

Вопросы гинекологии, акушерства  
и перинатологии,  
2004, №4, том 3, с.94-98.

Буданов П.В.  
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Обследованы 46 семейных пар, в которых все женщины имели рецидивирующее течение генитального герпеса на протяжении не менее 1,5 лет. Выделены две группы обследованных. В первую группу включена 31 пара, получавшая по 250 мг фамцикловира дважды в сутки или 500 мг валацикловира ежедневно, в сочетании с внутримышечным введением 200 мг Иммуномакса на протяжении 6 дней. Иммуномакс назначали с интервалом в 4 мес. Во вторую группу (группа сравнения) были включены 15 семейных пар, у которых лечение проводили только с помощью введения 200 мг Иммуномакса в сутки на протяжении 6 дней дважды с интервалом 4 мес. В обеих группах результаты проведенного исследования оценивали через 6 мес от начала лечения. В основной группе пациентов к окончанию 6 мес терапии бессимптомное выделение вируса зарегистрировано у 6,5%, в группе сравнения - у 6,7%. Использование Иммуномакса в качестве монотерапии генитального герпеса сопоставимо по эффективности с назначением противовирусных препаратов. Ключевые слова: генитальный герпес, лечение, иммуномодуляторы, Иммуномакс.

### Problems of the treatment of the recurrent genital herpes

Budanov P.V.  
Sechenov's Moscow Medical Academy

There were observed 46 familial pairs in which all women had recurrent genital herpes during not less than 1.5 years. All patients were selected in two groups. 31 pairs in the first group had received 250 mg of Famciclovir twice a day or 500 mg of Valaciclovir daily in conjunction with intramuscular injection of Immunomax (200 mg during 6 days with a 4 month apart). The second group (comparison group) consisted from 15 pairs, which were treated only with Immunomax (200 mg during 6 days, twice with a 4 month apart). The results of the treatment were estimated after 6 month in both groups. Asymptomatic virus elimination was detected after 6 month in 6.5% of the women in main group and in 6.7% in comparison group. The monotherapy of the genital herpes with Immunomax are comparable by efficacy with indication of antiviral medicines. Key words: genital herpes, treatment, immunomodulators, Immunomax.

**В** настоящее время среди всех инфекционных заболеваний наиболее сложными являются проблемы, связанные с вирусными инфекциями. В основном это обусловлено широким распространением вирусов, трудностями диагностики, внутриклеточной персистенцией возбудителей, их участием в процессах иммуногенеза.

Так, число инфицированных вирусом простого герпеса (ВПГ) составляет около 90% общей популяции земного шара. В последние годы наряду с увеличением всех заболеваний, передающихся половым путем, возросла частота генитального герпеса. При этом около 11% инфицированных ВПГ страдают генитальным герпесом, а среди женщин репродуктивного возраста он встречается в 7-40% наблюдений.

Установлено, что первичное инфицирование вирусом простого герпеса 1 типа происходит в раннем детском возрасте (периоде новорожденности). Принято считать, что более 90% взрослого населения инфицировано ВПГ 1 типа. В 40% случаев первичное инфицирование ВПГ-1 происходит воздушно-капельным путем. Передача ВПГ 2 типа происходит преимущественно половым (контактным) путем.

Входными воротами служат неповрежденные слизистые оболочки и поврежденная кожа.

В этиологии генитального герпеса основное значение принадлежит ВПГ 2 типа. Однако возбудителями генитального герпеса может являться сочетание ВПГ-1 и ВПГ-2 или моноинфекция ВПГ-1. В настоящее время роль ВПГ 1 типа в этиологии генитального герпеса увеличилась до 30-50%.

После адсорбции вируса на поверхности клетки-мишени происходит его «раздевание», внутрь клетки проникает ДНК, которая инициирует продукцию нуклеиновых кислот и протеинов «дочерних» вирусов. Вновь сформированные вирионы покидают клетку, поражая окружающие ткани. Вне клетки вирус находится в течение весьма непродолжительного периода (от 1 до 4 ч). Продолжительность существования вирионов ВПГ в среднем составляет 3 сут. Инкубационный период колеблется от 1 до 10 дней.

Вирус размножается в ядре клетки-мишени, созревая путем почкования на ядерной мембране. После инфицирования клетки синтез новых вирусных белков начинается через 2 ч, и максимальное их количество накапливается через 8 ч. Инфекционные вирионы появляются через 10 часов и достигают наивысших титров через 15 ч.

Первая генерация «дочерних» вирусных частиц начинает поступать в окружающую среду (межклеточные пространства, кровь, лимфу и другие биологические среды) примерно через 18 ч. Это легко наблюдается в клинической практике при неконтролируемых процессах (например, при ветряной оспе, опоясывающем герпесе, генерализации ВПГ-инфекции) - элементы герпетической сыпи возникают на коже или слизистых поэтапно, волнами.

Одним из самых важных биологических свойств герпесвирусов является способность к латентному (неактивному) существованию в организме человека. Латентная инфекция является результатом персистенции вируса в клетках ганглиев нервной системы. Войдя в контакт с нейро-клеточным соединением, вирус начинает передвигаться по проводнику чувствительного нерва в сторону регионарного ганглия. В пределах проводников и нервных клеток ганглия герпесвирусы трансформируются в безоболочечные частицы, которые неопределенно длительное время существуют в нервных клетках ганглия. Под воздействием стрессов, гормональных нарушений, ультрафиолетового или радиоактивного облучения, тяжелых заболеваний, снижения местной и общей реактивности организма происходит активация вирусных частиц.

Активированные частицы покидают нервную клетку ганглия и начинают активное движение в обратном направлении, превращаясь в зрелую вирусную частицу, способную к репродукции.

Вторым механизмом рецидивирования генитальной герпетической инфекции является постоянная репродукция и выделение вируса из сакральных ганглиев. При превышении определенного порога содержания вирусных частиц быстро развивается клиническая форма инфекции.

Склонность генитального герпеса к рецидивированию подтверждается данными эпидемиологических исследований. Так около 30 млн. взрослых в США страдают рецидивирующим генитальным герпесом, а ежегодно регистрируется более 500 000 новых случаев заболевания. При этом в подавляющем большинстве наблюдений (80-95%) рецидивирующее течение генитального герпеса имеет субклиническое течение.

Наибольшую значимость в возникновении рецидивов герпеса имеет персистенция вирусов в ганглиях нервной системы, разрешающаяся инфекционным процессом в результате ослабления местного или общего иммунитета.

Реакции иммунологической системы человека в ответ на внедрение вируса простого герпеса включают выработку антител, включение механизмов клеточной защиты и выработки интерферонов.

При герпетической инфекции возникает первичный и вторичный антительный ответ. Первичный - это продукция антител при первом контакте с конкретным герпесвирусом. В этом случае противогерпетические антитела начинают образовываться с 4 дня после контакта иммунной системы с антигенами вируса. Сначала образуются иммуноглобулины класса М, которые улавливают свободные вирионы, покрывают их поверхность, способствуя

распознаванию вирионов фагоцитирующими клетками. После представления антигенов иммуно-компетентным клеткам начинается образование антител класса IgG (с 14 дня). Этот вид антител более эффективен в сдерживании и подавлении герпесвирусной инфекции.

Срок жизни IgM в среднем составляет 7 дней. В связи с этим стойкое повышение их титра в течение первых двух недель герпесвирусной инфекции говорит о первичной инфекции. Срок жизни противогерпетических IgG составляет в среднем 21 день. При росте титра IgG после четвертой недели от начала инфекции следует считать, что развитие первичной инфекции продолжается.

При вторичной герпесвирусной инфекции практически сразу же удается зарегистрировать повышенный уровень иммуноглобулинов класса G.

Необходимо отметить, что серологическое определение титра антител не всегда является достоверным показателем течения инфекции. Так, у инфицированных вирусом простого герпеса имеется пожизненное присутствие антител и, как правило, имеется несоответствие титра антител и клинических проявлений заболевания.

Естественные «клетки-убийцы» (Nature-killers INKI) - это собирательное название для целой группы лимфоцитов, изначально настроенных на разрушение свободно циркулирующих вирионов, оболочка которых покрыта противогерпетическими антителами классов IgM и IgG.

Все люди генетически различаются по активности и потенциалу NK-системы. Активность NK увеличивается в 20-100 раз в присутствии адекватного количества альфа-интерферонов и интерлейкина 12. Поэтому косвенным методом усиления системы NK-клеток у больных является применение препаратов альфа-интерферонов.

Специфические «клетки-убийцы» - цитотоксические Т-лимфоциты с фенотипом CD 8+ - это наиболее специализированные клетки, уничтожающие вирионы. Создание - завершающий этап специфического иммунного ответа. Эти клетки уничтожают все вирионы, находящиеся в кровотоке, в межклеточном пространстве и разрушают все инфицированные клетки.

Лечебные препараты, непосредственно усиливающие выработку и/или активность Т-лимфоцитов CD 8+, до настоящего времени не разработаны.

Принято считать, что у больных с рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями имеется изолированный или сочетанный дефект противогерпетического иммунитета - специфический иммунодефицит.

В многочисленных исследованиях доказаны нарушения в различных звеньях иммунного ответа во время рецидивов герпетической инфекции:

- недостаточная выработка противогерпетических гаплотипоспецифических иммуноглобулинов G и/или снижение avidности («прилипчивости») антител-иммуноглобулинов M;
- на пике виремии при многочисленных рецидивах инфекции уровень гамма-интерферона почти в два раза ниже возрастного норматива;
- нарушение выработки гаплотипоспецифических Т-киллеров.

Интерфероны наиболее активны по отношению к репродуцирующимся вирионам. В терапевтическом аспекте у интерферонов наиболее выражена профилактическая активность. Интерфероны сдерживают процесс размножения и снижают концентрацию вируса в тканях. Однако экзогенно привнесенные интерфероны обладают кратковременным эффектом, а активность и количественный резерв эндогенных интерферонов у каждого человека генетически индивидуален.

Наибольшую опасность в плане распространения инфекции представляет сочетание рецидивирующего генитального герпеса с другими ИППП.

Таким образом, основными этапами патогенеза герпетической инфекции являются размножение в месте инокуляции, рецидивирование вблизи места первичного поражения, инфицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы, пожизненная персистенция инфекции, поражение иммунокомпетентных клеток и вторичный иммунодефицит, прогрессирующее течение (увеличение тяжести заболевания с длительностью существования инфекции).

Лечение больных с рецидивирующим герпесом в настоящее время включает использование аналогов нуклеозидов в эпизодическом и превентивном (супрессивном) режиме. Эпизодическая терапия подразумевает пероральный прием препаратов в момент обострения инфекции. Для большинства больных с частыми рецидивами превентивная профилактическая терапия более целесообразна, чем эпизодическое лечение. Препараты применяются ежедневно в непрерывном режиме в течение нескольких лет.

За последние 10 лет увеличилось число исследований, в которых показано, что культуры вируса простого герпеса 2 типа, полученные от пациенток с продолжающимися рецидивами генитального герпеса на фоне длительной супрессивной терапии (более 4 мес), обладают резистентностью по отношению к ацикловиру. Во время бессимптомного вирусывыделения возникает возможность неумышленного инфицирования половых партнеров.

В настоящее время описаны три основных механизма резистентности к ацикловиру. Наиболее известный среди них обусловлен отсутствием индукции вирусом специфической тимидинкиназы. Второй механизм - тимидинкиназа продуцируется, однако этот фермент генетически изменен и не может фосфорилировать ацикловир. Третий механизм связан с мутацией в гене ДНК-полимеразы, в результате чего снижается чувствительность к тормозящему действию ацикловир-трифосфата. Поэтому в случаях резистентности к ацикловиру следует использовать противовирусные препараты, не требующие их активации упомянутыми ферментами.

В проведенном нами исследовании приняли участие 46 семейных пар, в которых все женщины имели рецидивирующее течение генитального герпеса на протяжении минимум 1,5 лет. При этом только у 39,1 % мужчин было зарегистрировано более двух эпизодов генитального герпеса.

В связи с высокой частотой дискордантных пар в исследуемой группе, проводившимися ранее курсами лечения герпетической инфекции нами было выбрано сочетание непрерывного приема современных ациклических аналогов нуклеозида (валацикловир или фамцикловир) и двукратного на протяжении 6 мес. парентерального введения нового иммуномодулятора (**Иммуномакс**).

Все семейные пары были разделены на две группы. В первую группу вошли 31 пара, получавшая по 250 мг фамцикловира дважды в сутки или 500 мг валацикловира ежедневно, в сочетании с внутримышечным введением 200 мг Иммуномакса на протяжении 6 дней. Иммуномакс назначали с интервалом в 4 мес. Во вторую группу (группа сравнения) были включены 15 семейных пар, у которых лечение проводили только с помощью введения 200 мг Иммуномакса в сутки на протяжении 6 дней дважды с интервалом 4 мес. В обеих группах результаты проведенного исследования оценивали через 6 мес. от начала лечения. При этом у всех обследованных пациентов с учетом полученных данных корректировалось и продолжалось проведение терапии рецидивирующего генитального герпеса.

Иммуномакс представляет собой иммуномодулятор, который повышает реактивность организма относительно вирусных и бактериальных инфекций. Для проведения коррекции иммунологических сдвигов при герпетической инфекции Иммуномакс представляется наиболее патогенетически оправданным препаратом, так как при его введении происходит активация следующих звеньев иммунной системы:

- возрастает цитолитическая активность НК-клеток;
- возобновляется секреция цитокинов циркулирующими моноцитами (интерлейкин-8, интерлейкин-1b и фактор некроза опухолей альфа);
- секретируемый моноцитами интерлейкин-8 вызывает активацию нейтрофильных гранулоцитов;
- усиливается активность 5'-нуклеотидазы тканевых макрофагов;
- повышается образование растворимых и корпускулярных антител.

До начала лечения из 74 больных, имевших проявления генитального герпеса, только 16,2% предъявляли жалобы на зуд, жжение, боль в очагах поражения, повышение температуры тела во время рецидивов заболевания. Количество рецидивов на протяжении последнего года до лечения колебалось от 3 до 14 (в среднем - 6,54 обострения в год). Основными жалобами

являлись парестезии и высыпания, слабость, головная боль, быстрая утомляемость, которые наблюдались у 91,7% пациентов.

Зарегистрированными морфологическими элементами рецидивов генитального герпеса являлись везикулы на фоне гиперемированной слизистой оболочки и кожных покровах. В 86,4% наблюдений высыпания представляли мокнущие эрозии с тенденцией к слиянию. Сочетанное поражение нескольких областей половых органов отмечено в 28,3%.

Локализация высыпаний у женщин была представлена слизистой оболочкой вульвы, влагалища и шейки матки, кожей наружных половых органов, ягодиц и бедер.

В комплекс обследования, помимо клинических методов, входило выявление ДНК первого и второго типов ВПГ с помощью полимеразной цепной реакции ежемесячно. Определение титра специфических антител с помощью иммуноферментного анализа в начале исследования дважды с интервалом в 2-3 недели, а затем - каждые два месяца. Также проводили микроскопию вагинальных и уретральных мазков, окрашенных по Граму, диагностику гонореи, трихомониаза, папилломавирусной, микоплазменной и хламидийной инфекции.

В ходе исследования было установлено, что имеется корреляция между частотой рецидивов до и после начала лечения (см. рисунок).

**Рисунок. Количество рецидивов генитального герпеса на фоне лечения.**

Так, у 12 женщин и 2 мужчин, частота рецидивов генитального герпеса у которых до начала исследования колебалась от 8 до 11 в год, на фоне проводимой терапии снизилась до 3-4 раз в год. Также, у лиц с исходной частотой обострений 3-4 раза в год, на фоне проводимой терапии клинические проявления герпетической инфекции наблюдались 0-2 раза в год.

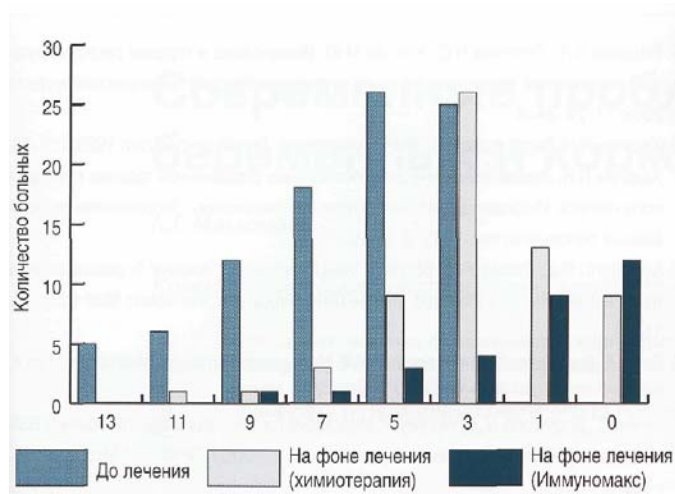
То есть, при исходно высокой частоте рецидивов не удается добиться полноценной ремиссии на протяжении первого года терапии. В то же время, использование Иммуномакса в качестве монотерапии генитального герпеса сопоставимо по эффективности с назначением противовирусных препаратов. Следует также отметить, что применение Иммуномакса больным после неэффективной терапии препаратами ацикловира позволяет уменьшить частоту рецидивов в 2,8 раза.

Под воздействием лечения клинические проявления генитального герпеса существенно видоизменялись и принимали abortивное течение. Частота обнаружения типичных высыпаний не превышала 65,2%, а атипичная локализация местных проявлений встречалась у 26,1% больных.

Клинические симптомы генитального герпеса были более выражены у серонегативных, чем у серопозитивных лиц, что свидетельствует о протективной роли иммуноглобулинов, приводящих к частичной инактивации вирусов.

Определение генома вирусов простого герпеса 1 и 2 типов показало, что в межрецидивном промежутке количество лиц с бессимптомным выделением вируса до начала исследования достигало 16,7%. В группе пациентов, получавших противовирусные препараты в сочетании с Иммуномаксом, к окончанию 6 мес. терапии бессимптомное выделение вируса зарегистрировано у 6,5%, а среди больных, применявших только Иммуномакс, у 6,7%.

Показатели уровня специфических иммуноглобулинов в обеих группах достоверно не отличались. При этом после первого введения Иммуномакса у всех исходно серопозитивных пациентов уровень иммуноглобулинов класса G не имел тенденции к снижению. Сероконверсия произошла у 14 из 20 пациентов.



Особое значение приобретает назначение Иммуномакса при ведении дискордантных пар. Так, на фоне использования Иммуномакса у серонегативных мужчин с отсутствием клиники герпетической инфекции в анамнезе, ни у одного не было зарегистрировано проявлений генитального герпеса, сероконверсии или выделения вируса.

Следует подчеркнуть, что на основании имеющихся данных невозможно говорить об элиминации вируса герпеса из организма.

У всех пациентов, получавших Иммуномакс, не было отмечено побочных реакций при его использовании. Внутримышечное введение 200 мг Иммуномакса 6 раз (1, 2, 3, 8,9,10 дни терапии) удовлетворительно переносилось пациентами. При втором курсе лечения Иммуномаксом также не было отмечено побочных реакций и зарегистрирована хорошая переносимость препарата.

Таким образом, применение иммуномодулирующего препарата Иммуномакс для лечения больных рецидивирующим генитальным герпесом сопоставимо по эффективности с проведением специфической противовирусной терапии. Это находит свое отражение как в уменьшении клинических проявлений генитального герпеса, так и снижении частоты рецидивов и увеличении безрецидивного промежутка. Кроме того, Иммуномакс оказался эффективным в качестве профилактики герпетической инфекции в дискордантных парах.

Воздействие Иммуномакса на основные звенья патогенеза иммунологических нарушений, возникающих при герпетической инфекции, высокая комплаентность его использования позволяет добиться большей эффективности лечения рецидивирующего генитального герпеса и улучшить качество жизни больных.

#### Литература

1. Бегер Р.Х. Иммуноглобулины для внутривенного введения. Медицинская клиника. Германия. 1995; 9: 520-6.
2. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальные инфекции. М.: Издательский дом «Династия», 2003; 140.
3. Масюкова С.А., Резайкина А.Ю., Гребенюк В.И. и др. Иммунотерапия рецидивирующего простого герпеса (клиническое и электронно-микроскопическое исследование). Бюлл. Заболевания, передаваемые половым путем. 1995; 2: 27-30.
4. Семинар ВОЗ по иммуновирусологии. Иммунологические аспекты профилактики вирусных инфекций. Бюлл. ВОЗ. 1987; 65:1.
5. Тищенко А.Л., Сергеева Н.С., Кралин М.Ю. Иммуномакс в терапии рецидивирующей генитальной папилломавирусной инфекции. Русский медицинский журнал 2003; 11; 27: 34-9.
6. Хахалин Л.Н. Вирус простого герпеса у человека. Consilium medicum 1999; 1:5-18.
7. Хахалин Л.Н. Этиопатогенетическое обоснование современной терапии генитального герпеса. Информационно-аналитический бюллетень. Заболевания, передаваемые половым путем. 1995; 3:18-22.
8. Bodsworth N.J., Crooks R.J., Borelli S. Valaciclovir versus aciclovir in patient-initiated treatment of HSV: a randomized, double-blind clinical trial. Genitourin Med 1997; 73: 110-6.
9. Corey L. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. France. 1997.
10. Patel R., Bodsworth N.J., Woolley P. Valaciclovir for the suppression of recurrent HSV infection: a placebo controlled study of once-daily therapy. Genitourin Med 1997; 73: 105-9.
11. Perry CM., Wagstaff A.J. Famcyclovir: review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in HSV. Drugs 1995; 50: 396-415.
12. Reitano M., Tyring S., Lang W. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes infection: a large-scale dose range-finding study. J Inf Dis 1998; 178: 603-10.
13. Smith J.R., Hugh J.F. Human herpesvirus vaccines: the current status of vaccine development. Herpes 1997; 4: 55-61.
14. Spruance S.L., Tyring S.K. A large scale placebo-controlled close-ranging trial of per-oral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Arch Intern Med 1996; 156:1729-35.
15. Strand A. Long-term suppressive therapy for genital herpes in the immunocompetent host. Herpes 1999; 6: 25-7.
16. Wald A., Warren T. Suppression of subclinical shedding of HSV type 2 with valaciclovir. American Society for Microbiology, USA, 1998: Abstr H-82.
17. Whitley R.J. Optimizing the management of genital herpes. Ed. Royal Society of Medicine. Ltd. 2000; 24-7.

Для корреспонденции:

Буданов Павел Валерьевич, кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета  
Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова  
Адрес: 119992, Москва, ул. Трубевская, 8, стр. 2 Телефон: (095) 118-6588  
Статья поступила 26.04.2004 г., принята к печати 26.07.2004 г.