



Генитальный герпес: этиология, патогенез, лечение.

Ушкалова Е.А.

Кафедра клинической фармакологии РУДН, Москва.

Генитальный герпес (ГГ) -занимает 2 место после трихомониаза среди заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП) [1]. Возможно, что ГГ распространен

значительно шире, чем это предполагается, так как учету поддаются лишь симптоматические формы заболевания, которыми в мире страдает около 86 млн. человек [2]. По расчетам, только в США носителем вируса является каждый 4-6 житель [3, 4]. Антитела к вирусам простого герпеса (ВПГ) 1 или 2 в странах Западной Европы выявляются с частотой более 80 случаев на 100 тыс. населения, а в США — около 200 на 100 тыс.

Распространенность ВПГ-2 значительно шире, чем таких "популярных" возбудителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП), как вирусы папилломы человека (ВПЧ), гепатита В и иммунодефицита человека (ВИЧ) [5]. Антитела к ВПГ-2 определяются у 20-50 % взрослых пациентов, обращающихся в венерологические клиники, хотя у многих из них никогда не наблюдались клинические симптомы [6].

Заболевания, вызванные ВПГ, занимают одно из первых мест и в структуре смертности. Среди причин смерти, обусловленной вирусными инфекциями (без учета СПИДа), они находятся на 2 месте (15,8 %) после гриппа [7].

ГГ отличается от других ЗППП пожизненным носительством возбудителя (латенцией), что определяет высокий уровень рецидивирования [8]. В США герпес уже более 25 лет остается одной из ведущих медико-социальных проблем [9]. В период 1960-90 гг. практически повсеместно было отмечено значительное повышение частоты ГГ. С 1972 по 1981 г. заболеваемость увеличилась на 16 % [9].

В России обязательная регистрация ГГ введена в 1993 г. За период с 1993 по 1999 г. заболеваемость в стране выросла с 8,5 до 16,3 случаев на 100 тыс. населения, в Москве — с 11,0 до 74,8 на 100 тыс. и практически достигла уровня западно-европейских стран [8]. Ориентировочно, обращаемость к врачам различных специальностей (гинекологам, урологам, дерматологам) по поводу ГГ в России составляет не более 15 % от реальной частоты заболевания, а общее число больных может составлять около 8 млн. человек [6].

Этиология и патогенез

Этиологическим фактором ГГ в 80% случаев является ВПГ-2, в 20% -ВПГ-1. В последние годы наблюдается повышение частоты ГГ, вызываемого ВПГ-1, что объясняют возросшей популярностью орального секса [6]. Уровень серопозитивности к ВПГ-2 и частота клинически активных случаев заболевания ассоциированы с рядом факторов [3, 6], к числу которых относятся:

- пол (женщины болеют чаще мужчин);
- раннее начало половой жизни;
- число половых партнеров в течение жизни (наиболее высокая частота заболевания отмечена у проституток);
- социально-бытовой уровень жизни (чаще отмечается в группах населения с низким уровнем);
- возраст (пик заболеваемости приходится на сорокалетних);
- наличие в анамнезе ИППП;
- гомосексуализм;
- принадлежность к негроидной расе.

У лиц с антителами к ВПГ-1 повышается частота бессимптомного течения инфекции, вызванной ВПГ-2. Инфицирование ВПГ-1 в детстве в большинстве случаев предупреждает развитие ГГ, обусловленного ВПГ-2 [10]. Бессимптомное выявление ВПГ чаще имеет место у женщин и более типично для ВПГ-2, чем для ВПГ-1 [8].

ВПГ передается при тесном контакте с больным или вирусоносителем. Вирус проникает через слизистые оболочки половых органов, уретры, прямой кишки или микротрещины кожи. Он может выделяться со спермой, описаны случаи заражения женщин даже при искусственном оплодотворении. В парах, где один из партнеров инфицирован, вероятность заражения второго партнера в течение года составляет 10 % [8]. В большинстве случаев заражение происходит, когда инфицированный партнер не имел клинически выраженного рецидива ГГ и не знал о наличии у него заболевания. Особенно важную роль в распространении вируса играют бессимптомные и нераспознанные формы инфекции.

Вирус начинает размножаться в месте инокуляции, где появляются типичные пузырьковые высыпания, затем проникает в кровяное русло и лимфатическую систему. В большинстве случаев первичное инфицирование гениталий протекает бессимптомно. На ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются также в нервные окончания кожи или слизистой оболочки, продвигаются центростремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных сенсорных ганглиев ЦНС, где пожизненно сохраняются в нервных клетках в латентном состоянии. Инфицирование сенсорных ганглиев является одним из наиболее важных этапов в патогенезе герпесной инфекции. При ГГ резервуаром вируса являются ганглии люмбо-сакрального отдела позвоночника.

Существуют ганглиотриггерная и кожнотриггерная теории активации вируса [10]. Согласно первой, гормональный, иммунный или физический стимул вмешивается во взаимоотношения "вирус-нейрон", приводя к частичному нарушению экспрессии генов вирусных белков (что в свою очередь обуславливает возникновение продуктивной инфекции), спуску вирионов по периферическому нерву, инфицированию эпителиальных клеток и в результате — развитию клинической картины заболевания.

Кожнотриггерная теория предполагает, что ганглионарные клетки постоянно выделяют небольшое количество вируса, которое достигает эпителиальных клеток по нервам. В норме защитные силы организма уничтожают формирующиеся микрофокусы инфекции, однако в случае снижения местного иммунитета инфекция может проявиться клинически.

Возможность провокации рецидива световым или хирургическим воздействием свидетельствует в пользу второй теории [10].

При нормальной функции иммунной системы инфицирование герпес-вирусами обычно приводит к формированию мощного долговременного, а во многих случаях и пожизненного иммунитета по отношению к конкретному типу вируса [6]. Однако при наличии специфического противогерпетического иммунодефицита развивается рецидивирующая герпес-вирусная инфекция.

В определенных условиях ВПГ может размножаться в Т-и В-лимфоцитах больного, что приводит к поражению иммунокомпетентных клеток и нарушению генетических механизмов, контролирующих иммунные реакции на уровне клеток и медиаторов. В основе специфического противогерпетического иммунодефицита лежит уникальная способность активных и

размножающихся герпес-вирусов, прежде всего ВПГ, вырабатывать белки, блокирующие рецепторы I и II классов системы HLA, что приводит к разрушению каскада передачи сигналов пролиферации и дифференцировки во всей системе специфического иммунного ответа, включая подсистемы антителогенеза, γ -интерферона и гаплотипоспецифических цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD8+ [6].

Антитела, начинающие образовываться через несколько дней после появления первых клинических симптомов, достигают наивысшего титра к 2-3 неделе после заражения. Наряду с короткоживущими антителами IgM и A, которые исчезают в течение года, продуцируются антитела IgG, циркулирующие в крови несколько лет. У больных рецидивирующим герпесом в основном представлены короткоживущие IgM антитела. Клетки, зараженные ВПГ, синтезируют специфические антитела, разрушающие компоненты системы комплемента, в результате чего активация комплемента осуществляется по альтернативному пути, приводя к иммунным нарушениям. Во время рецидивов инфекции и при ремиссии снижается продукция иммуноглобулинов, происходят изменения в соотношении Т-лимфоцитов: Т-су-прессоры начинают преобладать над Т-киллерами.

Рецидивирование инфекции обычно наблюдается у людей, имеющих специфический комбинированный иммунодефицит лимфоидного типа [9]. Вирусная инвазия контролируется системой интерферонов -специфических иммуноглобулинов, вырабатываемых В-лимфоцитами и Т-киллерами. Действие интерферонов не ограничивается нарушением репродукции вируса. Они выступают в качестве иммуномодуляторов эффекторного звена фагоцитоза, влияя на прямую цитотоксическую реакцию Т-лимфоцитов и опосредованный антителами лизис инфицированных клеток Т-лимфоцитами, макрофагами, полиморфно-ядерными лейкоцитами.

При рецидивирующем герпесе способность лейкоцитов вырабатывать интерфероны снижается в 100 раз во время рецидива и в 10 раз — в период ремиссии [11]. Есть данные, что при рецидивировании нарушается физиологическое соотношение α -и γ -интерферонов с преобладанием первых [9]. Более того, даже при нормальной и повышенной продукции интерферонов у больных рецидивирующим герпесом их уровень может снижаться вследствие уменьшения антиоксидантных свойств плазмы и активации ее протеолитических ферментов [7]. В стадии ремиссии у этих больных также угнетается фагоцитарное звено, на что указывает уменьшение абсолютного числа моноцитов циркулирующей крови и истощение окислительно-восстановительного потенциала нейтрофилов [12].

Клиническое течение заболевания

В соответствии с международной классификацией, выделяют первичный и рецидивирующий ГГ. Последний может протекать типично, атипично и в форме бессимптомного выделения вируса [8].

Наиболее яркие клинические проявления характерны для первого клинического эпизода первичного генитального герпеса. Он развивается у лиц, ранее не имевших контакта с ВПГ (серонегативных), и характеризуется генитальными и экстрагенитальными поражениями. Примерно через 1-7 дней (инкубационный период) после полового контакта с инфицированным лицом у пациента в области наружных и внутренних половых органов обнаруживаются сгруппированные болезненные пузырьки. Новые высыпания могут появляться до 10 дня от начала заболевания. Пузырьки превращаются в пустулы, которые вскрываются с образованием язв. Вокруг язв остаются сероватые корочки, покрывающие стенки пузырьков.

У некоторых больных отмечаются лихорадочное состояние, головная боль, общее недомогание. Герпетические поражения экстрагенитальных зон как результат самозаражения чаще наблюдаются у женщин, преимущественно на пальцах рук [6].

В зависимости от состояния иммунитета, влияния экзогенных факторов или наличия других заболеваний половых органов при первичном ГГ, наряду с классической клинической картиной, могут отмечаться и атипичные проявления. Атипичный ГГ встречается примерно у 20 % больных [6]. В этом случае специфические признаки ВПГ-инфекции гениталий скрыты симптоматикой сопутствующих местных инфекций, чаще всего – кандидоза.

Первый клинический эпизод при существующей герпетической инфекции развиваются на фоне серопозитивности к ВПГ-инфекции. При этом симптоматика, как правило, менее интенсивна, чем при первом клиническом эпизоде первичного ГГ, но более выражена, чем при рецидивирующей форме заболевания.

Рецидивирующий ГГ наблюдается у 30-50 % инфицированных [8]. Реактивация вирусов происходит, как правило, в первые несколько месяцев после первичного эпизода заболевания. Рецидивирующий характер особенно типичен для инфекции, вызванной ВПГ-2. В этом случае рецидивы наблюдаются чаще и в более ранние сроки, чем при инфекции, обусловленной ВПГ-1. В течение года рецидивы отмечаются у 89% больных с ВПГ-2 [13].

Обострения рецидивирующего ГГ могут быть спровоцированы снижением иммунологической реактивности, переохлаждением или перегреванием (баня), физической или психической травмой, интеркуррентными заболеваниями, световым или хирургическим воздействием, приемом алкоголя, гормональными циклами, медицинскими вмешательствами, включая аборт и введение внутриматочной спирали [3,10]. Выделение вируса при рецидивирующем ГГ продолжается не менее 4 дней.

Клинические симптомы рецидивов в большинстве случаев менее тяжелы и продолжительны, по сравнению с первым эпизодом генитального герпеса. Вторичный иммунодефицит при рецидивирующих формах герпеса клинически проявляется частыми простудными заболеваниями, снижением работоспособности, субфебрильной температурой тела, лимфоаденопатией и психоастенией [3].

Бессимптомный ГГ встречается примерно в 60% случаев рецидивирующего ГГ и характеризуется реактивацией ВПГ без развития симптомов заболевания [6]. Количество вирусных частиц при этой форме значительно меньше, чем при клинически выраженных формах, однако бессимптомный ГГ имеет особенно важное эпидемиологическое значение, так как страдающие им больные наиболее часто инфицируют своих половых партнеров и детей (беременные женщины с бессимптомным ГГ).

Лечение генитального герпеса

В настоящее время не существует методов лечения, позволяющих элиминировать ВПГ из организма человека. Поэтому целью терапии является подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокады реактивации ВПГ в очагах персистенции [3]. Основные задачи противогерпетического лечения [14, 15]:

- уменьшение клинических проявлений инфекции;
- сокращение срока полного заживления поражений;
- уменьшение продолжительности и выраженности выделения вируса в местах поражения;
- снижение частоты и уменьшение тяжести рецидивов;
- предупреждение передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

В настоящее время существуют два основных направления в лечении ГГ [8]:

1. Этиопатогенетическая противовирусная терапия.
2. Коррекция нарушений неспецифического и специфического звеньев иммунитета.

Основными средствами этиопато-генетической терапии являются противовирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов. "Золотым стандартом" среди них остается ацикловир, появившийся на мировом фармацевтическом рынке около 20 лет назад [6]. Революционное значение этого препарата в лечении герпетических инфекций было отмечено Нобелевской премией в области медицины. Выраженная противовирусная активность, низкая токсичность и наличие разнообразных лекарственных форм позволяют использовать ацикловир как для лечения первого клинического эпизода заболевания, так и для купирования рецидивов герпеса, профилактики и лечения осложнений ВПГ-инфекции. В настоящее время успешное лечение ацикловиром получили более 50 млн. человек [16]. Клиническая эффективность препарата при остром и рецидивирующем ГГ составляет 7080% [3]. Высокое сродство к тимидинкиназе вирусов обеспечивает безопасность применения ацикловира. Он не влияет на обменные процессы организма, практически не вызывает серьезных побочных эффектов и не обладает тератогенным действием [16]. Нежелательные эффекты развиваются менее чем у 10 % пациентов и обычно ограничиваются тошнотой, рвотой и головной болью [17].

К главным недостаткам ацикловира относятся низкая биодоступность (15-20 %) и короткий период полувыведения из тканей (0,7 ч) и плазмы крови (2,7 ч) [18]. Для поддержания терапевтических концентраций в организме препарат необходимо принимать до 5 раз в сутки, что отрицательно влияет на аккуратность выполнения пациентами режима лечения и может привести к снижению эффективности терапии.

Фармакокинетические недостатки ацикловира в значительной степени удалось преодолеть при разработке валацикловира – пролекарства, мета-болизирующегося в стенке кишечника и печени с образованием ацикловира. Валацикловир обладает значительно большей биодоступностью при приеме внутрь (54%) и обеспечивает более высокие и длительные концентрации ацикловира в сыворотке крови (6-8 ч), что позволяет принимать его дважды в день [19]. При многократном введении валацикловира внутрь в высоких дозах (4-8 г/сут) концентрации действующего вещества в крови сопоставимы с таковыми при внутривенном введении ацикловира (5-10 мг/кг 3 раза в сутки) [19, 20]. По профилю безопасности валацикловир существенно не отличается от ацикловира.

Третий аналог нуклеозидов – фамцикловир – как и валацикловир, является пролекарством, превращающимся в стенке кишечника и печени в пенцикловир. Последний обладает сходным с ацикловиром механизмом и спектром противовирусного действия, однако в связи с низкой биодоступностью как самостоятельный препарат может использоваться только местно [21]. При приеме перорального фамцикловира биодоступность образующегося пенцикловира составляет 77 % [22].

По сравнению с ацикловиром, пенцикловир имеет значительно больший период полувыведения из тканей (10-20 ч). Фамцикловир обладает отличным профилем безопасности. Анализ переносимости, основанный на результатах 13 клинических исследований, показал, что профиль его побочных реакций у больных с ГГ (791 пациент) не отличается от такового плацебо [23].

Ацикловир, валацикловир и фамцикловир проявляют сопоставимую клиническую эффективность, уменьшая продолжительность и тяжесть эпизодов ГГ и снижая выделение вируса [24], но не оказывают влияния на вирусы в стадии покоя.

В рекомендациях Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) выделено два направления терапии ГГ: лечение первичного эпизода и лечение рецидивирующего ГГ, которое включает эпизодическую и супрессивную терапию.

Эпизодическая терапия направлена на улучшение состояния больного и сокращение продолжительности эпизода заболевания. Она позволяет сократить длительность болевого синдрома в среднем на один день и ускорить выздоровление в среднем на 2 дня. Однако такая терапия не предупреждает рецидивы инфекции, поэтому показана пациентам с редкими рецидивами.

Супрессивная терапия, напротив, позволяет значительно (на 70—80 %) снизить количество рецидивов ГГ и на 90 % уменьшить субклиническое выделение вируса, предупреждая тем самым передачу инфекции половому партнеру [25, 26]. Она показана пациентам с частыми рецидивами заболевания — более 6—8 в год. Продолжительность супрессивной терапии определяется индивидуально. Состояние больного и целесообразность дальнейшего лечения рекомендуют оценивать каждые 6-12 месяцев.

Для этиотропного лечения при всех формах ГГ применяют аналоги нуклеозидов. При первичном эпизоде в двойных слепых, плацебо-контролируемых, клинических исследованиях показана эффективность перорального ацикловира в дозе 200 мг 5 раз в сутки в течение 5—10 дней [26, 27], однако с целью повысить приверженность пациентов лечению CDC рекомендуют применять ацикловир по 400 мг 3 раза в сутки. Валацикловир для лечения первичного эпизода применяют в дозах 500 или 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней [27]. Фамцикловир рекомендуют назначать по 250 мг 3 раза в день в течение 5 дней, при тяжелой инфекции курс лечения можно продлить до 10 дней [28].

Для эпизодического лечения рецидивирующего ГГ CDC предлагают применять ацикловира в дозах 400 мг 3 раза в сутки или 800 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Валацикловир одобрен FDA в виде 3-и 5-дневных курсов по 500 мг 2 раза в сутки, фамцикловир - по 125 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Для супрессивной терапии ацикловир рекомендован в дозе 400 мг 2 раза в сутки, фамцикловир – 250 мг 2 раза в сутки. Для валацикловира предложено несколько режимов лечения: при 10 и менее рецидивах в год - 500 мг 1 раз в сутки, более 10 рецидивов в год - 1000 мг 1 раз в сутки или 250 мг 2 раза в сутки.

Резистентность к аналогам нуклеозидов встречается примерно у 5% больных с нарушениями иммунитета, длительно применяющих противовирусные препараты [29, 30]. Она преимущественно связана с мутацией, приводящей к нарушению выработки ти-мидинкиназы, поэтому чаще имеет перекрестный характер [31].

Препаратом выбора для лечения ацикловирорезистентных инфекций, вызванных ВПГ, является неконкурентный ингибитор вирусной ДНК-полимеразы фоскарнет [32]. Также можно применять ациклический аналог фосфаната -цидофовир [33, 34]. Существует опыт использования офтальмологического раствора пиримидинового нуклеозидного аналога тифлуридина [35, 36], однако для определения его терапевтической ценности при ГГ необходимо дальнейшее изучение в контролируемых клинических исследованиях.

Несмотря на большие успехи, достигнутые за последние десятилетия в контроле инфекций, вызванных ВПГ, имеющуюся на сегодняшний день терапию нельзя считать оптимальной. Для успешного менеджмента часто рецидивирующего ГГ необходима супрессивная терапия на протяжении многих месяцев и лет [37], а при ее прекращении, как правило, наблюдаются рецидивы [38]. Более того, существуют данные, позволяющие предположить, что применение нуклеозидного аналога, в частности ацикловира, для лечения первичной инфекции может ограничить развитие полного иммунного ответа на внедрение ВПГ, а недостаточный ответ иммунной системы хозяина сопряжен с усиленной селекцией мутантов, приводящей к возникновению устойчивости [39, 40]. Поэтому в настоящее время особое внимание уделяют второму направлению терапии ГГ -коррекции нарушений неспецифического и специфического звеньев иммунитета [41].

Учитывая важную роль интерферонов в патогенезе инфекции, в клинических исследованиях были изучены препараты интерферона для местного и системного применения. Результаты исследований, в которых оценивали эффективность местных лекарственных форм интерферона, оказались противоречивыми. При применении внутримышечных курсов лечения человеческим лейкоцитарным интерфероном (по 5 инъекций ежедневно или через день) сроки выздоровления пациентов сокращались в 3—5 раз [10]. Однако такая терапия не получила широкого распространения из-за дороговизны основного сырья и его отсутствия в

достаточных количествах.

В качестве перспективного направления рассматривается применение индукторов интерферона, наиболее активными среди которых являются двуспиральные РНК. В настоящее время разработаны препараты индукторов интерферона, но они требуют дальнейшего изучения в клинических исследованиях.

Иммунотерапия герпес-вирусных заболеваний также включает использование специфических антител (пассивная специфическая иммунотерапия) и специфических вакцин (активная специфическая иммунотерапия). Однако на сегодняшний день активная вакциноterapia не представляется привлекательной в силу следующих причин [10].

- Наличие видовых особенностей иммунного ответа человека — устранить иммунотолерантность, являющуюся причиной иммунодефицита, можно только вакциной, созданной из аутоштамма вируса.
- Возможность возникновения дополнительного иммунодефицита, поскольку вакцина должна обязательно содержать вирусную ДНК или ее фрагменты, которые могут быть использованы клеткой для создания мутантной ДНК, и может стать антигенным началом для избирательной иммунологической толерантности.
- Риск развития аутоиммунных заболеваний при бессистемном лечении, в частности демиелинизации ЦНС, в связи с тем, что вакцина может индуцировать каскад моно-клонального иммунного ответа в условиях гипоантигенемии и формирование аутоиммунной реакции. Обнадеживающие результаты были получены в экспериментах на животных и в

клинических испытаниях при применении резиквимода — модификатора иммунного ответа из группы имидазохинолинов [43-45]. Другое производное имидазохинолинов — имиквимод — в эксперименте на животных не только оказывал благоприятный эффект при острой инфекции, но и значительно снижал число рецидивов заболевания [46,47]. К числу перспективных иммуномодуляторов при ГГ можно отнести и два отечественных препарата, выпускаемых ООО "Иммафарма" (Россия), — **Гепон** и **Иммуномакс**.

Механизм действия **Гепона** (синтетический пептид из 14 аминокислотных остатков) связан с влиянием на синтез цитокинов [48, 49]. Измененный под влиянием препарата их спектр цитокинов способствует значительному повышению устойчивости клеток человека к инфекциям, что доказано в культурах клеток, инфицированных *in vitro* вирусами энцефаломиокардита, гепатита С, ВПГ-1 и ВПГ-2. С другой стороны, Гепон повышает функциональную активность клеток иммунной системы, активируя защиту организма [49].

В частности, усиление функциональной активности фибробластов и эпителиальных клеток способствует не только повышению устойчивости эпителиальных покровов к инфекциям, но и возрастанию их способности к регенерации (заживление эрозий, язв, ран). Кроме того, Гепон индуцирует α -, β -и γ -интерфероны, активирует нейтрофильные гранулоциты, привлекает моноциты (макрофаги) в зону воспаления, усиливает синтез антител против антигенов инфекционной природы. У больных с ослабленным иммунитетом препарат частично или полностью восстанавливает количество клеток в истощенных популяциях лейкоцитов и лимфоцитов, способствует восстановлению ослабленных функций отдельных звеньев иммунитета и иммунной системы в целом.

Наряду с иммуномодулирующим действием препарат оказывает противовоспалительный эффект, который проявляется уже в первые 1-2 дня после его введения, и обладает выраженной противовирусной активностью [49]. Противовирусное действие Гепона складывается из двух составляющих: непосредственное торможение репликации вируса в инфицированных клетках и активация механизмов иммунной защиты от вирусной инфекции (синтез антител, клетки киллеры, нейтрофилы, моноциты и др.).

Гепон предназначен для местного применения и приема внутрь. Местное лечение состоит в орошении пораженной слизистой оболочки вульвы, влагалища или уретры 0,04 % раствором препарата (2 мг в 5 мл физиологического раствора). Курс лечения составляет 3 процедуры в течение 7-10 дней. Для обработки герпетических поражений кожи применяют крем Гепона (2 мг Гепона в 10-12 г кремовой основы). Внутрь Гепон назначают натошак по 2 мг 1 раз в сутки через день (2 мг Гепона растворяют в 5 мл воды, экспонируют во рту в течение 3-5 минут, после чего проглатывают).

При лечении герпеса и кандидоза Гепон применяют в виде монотерапии, при лечении бактериальных инфекций сочетают с антибиотиком, активным в отношении возбудителя инфекции.

Активность препарата при инфекциях, обусловленных ВПГ-1 и ВПГ-2, показана в опытах *in vitro*, экспериментах на животных и клинических исследованиях. В культуре клеток *Vero* Гепон в концентрации 6,25 мкг/мл и выше, введенный профилактически за 24 ч до заражения, приводил к 100-кратному снижению титра вируса [50]. В опытах на мышах, зараженных внутривентриально ВПГ-2 (10 ЛД₅₀/мышь), препарат в дозах 0,1 и 1 мкг/мышь оказывал достоверное защитное действие (36 %), увеличивая среднюю продолжительность жизни инфицированных животных на 1,9 дня [50].

В клиническом исследовании, проведенном на кафедре кожных и венерических болезней Курского государственного медицинского университета, местное применение Гепона в виде крема, приготовленного на основе крема Унны (Гепон 0,002, ланолин 2,0, оливковое масло 2,0) и наносимого на пораженные участки кожи и слизистой оболочки 5 раз в сутки в течение 5 дней, приводило к исчезновению боли, зуда и жжения у больных ГГ на 3—4 сутки и удлинению ремиссии в 4-5 раз [51].

В другом исследовании, проведенном теми же авторами у больных с тяжелыми формами рецидивирующего ГГ (n=16), положительные результаты лечения Гепоном были достигнуты во всех случаях [52]. Пациенты получали препарат в дозе 0,002 г 1 раз в сутки на 1,2,4,6, 8, 10, 12, 14, 16 и 18 день. Непосредственно перед употреблением его растворяли в 3-5 мл воды и принимали утром натошак за 1 час до еды после полоскания полости рта. Раствор Гепона заливали под язык и за щеку на 5 минут, затем невсосавшийся остаток раствора проглатывался. Период наблюдения составил 4 месяца. Рецидив, во время которого начиналась терапия, купировался в течение 2-3 дней, длительность последующих рецидивов уменьшилась до 2-4 дней, клиническая ремиссия под влиянием Гепона удлинялась в среднем в 2,5 раза.

Эффективность и безопасность Гепона при рецидивирующем генитальном герпесе были также изучены Баткаевым Э.А. и соавт. [53]. Под наблюдением находились 35 больных рецидивирующим ГГ со средним показателем ремиссии 1,5-2 месяца, частотой рецидивов 6 и более в год. Длительность рецидивов составляла 8-10 дней. Все пациенты прошли обследование, включавшее осмотр, идентификацию ВПГ 1 и 2 типов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) из отделяемого урогенитального тракта и участков высыпаний. До поступления на лечение у наблюдаемых больных были исключены другие ИППП: сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, микоплазмоз, урогенитальный кандидоз. Среди больных было 23 мужчины и 12 женщин в возрасте от 22 до 63 лет. В зависимости от схемы лечения пациенты были разделены на две группы:

- 1 группа (9 мужчин) принимала Гепон внутрь и наружно по следующей схеме: внутрь ежедневно в течение 3 дней по 1 дозе 1 раз в сутки. Местно очаги поражения смачивали 2-3 раза в день в течение 7 дней раствором, полученным при растворении препарата в 5 мл воды для инъекций;
- 2 группа (14 мужчин и 12 женщин) получала монотерапию кремом Гепона, содержащим 0,002 г препарата в 6 г кремовой основы. Крем наносили тонким слоем на герпетические очаги поражения кожи 2-3 раза в день (до купирования рецидивов).

Критериями эффективности служили показатели длительности и частоты рецидивов. У больных 1 группы после проведенного лечения длительность рецидивов сократилась и составила у 3 пациентов - 4 дня, у 6 - 5 дней. Частота возникновения рецидивов герпетической инфекции в течение года наблюдения снизилась в 2-3 раза. Рецидивы заболевания после проведенного лечения протекали легче.

У больных 2 группы длительность рецидивов ГГ также значительно сократилась и составила у 10 пациентов -4 дня, у 16 - 5 дней. При этом уже в первый день лечения у всех больных отмечалось выраженное снижение манифестных воспалительных проявлений. Частота рецидивов практически не изменилась, хотя последующие рецидивы, как и у пациентов 1 группы, клинически были менее выраженными.

Исследователи пришли к заключению, что новый отечественный иммуномодулятор Гепон -эффективное средство для лечения рецидивирующего ГГ, позволяющее значительно ускорить эпителизацию и регенерацию пораженных вирусом тканей, снизить клинические проявления инфекции при последующих рецидивах и в 2-3 раза сократить ежегодное число рецидивов.

Благоприятный эффект препарата при ГГ показан и в других исследованиях [54].

Гепон также эффективен при других вирусных, грибковых и бактериальных заболеваниях, что имеет важное значение для лечения пациентов с сопутствующими инфекциями [55-64].

Другой новый отечественный иммуномодулятор -**Иммуномакс** -препарат растительного происхождения для парентерального введения и с химической точки зрения представляет собой кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000—40 000 кД [65].

Иммуномодулирующее действие препарата заключается в усилении механизмов защиты от бактериальных инфекций, вызванных кишечной палочкой, сальмонеллами, стафилококками, хламидиями, микоплазмами, уреоплазмами и другими микроорганизмами, и ряда вирусных инфекций (вирус папилломы человека, парвовирус, вирус чумы плотоядных и др.), включая ВПГ. Иммуномакс активизирует важные звенья иммунной системы: усиливает цитолитическую активность НК-клеток, тканевых макрофагов, активизирует секрецию провоспалительных цитокинов циркулирующими моноцитами и интенсифицирует процесс выработки антител против чужеродных антигенов. Эффективность препарата при папилломавирусной инфекции, в т. ч. у пациентов с сопутствующим рецидивирующим ГГ, показана в исследовании, проведенном в клинике кожных и венерических болезней медицинского факультета Российского университета дружбы народов [65].

Таким образом, за последние годы арсенал противогерпетических средств расширился за счет новых иммуномодуляторов. Для выяснения их места в терапии ГГ необходимы дальнейшие исследования.

Реферат

Генитальный герпес: этиология, патогенез, лечение.

Генитальный герпес (ГГ) - одна из наиболее широко распространенных инфекций, занимающая второе место после трихомониаза среди ЗППП. Рассматриваются этиология и патогенез ГГ (возбудителем которого в большинстве случаев является вирус простого герпеса 2 типа), а также клиническая картина заболевания. В настоящее время существуют два основных направления в лечении ГГ: этиопатогенетическая противовирусная терапия и коррекция нарушений неспецифического и специфического звеньев иммунитета. Основными средствами этиопатогенетической терапии являются противовирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов (ацикловир, валцикловир и фамцикловир). Среди иммунокорректоров в настоящее время с успехом применяются отечественные препараты Гепон и Иммуномакс.

Литература

1. Сметник В. П., Марченко Л. А., Давлятова Н.Р., Львов Н.Д. Клиника и диагностика атипичной формы генитального герпеса //Акушерство и гинекология. 1989. № 10.
2. Armstrong GL, Schillinger J, Markowitz L, et al. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. Am J Epidemiol 2001;153:912-20.
3. Семенова Т. Б. Генитальный герпес у женщин // ПМЖ. 2001. Т. 9 № 6. С. 237-42.
4. Cates W Jr, Hmman AR. Sexually transmitted diseases in the 1990 's. N Engl J Med 1991;325:1368-70.
5. Cates W Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. Sex Transm Dis 1999;26(suppl. 4):S2-7.
6. Хахалин Л.Н. Вирусы простого герпеса у человека // Consilium medicum. 1999. Т. 1. № 1.
7. Баринский И.О., ред. Герпесвирусная инфекция. М., 1990.
8. Семенова Т. Б. Генитальный герпес у женщин // ПМЖ. 2001, Том 9. №6.
9. Хахалин Л.Н., Абазова Ф.М. Принципы патогенетической противогерпетической химиотерапии острой и рецидивирующей герпетической инфекции // Терапевтический архив. 1995. № 1.
10. Малярская М.М. Проблема генитального герпеса в гинекологии и акушерстве. 1997.
11. Федоров СМ., Колиева М.Х., Резайкина А.В. Современные аспекты лечения герпетической инфекции // Вестник дерматологии и венерологии. 1994. № 4.
12. Брызжикова Т.С. Этиологические особенности и клинико-иммунологические проявления современной герпетической инфекции. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Спб., 1995.
13. Lafferty WE, Coombs RW, BennedettiJ, et al. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection, influence of site of infection and viral type. N Engl J Med 1987;316:1444-49.
14. Марченко Л.А., Шуршалина А. В. Обоснование принципов современной терапии генитального герпеса // Consilium Medicum. Гинекология. 2000. Т. 2. № 3.
15. Шабалин А.Р. Иммунные нарушения и их коррекция у больных с генитальной герпес-вирусной инфекцией. Дерматология та венерология. 2002. №2(16).
16. Tilson HH, Engle CR, Andrews EB. Safety of acyclovir: a summary of the first 10 years experience. J Med Virol 1993;1:67-73.
17. Corey L. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. France 1997.
18. Fish DN. Acyclovir. The AIDS Reader 1996;6(1):32-36.
19. WellerS, Blum MR, 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.
20. Jacobson MA, Gallant J, Wang LH, et al. Phase I trial of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1534-40.
21. Vere Hodge RA. Famciclovir and penciclovir: the mode of action of famciclovir including its conversion to penciclovir. Antiviral Chem Chemother 1993;4:67-84.
22. Earnshaw DL, Bacon TH, Darlison SJ, et al. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type-1 (HSV-1), HSV-2 and varicella-zoster virus. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2747-57.
23. Saltzman R, Jurewicz R, Boon R. Safety of famciclovir in patients with herpes zoster and genital herpes. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2454-57.
24. Whitley RJ. Optimizing the management of genital herpes. Ed Royal Society of Medicine Ltd. 2000:24-7.
25. Wald A, Zeh J, Barnum G, Davis LG. Suppression of Subclinical Shedding of Herpes Simplex Virus Type 2 with Acyclovir, Annals of Internal medicine 1996;124:8-15.

26. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir: a randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med* 1983;308:916-21.
27. Mertz GJ, Critchlow CW, Benedetti J, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral acyclovir in first episode genital herpes infection. *JAMA* 1984;252:1147-51.
28. Leung DT, Sacks SL. Current recommendations for the treatment of genital herpes. *Drugs* 2000;60(6):1329-52.
29. Christophers J, Clayton J, Craske J, et al. Survey of resistance of herpes simplex virus to acyclovir in northwest England. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:868-72.
30. Nugier F, Colin JN, Aymard M, et al. Occurrence and characterization of acyclovir-resistant herpes simplex virus isolates: report on a two-year sensitivity screening survey. *J Med Virol* 1992;36:1-12.
31. Field HJ. Persistent herpes simplex virus infections and mechanisms of virus drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:671-80.
32. Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant HSV and VZV infections. *The AIDS Reader* 1994;6:59-65.
33. Andrei G, Snoeck R, Goubau P, et al. Comparative activity of various compounds against clinical strains of herpes simplex virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:143-51.
34. Snoeck R, Andrei G, de Clerg E, et al. A new topical treatment for resistant herpes simplex infections. *N Engl J Med* 1993;329:968-69.
35. Murphy M, Morley A, Eglin RP, et al. Topical trifluoridnr for mucocutaneous acyclovir acyclovir-resistant herpes simplex II in AIDS patient. *Lancet* 1992;340:1040.
36. Birch CJ, Tyssen DP, Tachedjian G, et al. Clinical effects and in vitro studies of trifluorothymidine combined with interferon-alpha for treatment of drug-resistant and - sensitive herpes simplex virus infections. *J Infect Dis* 1992;166:108-12.
37. Mertz GJ, Eron L, Kaurman R, Goldberg L, Raah B, Conant M, Mills J, Kurt T, and Davis GL. Prolonged continuous versus intermittent oral acyclovir treatment in normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection. *Am J Med* 1988; 85:14-19.
38. Straus SE, Takiff HE, Seidlm MS, et al. Suppression of frequently recurring genital herpes: a placebo controlled double-blind trial of oral acyclovir. *N Engl J Med* 1984;310:1545-1550.
39. Bernstein DI, Lovett MA, and Bryson YJ. The effects of acyclovir on antibody response in primary genital herpetic infections. *J Infect Dis* 1984;150:7-13.
40. Bernstein DI, Stanberry LR, Harrison CJ, Shukla R, Kappes JC, and Myers MG. Antibody response to herpes simplex virus glycoprotein D: effects of acyclovir. *J Infect Dis* 1987;56:423-29.
41. Bernstein DI. Potential for immunotherapy in the treatment of herpesvirus infections. *Herpes*. 2001;8:8-11.
42. Bernstein DI, Miller RL, Tepe E, et al. Effect of S-28463 in reducing recurrent genital HSV-2 in guinea pigs (abstract no 209). 8r International Conference on Antiviral Research: 1995 Apr 23-28; Santa Fe (NM).
43. Sauder D, Tomai M, McDermott D, et al. Systemic and cutaneous pharmacodynamics of topical R-848 gel in humans (abstract). The 38 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998 Sep 24-27; San Diego (CA):A-90.
44. Spruance SL, Tyring S, Bleazard C, et al. Immunomodulation to decrease recurrences of herpes genitales: a double-blind, dose-ranging study of topical R-848 (abstract). The 40 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000 Sep 17-20; Toronto A-466.
45. Bernstein DI, Harrison CJ, Janski L, Myers MG, Stanberry LR. Cell mediated immunological responses and recurrent genital herpes in the guinea pig: effect of glycoprotein immunol. 1991;15(146)3571-77.
46. Stanberry LR, Harrison CJ, Bernstein DL, Burke RL, Ott G, Myers MG. Herpes simplex virus glycoprotein immunotherapy of recurrent genital herpes: factors influencing efficacy. *Antiviral Res* 1989;11:203-14.
47. Hamsson CJ, Miller RL, Bernstein DI. Posttherapy Suppression of Genital Herpes Simplex Virus (HSV) Recurrences and Enhancement of HSV-Specific T-Cell Memory by Imiquimod in Guinea Pigs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994;38(9):2059-64.
48. Атауллаханов Р.И., Холмс Р.Д., Наровлянский А.Н., Катлинский А.В., Мезенцева М.В., Щербенко В.Э., Фарфаровский В.С., Ершов Ф.И. Изменение транскрипции генов цитокинов в перевиваемых клетках человека под влиянием иммуномодулятора Гепон // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2002. № 9. С. 17-22.
49. Учайкин В.Ф. Гепон - отечественный иммуномодулятор с противовоспалительной и противовирусной активностью для детей и взрослых. Пособие для врачей. М., 2003. 30 с.
50. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Атауллаханов Р.И. Противовирусная активность пептидного иммуномодулятора "Гепон" при экспериментальных инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса типов 1 и 2 // Вопросы вирусологии. 2003. № 5.
51. Бибичева Т.В., Силина Л.В. Иммуномодулятор Гепон для местной терапии герпес-вирусной инфекции. http://www.gepon.ru/listart_gep.htm.
52. Бибичева Т.В., Силина Л.В. Лечение рецидивирующего генитального герпеса иммуномодулятором Гепон. http://www.gepon.ru/listart_gep.htm.
53. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В., Шаков VI.M. Иммуномодулятор "Гепон" в лечении герпетической и кандидозно-трихомонадной инфекций уrogenитального тракта // РМЖ. 2003. Т. 11. № 17. С. 962-63.
54. Шаков И.М. Наружное лечение рецидивирующего генитального герпеса препаратом "Гепон" // Вестник последипломного медицинского образования. 2003. №1. С. 51-52.
55. Тищенко А.Л., Сергеева Н.С., Мурашова Н.Н., Бармина М.А. Лечение рецидивирующего кандидоза с помощью иммуномодулятора "Гепон" // Вестник последипломного медицинского образования. 2001. № 2. С. 25-32.
56. Тищенко А.Л., Сергеева Н.С. Опыт применения иммуномодулятора Гепон при лечении хронического уrogenитального кандидоза.
57. Перламутров Ю.Н., Соловьев А.М., Быстрицкая Т.Ф., Гребенюк В.Н., Самсонова Н.С, Ляпон А.О., Чернова Н.И., Ольховская К.Б. Новый подход к лечению инфекций кожи и слизистых, вызванных грибами рода *Candida* Вестник последипломного медицинского образования. 2001. № 2. С. 21-23.
58. Васильев М.М., Бурцев О.А. Оценка эффективности применения иммуномодулятора Гепон в сочетании с антибиотиком http://www.gepon.ru/art_tez01.htm.
59. Исаенко Т.П., Бибичева Т.В., Силина Л.В. Гепон в комплексной терапии уrogenитальной мико-уреаплазменной инфекции у женщин // Вестник последипломного медицинского образования. 2003. № 1. С. 52-53.
60. Машаева Л.Л., С.П.Олимпиева, О.Е. Сьянова, О. П. Афанасьевская. Эффективность применения препарата Гепон при лечении вагинитов в амбулаторно-поликлинической практике. Тезисы международного конгресса "Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний". Москва, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2003.
61. Уварова Е.В. Кандидный вульвовагинит в практике детского гинеколога // РМЖ. 2002. № 18.
62. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Уrogenитальный трихомониаз // Лечащий врач. 2002. № 12.
63. Чередниченко Т.В., Учайкин В.Ф. Позитивное влияние препарата Гепон на клинико-лабораторные показатели и дисбиоз кишечника при вирусных гепатитах у детей // РМЖ, 2003. Т. 11. № 8.
64. Новокшонов А.А. и соавт. Клиническая эффективность иммуномодулятора "Гепон" в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей /. Детские инфекции. 2003. № 4. С. 32-35.
65. Тищенко А.Л., Сергеева Н.С, Кралин М.Ю. "Иммуномакс" в терапии рецидивирующей генитальной папилломавирусной инфекции // РМЖ. 2003. Т. 11. № 27.