,3*	1,6±0,33	1,59±0,3	1,78±0,36^x	1,74±0,36^x
НСТ-тест спонтанный, %	26,72±1,42	49,33±2,02*	39,3±1,02$^+$	40,01±2,02$^+$	36,3±2,02^x	35,2±1,5^x
НСТ-тест активированный, %	52,52±1,91	59,81±2,0*	57,8±2,5$^+$	58,1±2,5	55,2±2,2^x	56,4±2,6^x
CD95 нейтрофилов, %	6,47±0,3	2,44±0,73*	5,41±0,2$^+$	4,97±0,23$^+$	5,44±0,73^x	6,02±0,73^x
CD11b нейтрофилов, %	1,82±0,3	1,61±0,20*	1,67±0,2$^+$	1,63±0,2	1,61±0,20^x	1,71±0,20^x

Примечание. *— по сравнению со здоровыми; $^+$— по сравнению с показателем до лечения; ^{x}— по сравнению с показателем в группе ацикловира на том же сроке наблюдения.

В группе *Валацикловира* лишь 2 (7,69%) пациентки не в полной мере следовали назначениям из-за забывчивости. Оценка этиологической эффективности проведенной терапии показала отсутствие ДНК ВПГ через 6 мес в группе ацикловира у 9,09% и в группе *Валацикловира* — у 7,69%. Частота выявления ВПГ через 1 год составила 13,6 и 7,69% соответственно. Полученные данные были достоверны (p<0,05). Сравнительный анализ динамики иммунологических показателей после терапии показал снижение общего числа лейкоцитов в цервикальном секрете, абсолютного и относительного числа жизнеспособных клеток, повышение функциональной активности нейтрофилов, усиление их апоптотической активности в обеих группах. Фагоцитарная активность нейтрофилов цервикального секрета у больных с герпетической инфекцией была значительно ниже, чем у здоровых женщин, что свидетельствует о дисфункциях в противовирусной защите макроорганизма (p<0,02). Динамическое наблюдение в течение года показало, что сразу после терапии имелась четкая тенденция к нормализации клеточных факторов локального иммунитета, через 6 мес после окончания терапии у женщин, получавших ацикловир, наметилась тенденция к увеличению общего числа лейкоцитов, снижению активности и интенсивности фагоцитоза. В группе *Валацикловира* эти показатели оказались более стабильны. Данные о динамике изменений иммунологических показателей в процессе лечения представлены в **таблице**. В ходе исследования уровня IgG достоверно значимых изменений между изучаемыми группами не выявлено.

Одним из значимых результатов проведенной терапии мы считаем достижение психологического комфорта наших пациенток. Так, 42 (87,5%) женщины отметили, что заметно улучшилось качество их жизни, а супрессивная терапия обеспечивает психологическое преимущество над лечением, проводимым при рецидивах. Частота приема препарата и отсутствие нежелательных побочных эффектов имеют важное значение для пациентов: чем проще выполнение рекомендаций по приему препарата, тем больше приверженность пациентов лечению. Эффективное предупреждение возникновения рецидивов ГГ можно осуществить с помощью приема *Валацикловира* 1 раз в сутки. В настоящее время появился новый препарат *Валацикловира* — *Вирдел* таблетки по 500 мг компании «Штада».

Выводы

Длительная супрессивная терапия *Валацикловиром* ГГ способствует снижению частоты рецидивов, повышению качества жизни пациентов.

По данным отечественных и зарубежных клинических исследований, *Валацикловир* является высокоэффективным, обладающим хорошим профилем безопасности и переносимости, а также весьма удобным в применении препаратом в режиме супрессивной терапии.

У женщин с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией по сравнению со здоровыми изменяется функциональная активность нейтрофилов секретов репродуктивного тракта: снижается фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов при снижении внутриклеточного кислородзависимого метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аковбян В.А., Масюкова С.А., Владимирова Е.В., Зудин А.Б., Покровская С.Б.* Генитальный герпес: современные проблемы и пути их решения. Клин микробиол и антимикроб химиотерап 2003; 1: 5: 4—18.
2. *Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В.* Генитальные вирусные инфекции: Руководство для венерологов. М: Бином 2009.
3. *Чигвинцева Е.А., Герасимова Н.М.* Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и лечения герпесвирусных заболеваний. Соврем пробл дерматовенерол иммунол и врач косметол 2009; 3: 89—94.
4. *Гладько В.В., Аковбян В.А., Масюкова С.А. и др.* Клинико-эпидемиологические аспекты и современные рекомендации по лечению генитального герпеса. Воен-мед журн 2002; 12: 32—38.
5. *Malkin J.E.* Epidemiology of Herpes simplex virus infection in developed countries. Herpes 2004; 11: Suppl 1: A2—A23.
6. *Ramaswamy M., McDonald C., Sabin C., Tenant-Flowers M., Smith M., Geretti A.M.* The epidemiology of genital infection with herpes simplex virus types 1 and 2 in genitourinary medicine attendees in inner London. Sex Transm Infect 2005; 81: 4: 306—308.
7. *Sanchez-Aleman M.A., Conde-Glez C.J., Gayet C., García-Cisneros S., Uribe-Salas F.* Sexual behavior and Herpes simplex virus 2 infection in college students. Arch Med Res 2005; 36: 5: 74—80.
8. *Konda K.A., Klausner J.D.* The epidemiology of Herpes simplex virus type 2 infection in low-income urban populations in coastal Peru. Sex Transm Dis 2005; 9: 534—541.
9. *Куле Ж.-П.* Основные тенденции в эпидемиологии вирусных инфекций папилломы человека (ВПЧ), простого герпеса 2 (ВПГ2) и гепатита В (ВГВ) во Франции. Вестн дерматол и венерол 2000; 6: 59—60.
10. *Celum C.* The interaction between Herpes simplex virus and human immunodeficiency virus. Herpes 2004; 11: Supll 1: 36—44.
11. *Саразитдинова В.Ф.* Наиболее распространенные вирусные инфекции, передаваемые половым путем (герпетическая, папилломавирусная, цитомегаловирусная). Клин дерматол и венерол 2011; 3: 82—87.
12. *Семенова Т.Б., Губанова Е.И., Яцуха М.В., Рыбакова Е.Ю.* Эпидемиологические аспекты генитального герпеса. Анализ заболеваемости генитальным герпесом в Российской Федерации и Москве за период с 1994 по 1998 г. ИППП 2000; 6: 26—30.
13. *Халдин А.А., Львов А.Н., Маркова Ю.А. и др.* Стандартизация ведения пациентов с рецидивирующим простым герпесом: терапия, профилактика и консультирование. Совр пробл дерматовенерол иммунол и врач косметол 2010; 2: 59—65.
14. *Летяева О.И., Гизингер О.А., Зиганшин О.Р.* Вопросы эффективности и безопасности иммуномодулирующей терапии в лечении хламидийно-герпетической инфекции урогенитального тракта. Вестн дерматол и венерол 2012; 1: 99—104.
15. *Patel R., Boselli F., Cairo I. et al.* Patients' perspectives on the burden of recurrent genital herpes. Int J STD AIDS 2001; 12: 640—645.
16. *Масюкова С.А., Кисина В.И., Марченко Л.А.* Новые возможности контроля и лечения генитального герпеса. Пробл стандарт в здравоохр 2010; 3—4: 36—41.
17. *Халдин А.А.* Клинико-иммунологическое обоснование пролонгированного назначения Фамвира при дерматологическом синдроме герпетической болезни. Иммунопатол аллергол инфект 2005; 2: 68—72.
18. *Malkin J.-E., Stanberry L.* Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. Cambridge 2004; 15—27.
19. *Иванов О.Л., Халдин А.А., Самгин М.А. и др.* Рациональный выбор терапии простого герпеса: Учебно-методическое пособие. М 2002.
20. *Chida Y., Mao X.* Does psychosocial stress predict symptomatic herpes simplex virus recurrence? A metaanalytic investigation on prospective studies. Brain Behav Immun 2009; 23: 7: 917—925.
21. *Malkin J-E., Stanberry L.* Orofacial Herpes simplex virus Type I Infection. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. Cambridge Med Publ 2004; 15—27.