

# Терапия рецидивирующих и малосимптомных форм генитального герпеса

Шиманская И. Г.

БелМАПО,  
Минск

Среди пациентов, обращающихся к дерматовенерологу, больные рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ) составляют от 2,1 до 15 %. Рост заболеваемости, регистрируемый за последние годы, в значительной мере связан с распространением бессимптомных форм. В данном случае на фоне минимальных клинических проявлений болезни происходит выделение вируса простого герпеса (ВПГ) с секреторным отделяемым, а отсутствие выраженной симптоматики позволяет больным вести активную половую жизнь и инфицировать половых партнеров. В 70 % случаев дети с неонатальным герпесом рождаются от матерей с атипичными или бессимптомными формами инфекции. С генитальным герпесом связана проблема развития рака предстательной железы, шейки матки. Инфицированность ВПГ может служить причиной неразвивающейся беременности, вторичного бесплодия, невынашивания беременности, внутриутробного инфицирования. Герпетическая инфекция способствует наступлению преждевременных родов, незрелости ребенка, неонатальной летальности, синдрому дыхательных расстройств, развитию атипичной пневмонии на первом году жизни.

Проблема диагностики и лечения рецидивирующего генитального герпеса простирается за пределы репродуктивной медицины. Так за последние годы накапливаются данные об увеличении количества депрессивных состояний у пациентов с рецидивами заболевания в виде дистимии, тревожной депрессии, астенической депрессии, сомати-

зированной депрессии в виде упорных алгий (Байкова И.А. 2007).

Наличие инапарантной или бессимптомной форм обусловлено длительной персистенцией вируса в организме и проявляется тремя основными формами (клиническая классификация простого герпеса, В. А. Исаков, Д. К. Ермоленко, 1991):

- латентная (бессимптомная персистенция возбудителя, при которой нарушается полный цикл репродукции вируса и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур);

- хроническая – с рецидивами (персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой в течение длительного времени);

- медленная вирусная инфекция, которая характеризуется длительным (месяцы и годы) инкубационным периодом с последующим медленным прогрессивным течением, с развитием тяжелых клинических симптомов и смертью больного.

В литературе представлены 2 альтернативные гипотезы персистенции ВПГ (В. Roizman, 1965):

- статическая (ВПГ находится в паравертебральных ганглиях в непродуктивном состоянии. Его латентное состояние контролируется состоянием клеточного иммунитета и интерферроновым статусом. Под влиянием «пускового фактора» лимфоциты снижают выработку  $\gamma$ -ИФН, что ведет к трансформации вируса из вириона в зрелый вирус и перемещению его по аксону периферического не-

рва в эпителиальные клетки, где и происходит репликация);

– динамическая (ВПГ постоянно реплицируется и достигает клеток кожи, вызывая при этом микрофокусы инфекции, которые сдерживаются клеточными и гуморальными факторами иммунитета).

В ответ на внедрение ВПГ в организме начинается продукция специфических иммуноглобулинов класса М (IgM), которые определяются на 4–6-й день после инфицирования и достигают максимального значения на 15–20-е сутки. С 10–14-го дня начинается продукция специфических IgG, несколько позднее – IgA. IgM и IgA сохраняются в организме человека недолго (1–2 месяца), IgG – в течение всей жизни (серопозитивность).

Известна высокая тропность ВПГ к тканям эктодермального происхождения, в связи с чем наиболее часто встречаются поражения кожи, слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы. Поражение жизненно важных внутренних органов, прежде всего печени, обусловлено тропностью вируса к тканям эктодермального происхождения. ВПГ не только персистируют в Т- и В-лимфоцитах, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток, что способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний, поддерживая длительную персистенцию, формируя «порочный круг».

Как правило, у больных герпесом снижена продукция эндогенного интерферона, активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, снижено абсолютное число и активность Т-лимфоцитов (СД3+ и СД4+ клеток) и нейтрофилов, повышено количество иммунных комплексов. Выявленные нарушения иммунитета сохраняются как в фазе рецидива, так и в фазе ремиссии.

При дефектах иммунной системы, особенно Т-клеточного звена, макрофагов, продукции интерферона, начинается активная репликация вируса. По мере прогрессирования иммуносупрессии активация вируса становится более частой, в процесс вовлекаются новые ганглии, меняется локализация и увеличивается распространенность очагов пора-

жения кожи и слизистых оболочек. При тяжелом иммунодефиците поражаются различные органы – головной мозг, легкие, печень, процесс принимает генерализованный характер, что наблюдается при ВИЧ-инфекции, терапии иммунодепрессантами, лучевой терапии. Особое значение приобретает ВПГ у лиц, инфицированных ВИЧ. Установлено, что герпесвирусы, попадая в геном клетки, пораженной ВИЧ, активируют его, способствуя репликации. Это позволяет считать герпес-вирусы кофакторами прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Целью лечебных мероприятий является:

а) подавление репродукции и репликации ВПГ в период обострения;

б) формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции;

в) предотвращение развития или восстановления тех нарушений, которые вызывает активация ВПГ в организме.

Наиболее многочисленная группа противовирусных препаратов представлена аналогами нуклеозидов, сходных по структуре с промежуточными продуктами биосинтеза ДНК и РНК. Механизм их противовирусного действия заключается в том, что они включаются в молекулу вирусной ДНК, замещая тимидин, и это приводит к образованию дефектной вирусной ДНК, лишенной инфекционных свойств.

Ациклические нуклеозиды подавляют ВПГ только в стадии активной репликации. Поэтому курсовое использование препаратов этой группы не предотвращает развитие рецидивов болезни, инфицирование родственными или новым типом герпес-вирусов, не влияет на показатели иммунитета (В. А. Исаков и др., 1993; Л. Н. Хахалин, 1997). Наиболее назначаемыми представителями группы препаратов противовирусного действия являются ацикловир и валацикловир.

Специфическая иммунотерапия предусматривает активную иммунизацию герпетической вакциной (поливалентной, тканевой, убитой). Лечебный эффект вакцины связан со стимуляцией специфических реакций противовирусного иммунитета, восстановлением функциональной активности иммунокомпетентных клеток. К негативным аспектам вакцинации относят воз-

возможность применения только в период стойкой ремиссии; наличие побочных эффектов и противопоказаний, отсутствие адекватной реакции при назначении вакцинации иммуносупрессивным больным. При изолированном применении противогерпетической вакцины наблюдается обострение процесса (вакциноиндуцированные рецидивы). В условиях гиперантигенемии вакцина может инициировать неконтролируемый каскад моноклонального иммунного ответа, что в ряде случаев может привести к аутоиммунной реакции.

Также используется пассивная иммунотерапия в виде введения специфических антител против вируса герпеса. К недостаткам иммуноглобулинотерапии относят снижение выработки собственных антител, высокую антигенную активность препаратов, серьезные побочные эффекты.

Неспецифическая иммунотерапия включает назначение иммуномодуляторов преимущественно тимического происхождения (тималин, Т-активин, тимоген и др.), индукторов интерферона (протефлазид, мифепристон, циклоферон и др.) и интерферонов (ИНФ). Интерфероны наряду с противовирусной активностью обладают антипролиферативным и иммунорегулирующим действием. ИНФ повышает неспецифическую резистентность клеток (стимулирует фагоцитоз, увеличивает активность естественных киллеров), а по уровню интерферонообразования можно судить об общей иммунологической реактивности организма.

С помощью препаратов интерферона осуществляется заместительная терапия, в результате чего может блокироваться продукция собственного эндогенного ИНФ. Это необходимо принимать во внимание при назначении длительных (более 2 недель) курсов ИНФ-терапии.

Особый интерес в качестве противовирусного и иммуномодулирующего лекарственного средства представляет препарат Протефлазид® – комбинированное противовирусное лекарственное средство, полученное из диких злаковых растений (*Deschampsia caespitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L.). К основным клиническим эффектам этого препарата относят антивирусную активность, интерферогенный эффект, антиоксидантное и апоптозомодули-

рующее действие. Прямое антивирусное действие протефлазида реализуется в результате ингибирования вирусспецифических ферментов тимидинкиназы и ДНК-полимеразы в инфицированных вирусом клетках, что приводит к снижению способности или полному блокированию репликации вирусов. Кроме того, препарат ускоряет вхождение вирусинфицированных клеток в стадию апоптоза, способствует скорейшей элиминации пораженных клеток из организма и повышает устойчивость клеток и тканей к свободно-радикальному стрессу.

Протефлазид эффективен как в лечении острой, рецидивирующей инфекции, так и при бессимптомном выделении вируса, что позволяет с успехом применять препарат в качестве средства прегравидарной подготовки женщин, планирующих беременность и имеющих в анамнезе генитальный герпес или папилломавирусную инфекцию. Благодаря комплексному воздействию на многие звенья развития вирусных инфекций (нарушение репродукции вирусов, нормализация выработки собственных интерферонов, стимуляция неспецифической резистентности), препарат обладает выраженным противорецидивным действием. С целью определения эффективности терапии и отработки методик применения протефлазида клинически выраженных и асимптомных форм генитального герпеса было проведено клиническое исследование. В исследование были включены 32 пациента с генитальным герпесом (13 мужчин (40,6 %) и 19 женщин (59,4 %)). Возраст пациентов находился в пределах от 22 до 45 лет (средний возраст 30,9 года). Всем больным проведено полное клиническое и лабораторное обследование, принятое в венерологической практике. До начала терапии пациенты были обследованы на другие инфекции, передающиеся половым путем. В тех случаях, когда обнаруживались возбудители других ИППП, параллельно проводилась этиотропная терапия. Так, генитальный герпес протекал в виде микст-инфекций у 14 пациентов (43,8 %): у 7 пациентов в комбинации с бактериальным вагинозом и уреоплазмозом, у 5 с кандидозом, у 2 с хламидийной инфекцией.

По количеству рецидивов пациенты распределены следующим образом: 4 эпизода

заболевания в год – 4 (12,5 %), 4–8 рецидивов в год – 16 пациентов (50 %), ежемесячные рецидивы – 3 (9,4 %), более 1 рецидива каждый месяц – 2 (6,2 %), асимптомное выделение вируса – 7 (21,9 %). Длительность заболевания – от 6 месяцев до 10 лет. Из анамнеза пациентов известно, что ранее по поводу генитального герпеса противорецидивная терапия проводилась 18 пациентам, что составило 56,3 %. Один курс противовирусной терапии получили 3 (16,7 %), два курса – 6 (33,3 %), три и более курсов – 9 (50 %). Представленные данные свидетельствуют о низкой эффективности проводимого ранее лечения.

Асимптомное течение отмечалось у 7 пациентов, что составило 21,9 %. В случаях асимптомного носительства генитальный герпес выделялся с поверхности эрозии шейки матки, что потребовало проведения дополнительных диагностических манипуляций (кольпоскопия, цитологическое исследование, биопсия). Сгруппированные пузырьковые высыпания регистрировались у 25 больных. Помимо герпетических высыпаний у женщин при клиническом осмотре выявлялись: аднексит – у 9 пациенток (47,4 %), эрозия шейки матки – у 15 (78,9 %), уретрит – у 3 (15,8 %). У мужчин при клиническом осмотре дополнительно диагностировался передний уретрит у 6 (46,2 %), тотальный уретрит – у 7 (53,8 %), простатит у 7 (5,8 %).

Лабораторная диагностика генитального герпеса проводилась путем выявления методом ИФА антител классов М и G, в реакции прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Протефлазид назначался пациентам по стандартно принятой методике внутрь: первая неделя приема по 5 капель 3 раза в день, вторая и третья недели приема по 10 капель 3 раза в день, четвертая неделя приема по 8 капель 3 раза в день. Учитывая неэффективность предыдущей противорецидивной терапии, было принято решение провести поддерживающую терапию протефлазидом по 5 капель утром 2 месяца.

В результате проведенного лечения у 15 пациентов (46,9 %) эпизоды рецидивов герпеса отсутствовали на фоне терапии, 9 (28,1 %) отметили сокращение длительности и активности клинических проявлений, у 28 (87,5 %) после проведенного лечения генитальный герпес не выявлялся ни методом ПЦР, ни методом РИФ, и, что особенно важно, вирус не идентифицировался у 7 пациенток с асимптомным течением генитального герпеса.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из приведенных данных, герпетическая инфекция протекает преимущественно с большим количеством рецидивов или асимптомно, поражая преимущественно лиц молодого возраста, сопровождаясь осложненными клиническими формами заболевания: поражением органов малого таза и шейки матки у женщин и уретры и предстательной железы у мужчин. Проводимое ранее лечение (иммунокоррекция и ациклические нуклеозиды) не предотвращало рецидивирование заболевания. Включение в методики ведения больных рецидивирующим герпесом препарата Протефлазид позволяет значительно повысить эффективность терапии.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Акулич Н. Ф. Клинико-иммунопатогенетическое обоснование применения герпетической вакцины в лечении больных рецидивирующей герпетической инфекцией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Гродно, 1999. – 20 с.
2. Батакаев Э. А., Липова Е. В. Лечение генитального герпеса и урогенитального хламидиоза. Учебное пособие. – М., 2000. – 23 с.
3. Борисенко К. К. Генитальный герпес / Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 75–83.

4. Борисенко К. К. Герпетическая инфекция кожных покровов и слизистых / Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 58–61.
5. Владимировна Н. Вирусные инфекции и привычное невынашивание беременности / Медицинская газета. – № 49. – С. 9
6. Вотякова О. М., Лепков С. В. Особенности течения и лечения герпесвирусных заболеваний на фоне ятрогенного иммунодефицита (у онкологических больных) / Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 130-150.
7. Вторичные заболевания у СПИД/ВИЧ пациентов / Рахманова А. Г., Пригожина В. К., Степанова Е. В. и др. / Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. – СПб, 1997. – С. 116–117.
8. Генитальный герпес: международные рекомендации (L. Corey & A. Simmons, IHMF, 1999) / Информационное письмо Российской ассоциации по гинекологической эндокринологии / Марченко Л. А. – М., 2000. – 4 с.
9. Исаков В. А., Борисова В. В. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций / Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 20–31.
10. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека: Руководство для врачей / Нестеренко В. Г., Бехало В. А., Ловенецкий А.Н. – М., 1998. – 46 с.
11. Клинико-морфологические особенности хронических менингоэнцефалитов герпетической этиологии / Протас И. И., Недзьведь М. К., Хмара М. Е. и др. / Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 1. – С. 30-35.
12. Кузьменко Т. Н. Герпетическая инфекция / ВИЧ-инфекция и СПИД-индикаторные заболевания. Монография / Лысенко А. Я., Турьянов М. Х., Ладовская М. В., Подольский В. М. – М., 1996. – С. 477–494.
13. Медико-социальное значение и современная терапия генитального герпеса / Исаков В. А., Сафронова М. М., Семенов А. Е. и др. / International Journal of immunorehabilitation. – 1996. – № 3. – Р. 11–28.
14. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учебник / Л. Б. Борисова, А. М. Смирнова, И. С. Фрейдлин и др. – М., 1994. – 528 с.
15. Никонов А. П. Генитальный герпес и беременность / Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 84–92.
16. Инфекции у детей: Пособие для студентов и врачей. – Краснодар: Советская Кубань, 2000. – 64 с.
17. Овчинников Н. М., Бугаева В. Н., Делекторский В. В. Лабораторная диагностика заболеваний, передаваемых половым путем. – М., 1997. – 304 с.
18. Серов В. Н., Гуртовой Б. Л., Тютюнник В. Л., Зайдиева З. С. Иммуноглобулинотерапия у беременных с герпесвирусной инфекцией / Клиническое применение иммуноглобулинов для внутривенного введения. – Нижний Новгород, 1999. – С. 46–52.
19. Серов В. Н., Музыкантова В. С., Кузьмин В. Н. К вопросу о классификации врожденной герпетической инфекции пери- и неонатального периода / Материалы III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. – М., 2000. – С. 150–151.
20. Сорокина М. Н., Безух С. М. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами простого герпеса и цитомегаловирусами / Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 100–118.
21. Шакирова Э. М., Горшенина Т. И., Салманидина Д. Р. и др. Иммуноглобулин для внутривенного введения в комплексной терапии внутриутробных инфекций у новорожденных / Клиническое применение иммуноглобулинов для внутривенного введения. – Нижний Новгород, 1999. – С. 103–107.
22. Aral S. O., Wasserheit J. N. Interactions among HIV, other sexually transmitted diseases, socioeconomic status, and poverty in women / O'Leary A, Jemmot LS, editors // Women at Risk: Issues in the Primary Prevention of AIDS. – Plenum press. – New York, 1995.
23. Fleming D. T., McQuillan G.M. et al. Herpes Simplex Virus Type 2 in the United States, 1976 to 1994 / NEJM. – 1997. – № 16. – P. 1105–1111.