



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Московский
научно-
практический
центр
дерматовенерологии
и косметологии

Генитальный герпес: современные подходы к решению проблемы (обзор литературы)

И.В. Кузнецова¹, Е.А. Хлыстова²

Адрес для переписки: Елена Александровна Хлыстова, dermacentr@gmail.com

Герпетическая инфекция является одной из самых распространенных вирусных инфекций. Сложность терапии герпетической инфекции связана не только с частой встречаемостью, но и с многообразием органных поражений и клинической симптоматики. Проблема герпетической инфекции затрагивает интересы самых разных сфер медицины и является поистине междисциплинарной. Между тем, несмотря на активное создание лечебных концепций, до сегодняшнего дня не существует оптимальной схемы лечения данного инфекционного заболевания. Развитие направления терапии герпетической инфекции, очевидно, должно лежать в плоскости комбинированного лечения с использованием как противовирусных препаратов, так и лекарственных средств, повышающих иммунную защиту и позволяющих контролировать симптомы заболевания.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, лечение, ацикловир, интерферон, Герпферон

Введение

В современном мире чрезвычайно высока распространенность вирусных инфекций, среди которых лидирующие позиции занимают вирус гриппа (35,8%) и вирус простого герпеса (ВПГ) – 15,8%. Особую актуальность герпетическая инфекция приобрела в связи с одновременной циркуляцией в организме человека нескольких серотипов вирусов. Учитывая растущие показатели бессимп-

томных форм инфекции, считается, что около 90% городского населения всех стран мира инфицировано ВПГ [1, 2].

За последние десять лет число случаев генитального герпеса увеличилось на 168%, и к настоящему времени, по данным Всемирной организации здравоохранения на 2013 г., более 530 млн человек инфицировано ВПГ 2-го типа [3]. Около 20% населения США страдают генитальным герпе-

сом, и каждый год регистрируется около 500 тыс. новых случаев инфицирования. Увеличение заболеваемости зарегистрировано и в развитых странах Европы, где распространенность в общей популяции составляет 10–13%. В Азии заболеваемость несколько ниже – 7–14%. Среди групп населения с низким социально-экономическим статусом специфические антитела определяются в 80% случаев. В странах Африки, Центральной и Южной Америки заболеваемость составляет до 40% от общей популяции [4].

По данным официальной статистики, заболеваемость генитальным герпесом в Российской Федерации имела тенденцию к увеличению в период с 1994 по 2005 г. – число случаев возросло с 7,4 до 21,6 случая на 100 тыс. населения. К 2012 г. отмечалось некоторое снижение заболеваемости, с 21,6 до 16,8 случая на 100 тыс. населения, однако в некоторых регионах (Приволжский, Уральский, Дальневосточный) тенденция к росту заболеваемости по-прежнему остается стабильной [2, 3, 5, 6].

Рецидивирующее течение простого герпеса, особенно генитальной или аноректальной локализации, представляет серьезную как ме-



дицинскую, так и психосоциальную проблему, существенно ухудшая качество жизни пациентов [7, 8]. Подобное течение заболевания является стрессогенным и психотравмирующим фактором, ограничивающим социальную активность пациентов. Кроме того, примерно в 10% случаев оно становится причиной развития депрессивных состояний, острых психозов и суицидальных тенденций.

Необходимо отметить возможную роль ВПГ 2-го типа в развитии онкологических заболеваний человека, в частности рака предстательной железы и шейки матки. Предполагается, что ВПГ 2-го типа может выступать как кофактор канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. Вирусы герпеса способны инициировать процессы атеросклероза, где ВПГ 2-го типа выступает в ассоциации с цитомегаловирусом [2]. Обсуждается роль ВПГ в развитии болезни Альцгеймера – эта дискуссия развернулась после демонстрации роли вируса в накоплении бета-амилоида в тканях головного мозга, где в амилоидных бляшках в большинстве случаев обнаруживали вирусную ДНК ВПГ 1-го типа [9, 10].

Важным обстоятельством, сопутствующим ВПГ 1-го и 2-го типов, признаны нарушения иммунного ответа на другие инфекции, выражающиеся в дисрегуляции продукции гамма-интерферона и интерлейкина 10, причем у пациентов с манифестной формой инфекции и склонностью к частым рецидивам степень дисрегуляции более существенна по сравнению с пациентами со стертой клинической картиной инфекции. Следует также учитывать, что активные проявления герпеса, сопровождающиеся нарушением целостности защитного кожно-слизистого барьера, являются входными воротами для патогенных агентов, в том числе вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а при наличии ВИЧ-

позитивного статуса и вирусемии служат дополнительным фактором распространения инфекции. Установлено, что вирусы герпеса могут активировать геном ВИЧ, находящегося в стадии провируса, и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции [1, 3, 11–13].

Герпесвирусные инфекции занимают первое место среди перинатальных TORCH-инфекций. Серьезной проблемой в настоящее время является неблагоприятное, часто фатальное влияние герпетической инфекции на течение беременности и родов, высокая ее роль в развитии патологии плода и новорожденных [2, 6].

Этиология

По современным представлениям, понятие «генитальный герпес» отражает лишь локализацию рецидивирующего простого герпеса и не является отдельной нозологией. Этиологическим фактором генитального герпеса в 80% случаев является ВПГ 2-го типа, в 20% – ВПГ 1-го типа. В последние годы наблюдается повышение частоты генитального герпеса, вызываемого ВПГ 1-го типа [5], что объясняют возросшей популярностью оргенитального секса. Так, в странах Западной Европы генитальный герпес у женщин 20–40 лет в 8–50% случаев был обусловлен ВПГ 1-го типа [1, 3]. Уровень серопозитивности к ВПГ 2-го типа и частота клинически активных случаев заболевания ассоциированы с рядом факторов, 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 лиц, оказывающих интимные услуги);
- ✓ социально-бытовой уровень жизни (чаще отмечается в группах населения с низким уровнем жизни);
- ✓ возраст (первый пик заболеваемости приходится на 20–29 лет; второй – на 35–40 лет);

- ✓ наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем;
- ✓ гомосексуализм и др.

Вирус простого герпеса 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%. В большинстве случаев заражение происходит, когда инфицированный партнер не имел клинически выраженного рецидива генитального герпеса и не знал о наличии у него заболевания. Инфицирование ВПГ 1-го типа, которое чаще происходит в детстве, не исключает риск заражения ВПГ 2-го типа, но повышает частоту бессимптомного течения инфекции, вызванной ВПГ 2-го типа. Бессимптомное носительство ВПГ чаще отмечается у женщин и более типично для ВПГ 2-го типа, чем для ВПГ 1-го типа.

В настоящее время наряду с многочисленными предрасполагающими экзогенными факторами (такими как переохлаждение, инсоляция, физическое и эмоциональное переутомление, нарушение режима питания и сна) немаловажное место в этиологии ВПГ отводится генетической предрасположенности к заболеванию герпетической инфекцией. Группой американских исследователей [14] был обнаружен ген, условно названный C21orf91, определяющий восприимчивость организма к ВПГ 1-го типа. Показано, что наличие данного гена определяет более тяжелое клиническое течение заболевания, чем таковое в его отсутствие. Вместе с тем сведений о роли данного гена в отношении ВПГ 2-го типа пока нет, так как цитируемое исследование является первым посвященным ВПГ в масштабном цикле генетических изысканий, направленных на выделение генов, стимулирующих



восприимчивость или невосприимчивость человека к различным родам заболеваний, как инфекционным, так и неинфекционным.

Патогенез

Строение частицы вируса (вириона) разных типов герпеса практически одинаково. Собственно частица (капсид) окружена наружной оболочкой, состоящей из липидов клеточного происхождения и белкового слоя, представленного различными специфическими белками, в частности гликопротеинами (gB, gD, gE), которые отвечают за взаимодействие с молекулами рецепторов на наружной мембране клеток-мишеней, благодаря чему он присоединяется к тканям экто- и энтодермального происхождения (пантропизм), то есть поражает кожу, слизистые оболочки, центральную и периферическую нервную систему, печень, эндотелий сосудов, клетки крови (Т-лимфоциты, эритроциты, тромбоциты). Тропизм ВПГ к эпителиальным и нервным клеткам обуславливает полиморфизм клинических проявлений герпетической инфекции.

Геном ВПГ расположен внутри капсида и представлен двухцепочечной ДНК, включающей в себя 75 открытых рамок считывания. Геном состоит из двух областей: длинного фрагмента (82% генома) и короткого фрагмента (18% генома). ВПГ как ДНК-содержащий вирус может интегрировать генетический аппарат клеток хозяина и вызывать их злокачественную трансформацию [15, 16]. Давление внутри капсида ВПГ 1-го типа составляет несколько десятков атмосфер и объясняется, вероятно, высокой плотностью и объемом вирусного генома, а также его ограниченностью внутри капсида [17]. Такое высокое внутреннее давление объясняет способ, посредством которого все восемь известных разновидностей вируса герпеса вводят свои гены с высокой скоростью и силой в инфицируемые клетки.

Важным звеном патогенеза герпетической инфекции является ин-

фицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы с пожизненной персистенцией ВПГ в организме. Уже на ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются вначале в нервные окончания кожи и слизистой оболочки, продвигаются центростремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где ВПГ пожизненно сохраняется в латентном состоянии в нервных клетках. Распространение ВПГ в центробежном направлении во время рецидива определяет анатомическое постоянство очагов поражения при рецидивах герпеса. При герпесе гениталий это ганглии пояснично-крестцового отдела позвоночника, служащие резервуаром вируса.

Процесс распространения ВПГ по нервной системе приводит к нарушению передачи нервных импульсов, блокируя движение митохондрий в нейронах [18, 19]. Активность органелл определяется, в частности, концентрацией кальция во внутриклеточном матриксе, которая достигает максимума в момент получения сигнала от другого нейрона. Митохондриальный белок Miro позволяет митохондриям зафиксировать этот момент и переместиться на участок синапса, где наблюдается выброс кальция при попадании вируса герпеса внутрь нервной клетки. Там Miro инактивирует митохондрии, тем самым блокируя передачу нервных импульсов. Передвижение митохондрий осуществляется вдоль микротрубочек, пронизывающих матрикс клетки, при помощи моторных белков динеина и кинезина I. Поскольку при повышенной концентрации кальция митохондриии лишены способности двигаться, кинезин I оказывается свободным. В результате вирус герпеса использует его для собственного перемещения внутри нервной клетки, что позволяет ему распространяться по нервным путям [18, 19]. Зараженные вирусом

простого герпеса нейроны не погибают. Вирусный геном сохраняется в них в подавленном – латентном – состоянии, совместимом с нормальной жизнедеятельностью клеток. В латентном состоянии происходит транскрипция лишь ограниченного числа вирусных генов. Впоследствии вирусный геном может активироваться, при этом восстанавливается нормальная репродукция вируса герпеса. Вышедшие из нейронов вирусы проникают в эпителиальные клетки и начинают в них размножаться. Этот процесс называется реактивацией [16]. В отношении процессов перехода ВПГ в латентное состояние и его реактивации ведутся исследования, так как это важное звено патогенеза остается до конца не изученным и представляет интерес в отношении разработки новых методов борьбы с герпетической инфекцией.

Клиническая картина

Согласно эпидемиологическим исследованиям, только 20% инфицированных ВПГ 2-го типа лиц имеют диагностированный симптоматический генитальный герпес, 60% – нераспознанный симптоматический герпес (атипичную форму) и 20% – бессимптомный герпес [20]. Кроме риска передачи инфекции половому партнеру, бессимптомное выделение вируса у женщин, очевидно, является источником неонатальной инфекции.

Тяжесть течения и разнообразие клинических проявлений герпеса объясняются особенностями местного и общего иммунитета и влияют на последующую частоту рецидивов, которые, по данным различных исследователей, наблюдаются у 50–70% пациентов после исчезновения первичных проявлений заболевания. При этом тяжесть и продолжительность клинических проявлений при рецидивах генитального герпеса менее выражены, чем при манифестной форме, а рецидивы возникают раньше и чаще при инфицировании ВПГ 2-го типа, чем при ВПГ 1-го типа [21].



Типичное проявление генитального герпеса сопровождается классическими субъективными и объективными симптомами и не вызывает сложностей в диагностике. Однако в последние годы все чаще встречаются атипичные формы герпетической инфекции гениталий, характеризующиеся следующими объективными признаками [22]:

- ✓ гиперемия и отечность области поражения при отсутствии патологических высыпаний;
- ✓ рецидивирующие трещины слизистой оболочки наружных половых органов, которые самостоятельно эпителизируются в течение четырех-пяти дней;
- ✓ геморрагическая форма: единичные или множественные везикулезные элементы с геморрагическим содержимым;
- ✓ абортивная форма: очаг поражения проявляется в виде зудящего пятна или папулы, разрешающихся за один – три дня, везикулезные элементы отсутствуют;
- ✓ субклиническая форма: кратковременное появление на слизистой оболочке наружных половых органов поверхностных трещинок, сопровождающихся незначительным зудом.

Атипичные клинические признаки зачастую затрудняют диагностику герпетической инфекции и требуют обязательного проведения лабораторных исследований. Необходимость применения лабораторных методов диагностики обуславливается и частотой носительства ВПГ с вирусовыделением при отсутствии его клинических проявлений, что играет очень важную роль в распространении инфекции.

Диагностика

К современным технологиям диагностики генитального герпеса относятся следующие методы.

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Преимуществами данного метода являются высокая чувствительность (95–97%), специфичность (90–100%) и быстрота проведения (один-два часа).

Материалом для исследования служит соскоб эпителиальных клеток из уретры или цервикального канала. Недостатком ПЦР являются ложноположительные реакции из-за загрязнения посторонней ДНК или субоптимального праймер-матричного соотношения. В настоящее время существует метод, лишенный вышеперечисленных недостатков, – это метод ПЦР в режиме реального времени (Real-Time PCR). Отсутствие стадии электрофореза позволяет максимально снизить риск контаминации продуктами ПЦР и уменьшить число ложноположительных результатов. Метод Real-Time PCR в отличие от классической ПЦР позволяет количественно определить отношение ДНК к РНК инфекционных агентов в исследуемом материале, автоматически регистрирует и интерпретирует полученные результаты [2, 21].

2. Иммуноферментный анализ (ИФА) имеет большое значение, так как выделение вируса из урогенитального тракта происходит не постоянно и зависит от формы заболевания и реактивности организма, в то время как антитела в крови остаются пожизненно. Метод ИФА основан на обнаружении в венозной крови пациентов антител иммуноглобулинов классов М и G (IgM и IgG). При «свежем» инфицировании вначале появляются IgM, их уровень достигает максимума ко второму месяцу, затем происходит снижение на фоне появления и увеличения IgG. В дальнейшем IgM, как правило, не определяются, а IgG остаются у человека на всю жизнь. При рецидиве инфекции возможно появление IgM на фоне увеличения титра IgG. Определение только антител с подсчетом их титров в сыворотке крови в момент забора не является основанием для установления диагноза активного процесса и назначения лечения.

3. Метод прямой иммунофлюоресценции ранее использовался с целью дифференциальной диагностики генитального гер-

песа и сифилиса. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются наличие цитоплазматических включений и их морфологические особенности, а также процент инфицированных клеток в мазках и соскобах. Несмотря на экономическую доступность, высокую специфичность и быстроту выполнения (один-два часа), в последнее время данный метод не пользуется особой популярностью в медицинской практике из-за своей субъективности вследствие отсутствия контроля качества тест-систем [2, 21, 22].

Лечение

Основные принципы лечения генитального герпеса заключаются в двух положениях:

- 1) подавление репликации вируса с целью ограничения распространения инфекции;
- 2) нормализация иммунного ответа с целью формирования полноценной защиты.

Существуют следующие подходы к противовирусной терапии [2]:

- лечение первичного эпизода генитального герпеса;
- эпизодическая противовирусная терапия (для купирования рецидивов);
- профилактическая (превентивная или супрессивная) терапия – непрерывное лечение на протяжении определенного времени с целью предупреждения рецидивов.

Препаратами выбора, обладающими высокой противогерпетической активностью, являются нуклеозиды и их производные. Первый лечебный синтетический нуклеозид – ацикловир (ациклический аналог гуанозина) стал золотым стандартом противогерпетической химиотерапии. В последнее время синтезированы и широко используются новые противовирусные препараты этой группы – валацикловир и фамцикловир [2, 23]. Валацикловир (L-валиловый эфир ацикловира) под действием гидролазы в печени и кишечнике быстро и почти полностью превращает-



ся в ацикловир. При пероральном его применении биодоступность в три-четыре раза больше, чем у ацикловира. Фамцикловир (пероральная форма пенцикловира) имеет тот же спектр противовирусного действия, однако биодоступность его выше, чем у ацикловира, и составляет около 77%. Профили безопасности валацикловира и фамцикловира аналогичны ацикловиру. Режим, предусматривающий более редкий по сравнению с ацикловиром прием разовых доз препаратов, обеспечивает высокую приверженность пациентов лечению.

К сожалению, в последнее время отмечаются рост резистентности возбудителя к данным препаратам и повышение частоты рецидивов. Ацикловирорезистентные штаммы ВПГ у иммунокомпрометированных пациентов выделяются примерно в 5% наблюдений. В наибольшей степени формирование резистентности характеризует ацикловир, и этот процесс может развиваться по одному из четырех механизмов [24]:

- 1) отсутствие продукции вирусной тимидинкиназы (TK-negative mutants);
- 2) частичное уменьшение продукции вирусной тимидинкиназы (TK-partial mutants);
- 3) изменение специфичности субстрата вирусной тимидинкиназы, что приводит к фосфорилированию тимидина, но не ацикловира (TK-altered mutants);
- 4) изменение вирусной ДНК-полимеразы (DNA polymerase mutants).

При лечении герпетической инфекции, вызванной штаммами, резистентными к ацикловиру, могут использоваться следующие препараты: фоскарнет, цидофовир, трифлуридин, эдоксудин, лобукавир. Данные препараты целесообразно применять местно, так как при парентеральном введении они способны оказывать выраженные побочные эффекты, а при пероральном приеме не обладают высокой биодоступностью.

Иммунные нарушения при герпетической инфекции стали основа-

нием для применения в терапии иммуномодуляторов. В Европе одним из наиболее изученных препаратов является пидотимод, синтетический иммуномодулятор, представляющий собой 3-L-пироглютомат-L-тиазолидин-4-карбоксильную кислоту. Это лекарственное средство пептидной структуры, обладающее высокой биодоступностью при приеме внутрь. В экспериментальных исследованиях было показано, что пидотимод оказывает корригирующее действие на функциональную активность фагоцитов, НК-лимфоцитов, регулирует продукцию цитокинов, выявлено его протективное действие в отношении как бактериальных, так и вирусных инфекций. Препарат используется для лечения папилломатоза, но есть исследования о его эффективности в отношении генитального герпеса, выражающейся в снижении частоты рецидивов заболевания [25, 26].

К настоящему времени накоплен большой опыт применения препаратов интерферона в качестве заместительной иммунотерапии. Так, препараты интерферона успешно применяются для лечения таких кожных заболеваний, как остроконечные кондиломы гениталий (папилломавирусная инфекция), опоясывающий лишай, вызываемый вирусом ветряной оспы (*Varicella zoster*), а также других форм герпетических инфекций даже у пациентов с иммунной недостаточностью [27].

В 1965 г. Н.С. Потеев и соавт. сообщили об эффективности интерферонотерапии у больных с герпетическим поражением кожи и слизистых. Было отмечено значительное уменьшение рецидива заболевания и быстрое стихание субъективной симптоматики при его местном применении. Позже препараты человеческого интерферона при простом герпесе стали применять системно в виде внутримышечных инъекций. Показано, что при этом значительно быстрее наступает регресс высыпаний, а курс из пяти инъекций обеспечивал

длительное отсутствие клинических манифестаций заболеваний [28]. В дальнейшем получило оправданное развитие создание новых, более эффективных форм препаратов интерферона – мазевых и гелевых (для местного применения) и в виде суппозиториев. Препараты интерферона в виде мазей и гелей оказались более эффективными, чем его водные растворы [29].

Клетки генитального тракта, инфицированные вирусом генитального герпеса, сами производят интерфероны в ответ на вирус, но сила этого ответа недостаточна. Вирус герпеса содержит белки, подавляющие функционирование противовирусных молекул клеток хозяина, в первую очередь интерферонов первого типа. Это свидетельствует о важности своевременного применения топических препаратов интерферона для лечения генитального герпеса. Доказано, что использование интерферона значительно эффективнее в первые два-три дня с момента проявления симптомов герпетической инфекции по сравнению с более поздним началом терапии (с пятого дня и позже). Как лейкоцитарный, так и рекомбинантный интерферон в низких дозах (20 000 МЕ/г) после трех дней применения подавляет размножение вирусов в очагах воспаления и образование новых везикул [30, 31]. Крем с содержанием лейкоцитарного интерферона рекомендован для лечения первых проявлений генитального герпеса [32]. Обработка мест возникновения проявлений генитального герпеса способствует исчезновению рецидивов инфекции [33, 34]. Оправданно совместное применение интерферонов с препаратами нуклеозидов, при котором наблюдается значительное усиление противовирусного действия [35].

Лекарственные средства для лечения герпетической инфекции существуют в виде пероральных, парентеральных и местных (топических) форм. При остром процессе возможно назначение исключи-



тельно местной терапии, но при рецидивирующем течении генитального герпеса целесообразно сочетать топические препараты с системными. Средства для местной терапии применяются от трех до шести раз в сутки, в течение 5–12 дней [1]. Возможно дополнительное использование противовоспалительных субстанций, облегчающих течение заболевания. Например, ряд исследований показал эффективность сульфата цинка при местном применении в лечении генитального герпеса. Было установлено, что сульфат цинка в наиболее оптимальной концентрации 4% не только оказывает хороший терапевтический эффект, но и значительно сокращает частоту рецидивов генитального герпеса, при этом не имея побочных эффектов [36]. Противовоспалительный и обезболивающий эффект можно также получить при помощи местных анестетиков.

Роль топической терапии не стоит недооценивать. Но в практической деятельности перед врачом и пациентом часто встает непростой выбор между различными видами оправданной местной терапии – противовирусной, иммуномодулирующей или противовоспалительной. Использование нескольких препаратов оказывается неприемлемым из-за необходимости слишком частого их применения. Следовательно, существует потребность в комбинированных лекарственных средствах, имеющих многоцелевую направленность.

В этой связи заслуживает внимания оригинальная комбинация интерферона, ацикловира и лидокаина (Герпферон®) в виде мази для местного и наружного применения, которая может использоваться при первичных и рецидивирующих герпетических поражениях кожи и слизистых оболочек, генитальном герпесе и опоясывающем герпесе. Герпферон® содержит в 1 г мази 20 000 МЕ интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного, 30 мг ацикловира и 10 мг лидока-

ина гидрохлорида. Комбинация перечисленных активных компонентов обладает этиотропным противовирусным (ацикловир, интерферон альфа-2b), иммуномодулирующим (интерферон альфа-2b) и местным обезболивающим (лидокаин) действиями. Поскольку возбудитель инфекции обнаруживается в виде вирусов в эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочках в местах локализации предыдущих рецидивов при электронной микроскопии гистологических биоптатов, включение в комплекс терапии местных противовирусных средств (ацикловир) представляется обоснованным и необходимым [37]. Интерферон альфа-2b не менее значим, поскольку наряду с системным иммунным дефицитом при герпетической инфекции наблюдается снижение местной резистентности кожи и слизистых оболочек и ослабление локальных иммунных реакций, противодействующих развитию инфекции [1]. Следовательно, использование экзогенного интерферона альфа-2b в первые часы вирусной инвазии непосредственно во входных воротах инфекции является и своевременным, и необходимым компонентом лечения. Вместе с иммуномодулирующим действием, направленным на активацию естественного иммунитета (активация натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов), интерфероны оказывают опосредованный противовирусный эффект за счет подавления внутриклеточной репродукции возбудителей. Отсутствие непосредственного влияния на вирусы не позволяет последним выработать резистентность к интерферонам. Противовирусный механизм действия ацикловира и интерферона альфа-2b различается, но оба действующих вещества подавляют репликацию вирусов герпеса в инфицированных клетках. Их сочетание в препарате Герпферон® обеспечивает двойное противогерпетическое

действие, способствует усилению лечебного эффекта и расширению фармакотерапевтических возможностей. Синергизм активных субстанций и высокая биодоступность ацикловира в сочетании с интерфероном позволили уменьшить его концентрацию с 5 до 3%, что не только снижает риск вероятных побочных эффектов, но и является экономически выгодным.

Наличие в составе мази Герпферон® лидокаина обеспечивает местное обезболивающее действие и быстрое снятие зуда, улучшая качество жизни пациентов. Вспомогательные вещества полиэтиленоксида стабилизируют компоненты препарата, пролонгируют их действие и способствуют проникновению действующих субстанций в кожу и слизистые оболочки [38, 39].

Проведенные доклинические испытания на лабораторных животных и культурах клеток продемонстрировали, что Герпферон® отличается высокой эффективностью, при том что у него отсутствуют симптомы острой и хронической токсичности, местное раздражающее действие [38]. В рандомизированных клинических исследованиях проводилось сравнение терапевтического эффекта мазей Герпферон® и ацикловира [38]. Полученные результаты свидетельствовали о достоверной положительной динамике общего самочувствия пациентов уже на второй день терапии, тогда как в контрольной группе аналогичный показатель достигался к третьему дню лечения – к этому времени в опытной группе наблюдался в два раза больший эффект. Статистически значимые отличия между группами были получены благодаря меньшим срокам купирования клинических симптомов и симптомов интоксикации у пациентов, получавших Герпферон®. Опыт исследователей из Омска [40] свидетельствует об эффективности применения системной и местной терапии в лечении простого герпеса: валацикловир перорально 500 мг два раза в сутки,



мазь Герпферон® местно четыре-пять раз в сутки в течение пяти – десяти дней, до исчезновения клинических признаков заболевания. Улучшение отмечалось в 100% наблюдений на третий день терапии и проявлялось в уменьшении отека тканей в очаге вирусного поражения, прекращении экссудации, отсутствии новых высыпаний. Субъективно больные отмечали значительное уменьшение болезненности, зуда и жжения в области очага поражения. Клиническое выздоровление наступало в 82% случаев на седьмой день и в 100% наблюдений к десятому дню терапии. Авторы отметили также хорошую переносимость терапии и отсутствие местных побочных реакций. Обобщение накопленных на сегодняшний день результатов клинических исследований позволяет говорить о целесообразности применения Герпферона как в виде монотерапии, так и в комплексной терапии с пероральными противовирусными препаратами (ацикловиром, валацикловиром, фамцикловиром), в зависимости от тяжести эпизода инфекции и характера течения заболевания [41]. Проблема профилактики и эффективного лечения генитального герпеса не теряет актуальности и требует новых разработок. Представляют интерес данные исследований нового препарата – ингибитора комплекса хеликазы-примазы прителовира [42, 43]. Прителовир относится к новому классу препаратов, которые блокируют репликацию вируса герпеса. Лекарство воздействует на комплекс ферментов, напрямую связанных с синтезом вирусной ДНК. В этапе предварительных клинических испытаний этого лекарственного средства принимали участие 156 человек, наличие у которых в организме ВПГ 2-го типа было подтверждено с помощью лабораторного исследования. По результатам испытаний авторы отметили, что прием препарата один раз в день в дозе 75 мг приводит к снижению риска распространения вируса на 87%

по сравнению с приемом плацебо. Было также показано, что прителовир не только сокращает продолжительность и остроту клинических проявлений генитального герпеса, но и снижает бессимптомное выделение ВПГ 2-го типа. При этом не были отмечены нежелательные побочные эффекты экспериментального лекарственного средства.

Особенности патогенеза герпетической инфекции не позволяют организовать мероприятия по вакцинопрофилактике (ввиду высокой персистенции вируса в популяции), однако применение вакцинации как лечебного и иммуномодулирующего средства является перспективным. Одним из наиболее актуальных направлений повышения лечебной и профилактической эффективности вакцин является разработка их сочетанного применения с иммуномодуляторами. Согласно данным исследований, профилактика рецидивов генитального герпеса инактивированной герпетической дивакциной против ВПГ 1-го и 2-го типов, разработанной в Научно-исследовательском институте вирусологии им. Д.И. Ивановского, имеет ряд преимуществ перед наиболее часто используемой в практике симптоматической терапией: прекращение рецидивов или их достоверное сокращение и соответственно увеличение продолжительности межрецидивного периода, уменьшение степени проявления клинических симптомов рецидивов, отсутствие привыкания к действующему препарату.

На основе вакцины, используемой для внутрикожного введения, была разработана лекарственная форма вакцины в виде суппозиториев по оригинальной прописи [44, 45]. Испытуемая вакцина представляет собой цельновирионную инактивированную формалином культуральную вакцину против ВПГ 1-го и 2-го типов в виде суппозиториев, предназначенную для использования в качестве иммунобиологического

препарата для профилактики рецидивов герпесвирусной инфекции. Данная лекарственная форма герпетической вакцины имеет стандартные размеры и содержит в жировой основе три дозы лиофилизированной вакцины для парентерального применения. Для решения вопроса о внедрении в медицинскую практику герпетической вакцины в форме суппозиториев были проведены дополнительные исследования, результаты которых были сравнимы с данными, полученными при использовании сухой инактивированной вакцины. Таким образом, новая технология производства лекарственной формы вакцинного препарата в виде ректальных суппозиториев в отличие от уже существующих герпетических культуральных инактивированных поливакцин позволяет не только усилить иммуногенность и протективные свойства вакцины, но и сократить кратность ее применения при одновременном повышении лечебно-профилактических свойств.

За последние десять лет вышло много зарубежных исследований, посвященных вакцинам, включающим гликопротеиды gD2, gB2 и различные адъюванты. Однако результаты исследований часто оказывались спорными. Так, например, показав неплохие результаты в отношении ВПГ 1-го типа, вакцины оказывались неэффективными при ВПГ 2-го типа или выявлялись существенные различия эффективности в тестовых группах по половому признаку (отсутствие эффективности при применении у мужчин). С учетом опыта предыдущих исследований в настоящее время проходят клинические испытания вакцин на основе gD2 с подбором новых адъювантов [46]. Много новых перспективных решений может быть найдено в результате исследований, направленных на разработку вакцин в отношении именно ВПГ 2-го типа. Показав неплохие результаты, вакцина HerpV, разработанная на основе



вирусных белков с адьювантом Qs-21, и вакцина Gen-003, основанная на комбинированном действии белков ICP4 и gD2 с матрицей-адьювантом М-2, прошли уже вторую фазу клинических исследований; вакцина HSV-529, разработанная на принципе инактивации двух ключевых белков, играющих решающую роль в репликации вируса, находится также в процессе исследования. Все вакцины на первых этапах клинических испытаний показали высокую эффективность в отношении генерации иммунного ответа к ВПГ 2-го типа, ста-

тистически значимое снижение вирусывыделения при бессимптомных формах герпетической инфекции, а также хороший терапевтический эффект в виде уменьшения выраженности клинических симптомов у инфицированных лиц. По предварительным данным, окончательные результаты исследований в отношении эффективности и безопасности данных препаратов можно ожидать уже в 2016 г. Результаты новых научных трудов, направленных на изучение генетических и патогенетических аспектов столь актуальной

в настоящее время медицинской и психосоциальной проблемы, как генитальный герпес, активно ведущиеся исследования в отношении разработки, а также имеющийся уже успешный опыт использования комбинированных препаратов для местного применения открывают перспективы создания и внедрения в медицинскую практику новых методов лечения и профилактики герпеса, что значительно улучшит качество жизни многих пациентов, а возможно, и предотвратит распространение вируса в будущем. ●

Литература

- Исаков В.А., Архипова Е.Н., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. 2-е изд. СПб.: СпецЛит, 2013.
- Информационный бюллетень № 110. ВОЗ, 2013.
- Боровкова Л.В., Замыслова В.П. Современные методы диагностики и лечения генитального герпеса // Медицинский альманах. 2011. № 6 (19). С. 102–106.
- Fatahzadeh M., Schwartz R.A. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 57. № 5. P. 737–763.
- Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрушина М.П. Многолетние тенденции в распространении вируса простого герпеса в популяции Сибири // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 5. С. 96–101.
- Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность // Consilium Medicum. 2008. № 6. С. 27–31.
- Дидковский Н.А., Малащенко И.К., Сарсания Ж.Ш. и др. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых // Лечащий врач. 2006. № 9. С. 8–12.
- Sexually Transmitted Diseases: Summary of 2015 CDC Treatment Guidelines // J. Miss. State Med. Assoc. 2015. Vol. 56. № 12. P. 372–375.
- Wozniak M.A., Frost A.L., Preston C.M., Itzhaki R.F. Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1 // PLoS One. 2011. Vol. 6. № 10. ID e25152.
- Wozniak M.A., Mee A.P., Itzhaki R.F. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques // J. Pathol. 2009. Vol. 217. № 1. P. 131–138.
- Lebrun-Vignes B., Bouzamondo A., Dupuy A. et al. Meta-analysis treatment to prevent genital herpes outbreaks // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 57. № 2. P. 238–246.
- Сенчукова С.Р. Патологический микробиоценоз у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом // Медицинские науки. 2013. № 9. Ч. 1. С. 127–131.
- Исаков В.А., Пайкачева Ю.М., Гавриш Н.А. Эффективность индукторов интерферона в терапии рецидивирующего генитального герпеса // Медицинский альфаит. Фармакотерапия. 2013. № 1 (6). С. 54–61.
- Kriesel J.D., Jones B.B., Matsunami N. et al. C21orf91 genotypes correlate with herpes simplex labialis (cold sore) frequency: description of a cold sore susceptibility gene // J. Infect. Dis. 2011. Vol. 204. № 11. P. 1654–1662.
- Мурадова Е.О., Ткаченко К.В. Микробиология. М.: Эксмо, 2009. С. 240–241.
- КокOLEVA А.С., Ахматов Э.А. Цитологические изменения при поражениях вирусом простого герпеса // Успехи современного естествознания. 2011. № 8. С. 108–109.
- Bauer D.W., Huffman J.B., Homa F.L., Evilevitch A. Herpes virus genome, the pressure is one // J. Am. Chem. Soc. 2013. Vol. 135. № 30. P. 11216–11221.
- Kramer T., Enquist L.W. Alphaherpesvirus infection disrupts mitochondrial transport in neurons // Cell Host Microbe. 2012. Vol. 11. № 5. P. 505–514.
- Kramer T., Enquist L.W. Directional spread of alphaherpesviruses in the nervous system // Viruses. 2013. Vol. 5. № 2. P. 678–707.
- Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR Recomm. Rep. 2010. Vol. 59 (RR-12). P. 1–110.
- Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и урогенитальными инфекциями. РОДК. М., 2012.
- Чернова Н.И., Волкова Е.Н. Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М., 2009. С. 5–8.
- Панкратов О.В. Иммуномодуляторы в лечении герпетической инфекции // Охрана материнства и детства. 2011. № 1 (17). С. 80–84.
- Levin M.J., Bacon T.H., Leary J.J. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39. Suppl. 5. P. S248–257.
- Хорошилова Н.В. Имунорикс (Пидотимод): новые возможности иммунотерапии // Педиатрия. 2008. Т. 87. № 6. С. 129–133.



26. Li Y., Dai Y., Deng B. et al. Effect of pidotimod on interleukin-13 of patients with recurrent genital herpes // J. Hain. Med. Univ. 2011. Vol. 17. № 8. P. 1068–1071.
27. Niimura M. Interferon in skin diseases // Gan To Kagaku Ryoho. 1984. Vol. 11. № 2. P. 221–226.
28. Потеекаев Н.С., Константинов А.В., Вильнер Л.М. Актуальные вопросы вирусных инфекций // Материалы XII научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН. М., 1965. С. 390–391.
29. Eron L.J., Toy C., Salsitz B. et al. Therapy of genital herpes with topically applied interferon // Antimicrob. Agents Chemother. 1987. Vol. 31. № 7. P. 1137–1139.
30. Alecu M., Ghyka G.R., Călugăru A., Coman G. Interferon efficiency in the treatment of herpetic dermatitis. I. A double-blind placebo controlled study // Med. Interne. 1989. Vol. 27. № 2. P. 127–135.
31. Ghyka G., Alecu M., Călugăru A., Coman G. Interferon efficiency in the treatment of herpetic dermatitis. II. Comparison between human leukocyte interferon (Ginterferon) and a recombinant interferon (Roferon) // Med. Interne. 1989. Vol. 27. № 3. P. 229–236.
32. Syed T.A., Cheema K.M., Kahlon B.M. et al. Human leukocyte interferon-alpha in cream for the treatment of genital herpes in Asian males. A placebo-controlled, double-blind study // Dermatology. 1995. Vol. 191. № 1. P. 32–35.
33. Kuhls T.L., Sacher J., Pineda E. et al. Suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection with recombinant alpha 2 interferon // J. Infect. Dis. 1986. Vol. 154. № 3. P. 437–442.
34. Glezerman M., Lunenfeld E., Cohen V. et al. Placebo-controlled trial of topical interferon in labial and genital herpes // Lancet. 1988. Vol. 1. № 8578. P. 150–152.
35. Темичева Е.В., Малиновская В.В., Монахова Л.С. и др. Комбинированное действие нуклеозидов и альфа-интерферона в ингибировании репродукции простого вируса герпеса второго типа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1987. Т. 104. № 10. С. 490–492.
36. Mahajan B.B., Dhawan M., Singh R. Herpes genitalis – topical zinc sulfate: an alternative therapeutic and modality // Indian J. Sex. Transm. Dis. 2013. Vol. 34. № 1. P. 32–34.
37. Лавров В.Ф., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Естественный иммунитет и герпетическая инфекция // Вопросы вирусологии. 2006. № 3. С. 4–9.
38. Кузин В.Б., Ребров А.П., Гапонюк П.Я., Катикова А.Ю. Результаты использования мази Герпферон при лечении простого герпеса // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 6. С. 96–101.
39. Противогерпетические препараты. Справочник / под ред. О.А. Мирошника. Омск: Полиснаб, 2010.
40. Охлопков В.А., Зубарева Е.Ю., Новиков Ю.А. и др. Оценка клинической эффективности комбинированной терапии герпетической инфекции ациклическими синтетическими нуклеозидами, рекомбинантным интерфероном альфа-2b и лидокаина гидрохлоридом // Клиническая дерматология и венерология. 2014. Т. 12. № 3. С. 28–32.
41. Корягина М.С., Посисеева Л.В. Герпферон: опыт применения при герпесвирусной инфекции // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 33. Дерматовенерология и дерматокосметология. № 2. С. 14–16.
42. Wald A., Corey L., Kriesel J., Birkmann A. et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection // N. Eng. J. Med. 2014. Vol. 370. № 3. P. 201–210.
43. Edlefsen P.T., Birkmann A., Huang M.L. et al. No evidence of pritelivir resistance among herpes simplex virus type 2 isolates after 4 weeks of daily therapy // J. Infect. Dis. 2016. Vol. 214. № 2. P. 258–264.
44. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А. и др. Вакцина как средство иммунокоррекции при герпетических инфекциях // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 5 // <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1123>.
45. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А. и др. Эффективность применения поливакцины «Витагерпавак» и иммуномодулятора Гиаферон в противорецидивной терапии генитального герпеса // Terra Medica. 2013. № 3. С. 12–18.
46. Dropulic L.K., Cohen J. The challenge of developing a herpes simplex virus 2 vaccine // Expert. Rev. Vaccines. 2012. Vol. 11. № 12. P. 1429–1440.

Genital Herpes: Modern Treatment Approaches (Literature Review)

I.V. Kuznetsova¹, Ye.A. Khlystova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Cosmetology

Contact person: Yelena Aleksandrovna Khlystova, dermacentr@gmail.com

Herpes is one of the most common viral infections. The treatment difficulty of herpes does not only relate to its frequent occurrence, but also to a great variety of organ-specific manifestations and clinical symptoms. The herpetic infection is a truly interdisciplinary problem that affects different branches of medicine. Despite the active creation of different therapeutic concepts, to date there is no optimal treatment regime for this infectious disease. It is clear that the development of proper herpes therapy should include the combination treatment with the use of both antiviral medications and preparations that allow us to strengthen the immune system and control clinical symptoms of the disease.

Key words: herpes infection, treatment, acyclovir, interferon, Herpferon