

¹ Отделение урогенитальной медицины, Саутгемптон, Великобритания

² Медицинский колледж Саутгемптона, Саутгемптон, Великобритания

³ Университетский колледж, кафедра вирусологии, Лондон, Великобритания

⁴ Бергенский университет, кафедра дерматовенерологии, Берген, Норвегия

⁵ Дерматологическая клиника Триемли, Цюрих, Швейцария

⁶ Центральное и северо-западное отделение траста NHS в Лондоне, Лондон, Великобритания

⁷ Медицинский центр им. Св. Эразма, дерматологическое отделение, Роттердам, Нидерланды

⁸ Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра кожных и венерических болезней, Москва, Россия

⁹ Университет Осло, кафедра венерологии, Осло, Норвегия

Европейское руководство по ведению больных генитальным герпесом (2010 г.)

Р. ПАТЕЛ¹, С. АЛДЕРСОН², А. ГЕРЕТТИ³, А. НИЛЬСЕН⁴, Э. ФОЛЕЙ¹, С. ЛАУТЕНШЛАГЕР⁵, Д. ГРИН⁶, В. ВАН ДЕР МЕЙДЕН⁷, М. ГОМБЕРГ⁸, Х. МОЙ^{9*}

Ниже мы публикуем на русском языке Европейское руководство IUSTI (The International Union against Sexually Transmitted Infections) / ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) по ведению больных генитальным герпесом, 2010. В документе описаны эпидемиология, диагностика, клиника, лечение и профилактика генитальной герпесвирусной инфекции. В Руководстве описаны особенности ведения беременных пациенток, а также иммунокомпрометированных и ВИЧ-инфицированных пациентов с генитальным герпесом.

Критерии поиска

При составлении данного Руководства был проведен анализ литературы с использованием следующих ресурсов: Medline/Pubmed, Embase, Google, библиотеки Кохран; а также всех смежных руководств, изданных до сентября 2008 г. включительно. При поиске

в базах Medline/Pubmed, Embase учитывались публикации с января 1981 г. по сентябрь 2008 г. Ключевые слова для поиска: HSV/герпес, эрозивно-язвенные поражения гениталий, HSV/герпес при беременности, HSV/герпес у новорожденных, лечение HSV/герпеса. При необходимости использовались

дополнительные ключевые слова для уточнения отдельных рекомендаций. В сентябре 2007 г. был проведен поиск с использованием сервера Google, в строку поиска вводилась фраза «руководство по HSV». Произведен анализ первых 150 документов, обнаруженных в результате поиска. Поиск в библиотеке Кохран производился в следующих разделах: База данных систематических обзоров, База кратких обзоров эффективности терапии, Централизованная база данных контролируемых клинических испытаний. Основой для настоящего Руководства послужило Руководство по ведению больных генитальным герпесом 2001 г. Кроме этого, проведен детальный анализ Руководства по ведению больных ИППП 2006 г. (CDC, США) и Национального руководства по ведению больных генитальным герпесом 2007 г. (Британская ассоциация репродуктивного здоровья и ВИЧ).

* Рецензент: профессор Х. МОЙ.

Авторы выражают благодарность: С. БАРТОНУ, Д. КИНГХОРНУ, Х. ЛОТЕРИ.

Редакторский коллектив ЮСТИ/ВОЗ (IUSTI/WHO): К. РЭДКЛИФФ (главный редактор), М. ВАН ДЕР ЛААР, М. ЖАНЬЕ, Й.С. ЙЕНСЕН, М. НЬЮМАНН, Р. ПАТЕЛ, Д. РОСС, В. ВАН ДЕР МЕЙДЕН, П. ВАН ВООРСТ ВАДЕР, Х. МОЙ.

Предполагаемая дата пересмотра Руководства: май 2013 г.

Перевод Руководства выполнен Т.А. Ивановой по редакции М.А. Гомберга.



Таблица 1. Характеристика методов обнаружения ВПГ

	МАНК (ПЦР)	Выделение вируса в культуре	Выявление антигена (ИФА)	Выявление антигена (РИФ)
Материал для исследования	Мазки	Мазки/соскобы	Мазки	Мазки/образцы ткани
Чувствительность	Наивысшая	Высокая, > 90% при исследовании свежих высыпаний	80%	Низкая
Специфичность	Высокая. Стоит учитывать возможность контаминации и кросс-контаминации	Высокая	Высокая	Высокая
Достоинства	Высокая чувствительность. Возможность одновременного выявления и типирования вируса. Быстрота. Автоматизация. Рациональное использование трудозатрат	Возможность типирования вируса, определения чувствительности к противовирусным препаратам	Низкая стоимость реагентов. Быстрота	Низкая стоимость реагентов
Недостатки	Невозможность определения чувствительности к противовирусным препаратам в рутинной практике*. Высокая стоимость при использовании некоторых наборов реагентов	Меньшая чувствительность по сравнению с ПЦР. Существенное влияние условий хранения и транспортировки на результат исследования. Трудозатратность. Высокая стоимость	Меньшая чувствительность по сравнению с ПЦР. Отсутствие возможности типирования вируса	Низкая чувствительность. Отсутствие возможности типирования вируса

* Разработаны новые методы определения резистентности к ацикловиру с использованием генотипирования. Возможно, в скором времени эти методы вытеснят фенотипическое определение устойчивости, но на сегодняшний день в клинической практике они недоступны.

МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ИФА – иммуноферментный анализ; РИФ – реакция иммунофлюоресценции.

Введение

Первичный эпизод герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса I (ВПГ-1) или II (ВПГ-2) типа, может протекать манифестно с клиническими проявлениями, локализованными в месте проникновения вируса в организм человека (на лице или гениталиях). Клинических проявлений может и не возникать – в этом случае инфицирование остается нераспознанным. Кроме того, могут обнаруживаться и системные проявления, характерные для многих вирусных инфекций. Далее вирус переходит в латентную фазу, локализуясь в периферических чувствительных нервных ганглиях. При этом вирус может вызывать развитие периодических обострений (поражений кожи и слизистой), или же заболевание остается бессимптомным, что не означает невозможность его передачи. Генитальный герпес может быть вызван как ВПГ-1

(возбудитель лабиального герпеса), так и ВПГ-2. Клинические проявления заболевания идентичны для инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2. В то же время клинические проявления конкретного эпизода у конкретного пациента могут зависеть от наличия герпеса в анамнезе (лабиального или генитального), а также первичного очага инфицирования. Обострения генитального герпеса, вызванного ВПГ-2, возникают чаще, чем при инфицировании ВПГ-1.

Риск заражения

Риск передачи вируса максимален при обострениях с поражениями слизистой и/или кожи, а также в период продормы. По этой причине пациентам следует рекомендовать половое воздержание в течение указанных периодов. Кроме того, передача вируса может происходить и в отсутствие высыпаний в результате субклинического вирусывыделения. Точных

данных об эффективности использования презервативов для профилактики передачи вируса не существует. Однако косвенные данные, полученные в ходе закончившегося неудачей исследования, касающегося вакцинации против ВПГ, показывают целесообразность использования барьерных методов контрацепции (Шв В) [1, 2].

Диагностика

Современные методы диагностики представлены в таблице 1.

Клиническая диагностика

К классическим проявлениям генитального герпеса относятся: папулезные высыпания, трансформирующиеся в везикулы, а затем в язвы; регионарный лимфаденит; при рецидивирующем генитальном герпесе высыпаниям предшествует период продормы. Несмотря на то что клинические проявления герпеса хорошо узна-

ваемы, не стоит забывать о том, что проявления могут широко варьировать у отдельных пациентов. У многих пациентов поражения в области гениталий могут быть приняты за другие генитальные дерматозы. По этой причине по возможности стоит избегать постановки диагноза исключительно на основании клинической картины, особенно при выявлении атипичных симптомов.

Лабораторная диагностика

Выявление вируса

- Выявление вируса с использованием прямых методов диагностики непосредственно в очаге рекомендовано во всех случаях обнаружения генитального герпеса. Материалом для исследования служат мазки из основания высыпаний (покрышка удаляется при помощи иглы или скальпеля). Зонд с клиническим материалом должен помещаться в специальную транспортную среду в соответствии с инструкцией производителя диагностических систем (Ib A) [3].
- У всех пациентов с первичным эпизодом генитального герпеса необходимо проводить типирование вируса, определяя ВПГ-1 и ВПГ-2, с целью выбора правильного подхода к лечению, профилактике и консультированию пациента (III B) [1].
- Исследование образцов от бессимптомных пациентов не рекомендовано, так как носительство вируса в клетках слизистой носит перемежающийся характер, поэтому подтвердить или опровергнуть носительство таким образом практически невозможно (Ib A) [1].
- Долгое время выделение вируса в культуре клеток считалось «золотым стандартом» диагностики герпетической инфекции. К преимуществам метода относятся высокая специфичность, возможность проведения типирования и определения чувствительности к противовирусным препаратам. В то же время культивирование занимает довольно длительное вре-

мя (7–10 дней для получения отрицательного результата), требует значительных трудозатрат, при этом чувствительность метода невелика [4]. Вирусная нагрузка (которая значительно отличается при первичном/повторном эпизоде; в раннем/позднем периоде заболевания) оказывает значительное влияние на чувствительность исследования. Кроме того, на результаты исследования может оказывать влияние нарушение условий хранения/транспортировки и сроков обработки материала [5, 6].

- В настоящее время выявление ДНК вируса с использованием ПЦР в реальном времени – предпочтительный метод диагностики, так как он позволяет увеличить частоту обнаружения вируса в поражениях кожи и слизистой на 11–71% по сравнению с культуральным исследованием (Ib A) [3, 7, 8]. ПЦР в реальном времени не требует жестких условий хранения и транспортировки, позволяет проводить быструю идентификацию и типирование вируса. Кроме того, риск контаминации при использовании ПЦР в реальном времени значительно ниже такового по сравнению с традиционной ПЦР.
- Выявление антигена вируса возможно при помощи прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) мазков, помещенных на предметное стекло, с использованием меченных флуоресцином моноклональных антител, а также с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Чувствительность этих методов в 10–100 раз ниже таковой для культурального исследования, в связи с чем они не рекомендованы для использования в рутинной практике (Ib A) [9–11]. Несмотря на это, ИФА может использоваться в условиях ограниченных лабораторных возможностей для пациентов с высыпаниями, так как в этом случае он позволяет производить быстрое исследование материала с удовлетворительной чувствительностью. ИФА не об-

ладает возможностью типирования вируса.

- Цитологическое исследование (по Тцанку или Папаниколау) характеризуется низкими показателями чувствительности и специфичности, в связи с чем не может быть рекомендовано для постановки диагноза (Ib A).

Серологические исследования с типированием вируса

- Исследование сыворотки крови серологическими методами не рекомендовано у бессимптомных пациентов (IV C). Серологические исследования показаны следующим группам пациентов [1, 12–17].
- ✓ Рецидивирующий генитальный герпес или герпес с атипичной клинической картиной в отсутствие обнаружения вируса прямыми методами в анамнезе (III B). Наличие антител к ВПГ-2 свидетельствует в пользу диагноза генитального герпеса, в то время как антитела к ВПГ-1 не позволяют дифференцировать генитальную и орофарингеальную инфекцию. При ведении пациентов с отрицательными результатами тестирования на IgG к ВПГ-2, но положительными на IgG к ВПГ-1 стоит учитывать тот факт, что ВПГ-1 хоть и редко, но может быть причиной рецидивирующего заболевания гениталий [1].
- ✓ При первичном эпизоде генитального герпеса для проведения дифференцирования между первичным или уже существующим инфицированием с целью консультирования и ведения пациентов (III B). Отсутствие IgG к ВПГ типа, выделенного из высыпаний у симптоматического пациента, свидетельствует в пользу первичного инфицирования [1]. Сероконверсия в таком случае выявляется при дальнейшем наблюдении.
- ✓ При обследовании половых партнеров пациентов с генитальным герпесом, когда возникают вопросы о возможности передачи инфекции. При дискордантных результатах серологических ис-



следований у половых партнеров необходимо грамотное консультирование пациентов о возможностях снижения риска передачи вируса (Ib A).

Рутинное серологическое обследование бессимптомных беременных женщин не показано, за исключением случаев генитального герпеса в анамнезе у полового партнера (IIb B) [18–20]. Необходимо консультирование серонегативных по ВПГ-1 и/или ВПГ-2 женщин о путях профилактики первичного инфицирования обоими типами вируса во время беременности.

- Необходимо объяснять носителям ВПГ-2, относящимся к группе сексуального поведения высокого риска, что у них повышается вероятность заражения ВИЧ (Ia A) [21].
- Рутинные серологические исследования на ВПГ у ВИЧ-инфицированных пациентов не рекомендованы (IV C). Несмотря на то что серопозитивность в отношении ВПГ-2 повышает риск передачи ВИЧ, а частые рецидивы генитальной герпетической инфекции усиливают репликацию ВИЧ, на сегодняшний день не существует доказательств эффективности лечения бессимптомной герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов [19, 22, 23]. По данным небольшого числа исследований, у ВИЧ-инфицированных женщин, серопозитивных в отношении ВПГ-2, повышается риск перинатальной передачи ВИЧ [24, 25]. Так как доказательная база на данный момент недостаточна, рутинное обследование на ВПГ беременных ВИЧ-инфицированных пациенток не показано (IV C) [26].
- При проведении серологических исследований необходимо использовать диагностические наборы, позволяющие выявить антигенно уникальные гликопротеины gG1 и gG2 [11, 27]. Информативность негипоспецифических серологических исследований в диагностике и лечении генитального герпеса невелика.

✓ «Золотым стандартом» диагностики является иммуноблоттинг (Western blot, WB). Чувствительность и специфичность метода составляют > 97% и > 98% соответственно. Однако этот метод требует значительных трудозатрат, что делает его коммерчески недоступным [28, 29].

✓ В настоящее время существует ряд коммерческих наборов для исследования методами ELISA (например, Focus HerpeSelect) и иммуноблоттинга (например, Kalon HSV-2), а также локально разработанных наборов реагентов, чувствительность которых превышает 95%, специфичность также достаточно высока. Стоит отметить, что специфичность таких тестов может варьировать в широких пределах в отдельных популяциях (от 40% до > 96%) [30–39]. Ложноположительные результаты (ЛПР) чаще встречаются в раннем периоде инфекции, обычно при повторных тестированиях выявляется положительный результат. ЛПР отмечали в популяциях с низкой распространенностью вируса, а также при исследованиях среди некоторых африканских народностей [40]. Кроме того, разработаны быстрые тесты, применяемые «у постели больного» (point of care), чувствительность и специфичность которых превышает 92%. Продолжают разрабатываться новые тесты [41].

✓ На положительное предсказывающее значение (ППЗ) оказывают влияние такие факторы, как распространенность ВПГ в популяции, наличие факторов риска заражения ВПГ, данные анамнеза. Эти факторы стоит принимать во внимание при назначении обследования и интерпретации данных лабораторных исследований (III B) [13, 25–34]. В настоящее время проводятся исследования по оценке информативности различных алгоритмов интерпретации результатов ИФА. Так, при использовании наборов Focus HSV-2 ИФА в гетероген-

ных популяциях или же в популяциях с низким риском за положительный результат следует принимать значения $\geq 3,5$, а не $> 1,1$ (IIa B). При этом не стоит забывать о том, что такой подход понижает чувствительность метода как при ранней, так и при длительно существующей инфекции [29, 30, 33]. Это означает, что для образцов, результаты по которым находятся в интервале от 1,1 до 3,5, следует проводить повторное тестирование с использованием альтернативной методики, например, Biokit HSV-2 или Kalon ИФА (IIa B). При использовании набора Kalon необходимо устанавливать нижнюю границу отсечения на уровне 1,5, что повышает специфичность исследования (IIa B). В сравнительных исследованиях показано, что ДЧ и ДС Kalon сопоставима или даже превышает таковую для Focus HSV-2 ИФА [32, 34]. Совпадение результатов при использовании этих двух тестов составляет 99% (при выборе границы отсечения в 3,5 для Focus) [33].

✓ До обнаружения типоспецифичных IgG к ВПГ от появления симптомов заболевания проходит от 2 недель до 3 месяцев, поэтому IgG часто не обнаруживаются на ранних стадиях инфекции [25]. По клиническим показаниям следует проводить повторный забор образцов для тестирования, чтобы продемонстрировать сероконверсию (IIa B). Определение IgM к ВПГ позволяет установить наличие инфекции на ранней стадии до появления IgG в достаточном для определения количестве (IIb B) [42]. Однако в рутинной практике определение IgM практически не используется ввиду его низкой доступности. Кроме того, IgM могут определяться при реактивации инфекции или не определяться при первичном эпизоде инфекции; определение типоспецифичных IgM невозможно. В связи с этими ограничениями не рекомендуется

использование данного исследования в рутинной практике.

Лечение

Первичный эпизод генитального герпеса

Показания к назначению лечения

Течение и ведение первичных эпизодов генитального герпеса часто определяют последующее течение инфекции. В отсутствие лечения у многих пациентов могут развиваться местные или генерализованные осложнения. Именно при первичном эпизоде терапия оказывается особенно эффективной. В связи с этим следует назначать лечение герпеса противовирусными препаратами уже на первом приеме, не дожидаясь лабораторного подтверждения.

Противовирусные препараты

Пациентам, обратившимся за помощью в течение 5 дней от начала клинических проявлений (или позднее, но при наличии свежих элементов высыпаний), необходимо назначать противовирусную терапию. Ацикловир, валацикловир и фамцикловир эффективны как для элиминации клинических проявлений, так и для уменьшения продолжительности рецидива (Ib A) [43, 44]. При этом ни один из препаратов не предупреждает дальнейшее развитие инфекционного процесса.

Кроме того, что местные препараты менее эффективны, чем системные, была показана взаимосвязь между местным применением ацикловира и формированием устойчивости к данному препарату [45]. Это означает, что применение местных препаратов не рекомендовано для лечения генитального герпеса (IV C).

Парентерально препараты вводятся только в случае невозможности проглатывания препарата, при рвоте.

Рекомендованные схемы лечения (продолжительность лечения 5 дней): ацикловир 200 мг 5 раз в сутки, или ацикловир 400 мг 3 раза в сутки, или фамцикловир

250 мг 3 раза в сутки, или валацикловир 500 мг 2 раза в сутки.

Выбор конкретного препарата должен осуществляться с учетом стоимости и вероятной приверженности пациента лечению. У некоторых пациентов продолжительность рецидива составляет более 5 дней. При продолжительных обострениях с сохраняющимися общими проявлениями, появлением новых высыпаний и развитием осложнений следует продлить курс лечения.

Симптоматическая терапия

При лечении генитального герпеса рекомендуется промывать эрозированные участки физиологическим раствором; применять обезболивающие средства. При использовании местных анестетиков стоит учитывать возможность сенсibilизации. Так, лигнокаин редко приводит к сенсibilизации, в связи с чем может применяться в лечении генитального герпеса в виде геля или мази [46].

Бензокаин, напротив, обладает большим потенциалом к сенсibilизации, в связи с чем использоваться не должен (IV C).

Консультирование

Необходимо объяснить пациенту существование высокого риска передачи вируса (включая периоды субклинического вирусывыделения) даже при использовании презервативов и применении противовирусных препаратов.

Совет по поводу сообщения половому партнеру о наличии инфекции должен носить практический характер и соответствовать конкретной ситуации, имеющейся у пациента. Следует подчеркнуть незначительность воздействия на здоровье и высокую распространенность вируса в популяции. Очень важна ясная информация по поводу беременности, причем как для женщин, так и для мужчин. Как правило, впервые услышанный диагноз вызывает стрессовую реакцию, которая продолжается во время обострений, но может быть уменьшена при использова-

нии противовирусных препаратов (Ib A) [47, 48, 49].

Для получения искомого результата многим пациентам достаточно 1–2 посещений, но реакцию пациентов трудно оценить заранее, поэтому необходимо тщательное наблюдение с использованием более интенсивных способов убеждения при отсутствии эффекта в течение 3–6 месяцев.

Лечение осложнений

При развитии задержки мочи, менингизма, генерализации проявлений заболевания, а также неблагоприятных социальных условиях необходима госпитализация пациента. При проведении катетеризации мочевого пузыря (по необходимости) стоит рассмотреть возможность надлобкового доступа (если это облегчит контроль за состоянием конкретного пациента).

Суперинфекция высыпаний наблюдается редко, но может произойти на второй неделе заболевания. Характеризуется обострением местных симптомов. В качестве этиологического агента наиболее часто выступают грибы рода *Candida*, а в этих случаях диагностика и лечение не представляют трудностей.

Особые случаи. Первичный эпизод генитального герпеса у ВИЧ-инфицированных пациентов

Контролируемых исследований по тактике лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с первичным эпизодом генитального герпеса на данный момент не проведено. Некоторые врачи предлагают 10-дневный курс лечения любым противовирусным препаратом (из описанных выше) в дозе, в два раза превышающей стандартную (IV C).

Информация для пациентов

При беседе с пациентом необходимо разъяснить следующие аспекты герпесвирусной инфекции:

- возможные варианты течения инфекции, включая бессимптомное вирусывыделение;



- варианты терапии;
- риск передачи половому партнеру, а также профилактические меры, снижающие этот риск;
- риск интранатальной передачи вируса – пациентка должна информировать акушера о наличии у нее герпесвирусной инфекции;
- необходимость обследования половых партнеров и, по возможности, установления источника инфекции.

Наблюдение пациентов

Наблюдение стоит проводить до элиминации симптомов генитального герпеса. Дальнейшее наблюдение требуется при подозрении на другие причины язвенных поражений гениталий, которые могут протекать в виде коинфекции.

При повторных эпизодах генитального герпеса наблюдение может потребоваться в случае нетипичной клинической картины и/или тяжелого течения обострения.

Рецидивирующий генитальный герпес

Показания к назначению терапии

Обострения генитального герпеса проходят самостоятельно и сопровождаются минимальной симптоматикой. В связи с этим решение о том, как поступать при очередных обострениях, следует принимать совместно с пациентом. Возможные варианты лечения: поддерживающая терапия, эпизодическая противовирусная терапия, супрессивная противовирусная терапия. Для каждого пациента подход должен подбираться индивидуально, и, кроме того, тактика терапии может изменяться со временем при изменении частоты обострений, тяжести клинической картины или социального статуса пациента. Для большинства пациентов подходит поддерживающая терапия, включающая в себя промывание физиологическим раствором и/или обработку вазелиновым маслом.

Эпизодическая противовирусная терапия

Прием ацикловира, валацикловира или фамцикловира внутрь эффективно снижает тяжесть и продолжительность обострений генитального герпеса. В среднем продолжительность обострения уменьшается на 1–2 дня при приеме любого препарата (Ib A) [50–52]. Прямые сравнительные исследования не обнаружили преимуществ одного препарата перед другими, а также 5-дневных курсов терапии перед ультракороткими схемами лечения. Пролекарства позволяют упростить дозирование и применяются 2 раза в сутки. Лечение, начатое пациентом самостоятельно в течение первых 24 часов обострения, наиболее вероятно будет успешным. Практически треть обострений принимает abortивное течение при раннем начале лечения [53]. С целью обеспечения наиболее адекватного лечения следует предложить пациентам всегда иметь при себе противовирусные препараты в небольшом количестве. Рекомендуются схемы лечения (курс лечения 5 дней):

- ацикловир 200 мг внутрь 5 раз в сутки или
- ацикловир 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 3–5 дней или
- валацикловир 500 мг внутрь 2 раза в сутки или
- фамцикловир 125 мг внутрь 2 раза в сутки.

Короткие схемы лечения:

- ацикловир 800 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 2 дней или
- фамцикловир 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 1 дня [55] или
- валацикловир 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней (Ib A) [54, 56–59].

Супрессивная терапия

Значительная часть исследований, посвященных изучению супрессивной терапии герпеса, была проведена на пациентах с частотой обострений 6 и более в год. Кроме того, в последнее время были проведены исследования с участием пациентов с более мягким течением инфекции, в том

числе пациентов с исключительно серологическими признаками инфекционного процесса. Исследования показали, что состояние пациентов всех групп улучшалось при снижении количества обострений в течение года. При решении вопроса о назначении супрессивной терапии ключевым параметром является минимальная частота обострений, при которой такая лечебная тактика оправдана. Частота рецидивов, при которой имеет смысл начинать супрессивную терапию, – понятие субъективное. Следует соблюдать баланс между частотой рецидивов и влиянием заболевания на качество жизни конкретного пациента и соотносить это с дороговизной и неудобствами, сопутствующими терапии.

Снижения частоты рецидивов следует ожидать у всех пациентов, принимающих супрессивную противовирусную терапию. Однако не стоит забывать, что редкие клинически выраженные рецидивы все же будут возникать у большинства пациентов.

На сегодняшний день в наибольшей степени изучено супрессивное действие ацикловира (Ib A) [60]. Данные, касающиеся безопасности пациента и формирования устойчивости в процессе лечения, получены из наблюдений в процессе постоянного приема на протяжении более 18 лет. У ряда пациентов время от времени стоит оценивать целесообразность дальнейшего приема супрессивной терапии, так как изменившиеся условия жизни могут существенно влиять на течение инфекционного процесса. При этом важно учитывать, что многие пациенты не отмечали снижения частоты и/или тяжести обострений после прекращения приема супрессивной терапии (даже при длительном предшествующем курсе приема препарата).

Рекомендуемые схемы лечения

Оптимальным супрессивным режимом терапии считается прием 800 мг ацикловира ежедневно. К настоящему моменту опубли-

ковано только одно исследование, посвященное подбору оптимальной дозировки ацикловира для супрессивной терапии, демонстрирующее, что прием 200 мг внутрь 4 раза в сутки достоверно эффективнее, чем прием 400 мг внутрь 2 раза в сутки ($p < 0,02$) (Ib B) [61]. При выборе варианта терапии стоит оценивать вероятность приверженности пациента ежедневной 4-кратной схеме приема препарата.

Эффективность приема 250 мг валацикловира 2 раза в сутки равна таковой для ацикловира 400 мг 2 раза в сутки. Однократный ежедневный прием ацикловира не подавляет развитие рецидивов. Что касается валацикловира, окончательного решения о возможности применения однократного режима дозировки еще не сформировано. Для пациентов с частотой рецидивов 10 и менее в год прием 500 мг валацикловира внутрь ежедневно окажется эффективным, однако для пациентов с частотой рецидивов более 10 в год для достижения адекватного эффекта следует отдать предпочтение приему 250 мг 2 раза в сутки или 1 г один раз в сутки [62].

При сравнении эффективности приема валацикловира (500 мг 1 раз в сутки) и фамцикловира (250 мг 2 раза в сутки) не было показано преимуществ какой-либо из предложенных схем терапии (IV C) [8]. В случае недостаточного клинического ответа на проводимую супрессивную терапию доза как валацикловира, так и фамцикловира может быть удвоена (IV C). Стандартные схемы терапии не требуют динамического исследования крови пациента. При приеме валацикловира редко могут наблюдаться такие нежелательные явления, как слабая головная боль или тошнота.

В ходе супрессивной терапии следует оценивать необходимость дальнейшего приема препаратов не менее чем 1 раз в год. По желанию пациента возможно прекращение приема препаратов, что позволит заново оценить частоту

рецидивов и, возможно, пересмотреть тактику лечения.

У небольшого числа пациентов наблюдается снижение частоты рецидивов после отмены препаратов по сравнению с частотой рецидивов до назначения супрессивной терапии. Следует проводить наблюдение в течение как минимум двух последовательных обострений, что позволит оценить не только частоту, но и тяжесть рецидивов. Возобновление терапии после перерыва оправданно и безопасно у всех пациентов, тяжесть заболевания которых требует этого (IV C).

У ряда пациентов возможно использование коротких курсов супрессивной терапии (например, на время отпуска, экзаменов и т.д.). Стоит учитывать, что супрессивный эффект наблюдается не ранее чем через 5 дней от начала приема препаратов.

Бессимптомное вирусовыделение и возможность передачи вируса при проведении супрессивной терапии

Субклиническое вирусовыделение наблюдается у большинства инфицированных ВПГ-1 или ВПГ-2. Наиболее часто вирусовыделение наблюдается у пациентов, инфицированных ВПГ-2 менее года назад, а также у пациентов с частыми обострениями. Ацикловир, валацикловир и фамцикловир эффективно подавляют как симптоматическое, так и бессимптомное вирусовыделение.

Частичное уменьшение вирусовыделения необязательно приводит к снижению вероятности и частоты передачи вируса. В то же время супрессивная терапия валацикловиrom в дозе 500 мг ежедневно (при частоте рецидивов 10 и менее в год) снижала частоту передачи ВПГ в дискордантных парах на 50% (Ib A) [16]. Таким образом, валацикловир может применяться для профилактики передачи ВПГ в сочетании с использованием барьерных методов контрацепции и воздержанием от случайных половых контактов.

Особые ситуации

Лечение ВПГ у иммунокомпрометированных и ВИЧ-инфицированных пациентов
Лечение первичного эпизода генитального герпеса

К настоящему моменту данных о лечении первичного эпизода генитального герпеса у ВИЧ-инфицированных пациентов не получено.

У большинства ВИЧ-инфицированных пациентов имеются серологические доказательства наличия ВПГ-1 и ВПГ-2, что делает практически невозможным проведение исследований по первичному инфицированию. Отдельные клинические наблюдения показывают, что первичный эпизод генитального герпеса у ВИЧ-инфицированных пациентов может иметь более длительное и/или нетипичное течение. При недостаточности местного иммунного ответа возможно появление тяжелых системных проявлений заболевания и/или хронических высыпаний на коже и слизистых. В отсутствие контролируемых исследований считается, что у иммунокомпрометированных пациентов может требоваться многократное увеличение дозы препарата. Такие меры не всегда требуются для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, в частности, при нормальном количестве CD⁴-лимфоцитов.

У пациентов с активной ВИЧ-инфекцией лечение следует начинать с удвоенной дозы препарата. При появлении новых высыпаний в течение 3–5 дней от начала терапии доза может быть увеличена. При фульминантном течении инфекции возможно применение внутривенных режимов дозировки. Рекомендуемые начальные схемы лечения:

- ацикловир 200–400 мг внутрь 5 раз в сутки или 400–800 мг внутрь 3 раза в сутки (IV C);
- валацикловир 500 мг – 1 г внутрь 2 раза в сутки (IV C);
- фамцикловир 250–500 мг внутрь 3 раза в сутки (IV C).

Продолжительность лечения составляет 5–10 дней. Предпочтительно продление курса лечения



до полной реэпителизации высыпаний, что часто требует более 10 дней, в отличие от ВИЧ-негативных пациентов.

Лечение рецидивирующей инфекции

Проведен ряд исследований по использованию противовирусной терапии у иммунокомпрометированных пациентов.

Продолжительность лечения

Для большинства пациентов целесообразно назначение 5-дневного курса лечения. Однако у 13–17% пациентов с активной ВИЧ-инфекцией наблюдается появление новых высыпаний и на 7-й день лечения [63]. Назначение более коротких курсов лечения оправданно пациентам с количеством CD⁴-лимфоцитов не менее 500 (данные получены из одного исследования с использованием фамцикловира) (Ib B) [54].

Режимы дозировки противовирусных препаратов

Стандартные режимы дозировки эффективны у пациентов без признаков иммунодефицита (Ib A). У пациентов с иммуносупрессией требуется удвоение дозы препарата и продление курса лечения (Ib B). Исследований по применению ультракоротких схем у иммунокомпрометированных пациентов проведено не было, поэтому применять такие схемы следует с осторожностью.

Супрессивная терапия

Супрессивная терапия ВПГ достаточно эффективна и хорошо переносится пациентами. Проведены испытания с использованием трех противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир). Стандартные режимы дозировки ацикловира показали свою эффективность у иммунокомпрометированных пациентов. Эффективность валацикловира повышается при приеме 500 мг 2 раза в сутки по сравнению с 1 г 1 раз в сутки [64]. Оценка эффективности однократного приема 500 мг валацикловира не прово-

дилась. Данные изучения эффективности высоких доз фамцикловира доступны только за очень короткий период [65].

Накоплено достаточное количество данных по безопасности применения противовирусных препаратов у иммунокомпрометированных пациентов. В двух ранних исследованиях (до начала применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ)) оценивалось применение высоких доз ацикловира (400 мг 4 раза в сутки), в недавнем исследовании – применение стандартных доз ацикловира [63, 66, 67]. Проведен ряд исследований по эффективности валацикловира для предупреждения обострений генитального герпеса [63]. Применение высоких доз валацикловира (2 г 4 раза в сутки) оценивалось на ВИЧ-инфицированных пациентах, а также пациентах после пересадки костного мозга. В последнее время были проведены исследования по эффективности супрессивной терапии ацикловиром и валацикловиром, а также влиянию этих препаратов на передачу ВИЧ. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что применение стандартных доз ацикловира, а также валацикловира 1 г 1 раз в сутки или 500 мг 2 раза в сутки приводит к развитию минимального числа нежелательных явлений, кроме того, токсичность препарата не превышает таковую для ВИЧ-негативных пациентов. Применение высоких доз валацикловира (8 г в сутки) может приводить к развитию микроангиопатического гемолитико-уремического синдрома [68].

Режимы дозировки

Наилучшая доказательная база в плане достижения супрессии существует для валацикловира в дозе 500 мг 2 раза в сутки и ацикловира в дозе 400 мг 2 раза в сутки, которые эффективно подавляют репликацию вируса (Ib A). При отсутствии эффекта таких схем терапии следует, в первую очередь, удвоить дозу применяемого препарата; при

отсутствии эффекта следует назначить фамцикловир 500 мг 2 раза в сутки (Ia B).

Лечение генитального герпеса при упорном течении у иммунокомпрометированных пациентов

У иммунокомпрометированных пациентов случаи устойчивости к терапии встречаются редко, в то время как у пациентов с тяжелым иммунодефицитом, включая поздние стадии ВИЧ-инфекции, и пациентов с воспалительным синдромом восстановления иммунитета (ВСВИ, IRIS), возникающего после проведения ВААРТ, клинически выраженные случаи генитального герпеса, не поддающиеся лечению, могут оказаться серьезной проблемой. Алгоритм лечения таких пациентов представлен на рисунке 1.

Влияние супрессивной терапии на прогрессирование ВИЧ-инфекции

Проведение супрессивной терапии ацикловиром и валацикловиром понижает уровень виремии ВИЧ. Механизм такого действия до конца не изучен [69]. Применение этих препаратов вносит существенный вклад в течение ВИЧ-инфекции, особенно у пациентов, не принимающих ВААРТ. В проведенном масштабном РКИ показано, что у пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции (не принимающих ВААРТ; CD⁴ > 250) применение супрессивных доз ацикловира (400 мг 2 раза в сутки) помогает сохранить достаточный уровень CD⁴-лимфоцитов, в результате чего через 2 года приема ацикловира количество пациентов, нуждающихся в ВААРТ, снизилось на 16% по сравнению с контрольной группой [70].

Лечение половых партнеров

Не существует доказательной базы для обоснования рекомендаций по оповещению половых партнеров. В отдельных случаях возможно приглашение партнеров на прием для проведения совместного консультирования. Оповещение партнеров при бере-

менности обсуждается в дальнейших разделах руководства. При консультировании пациентов следует делать акцент на следующих пунктах:

- использование барьерных методов контрацепции необходимо даже в случае применения супрессивной терапии [16];
- бессимптомное вирусовыделение играет существенную роль в передаче ВПГ;
- оповещение партнеров с последующим проведением серологических исследований помогает выявить как неинфицированных, так и бессимптомных пациентов;
- правильное консультирование приводит к самостоятельному распознаванию рецидивов генитального герпеса у 50% бессимптомных серопозитивных пациенток. Выявление у таких пациенток клинически выраженных рецидивов приводит

- к снижению риска передачи ВПГ;
- риск передачи ВПГ снижается как при использовании барьерных методов контрацепции, так и при проведении супрессивной терапии.

Лечение беременных женщин с первичным эпизодом генитального герпеса

Инфицирование в первом и втором триместре беременности

- Лечение должно проводиться в соответствии с клинической картиной заболевания. Могут применяться как пероральные, так и парентеральные схемы терапии.
- В отсутствие угрозы преждевременных родов рекомендована наблюдательная тактика дальнейшего ведения беременности; планирование родов через естественные родовые пути (IV С).
- Назначение супрессивной те-

рапии (ацикловир 400 мг 3 раза в сутки) с 36-й недели беременности снижает риск развития рецидива к моменту начала родовой деятельности и, соответственно, частоту родов путем операции кесарева сечения (Ib B) [71–76].

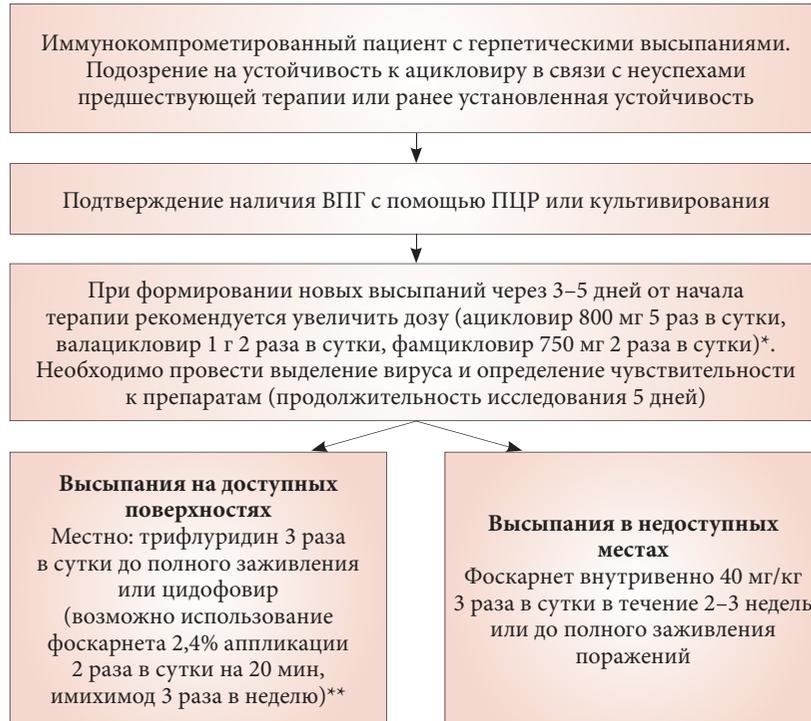
Инфицирование в третьем триместре беременности (IV С)

- Для всех беременных данной группы предпочтительно родоразрешение путем операции кесарева сечения, в особенности при развитии симптомов заболевания за 6 и менее недель до родов. Это связано с высоким риском вирусовыделения у таких пациенток (Ib B).
- Назначение супрессивной терапии (ацикловир 400 мг 3 раза в сутки) с 36-й недели беременности снижает риск развития рецидива к моменту начала родовой деятельности.
- Если существует необходимость ведения родов через естественные родовые пути, следует по возможности избегать длительного безводного промежутка, а также использования инвазивных процедур. Возможно использование ацикловира внутривенно как для роженицы, так и для новорожденного. Такая тактика должна согласовываться с неонатологами [77].

Лечение рецидивирующего генитального герпеса у беременных (III B)

Следует проинформировать пациентку, что вероятность инфицирования плода или новорожденного при рецидивирующем генитальном герпесе невысока.

- Для обострений генитального герпеса в третьем триместре беременности характерна небольшая продолжительность; роды через естественные родовые пути возможны в отсутствие высыпаний к моменту родов.
- Многие пациентки предпочитают родоразрешение путем операции кесарева сечения при наличии высыпаний к моменту начала родовой деятельности.



* Все штаммы ВПГ, устойчивые к ацикловиру, устойчивы и к валацикловиру.

** Эти препараты коммерчески недоступны во многих регионах, а потому должны готовиться в медицинском учреждении.

Рис. 1. Алгоритм лечения генитального герпеса у иммунокомпрометированных пациентов



В таких случаях возможно назначение ацикловира 400 мг 3 раза в сутки с 36-й недели беременности с целью снижения вероятности развития рецидива к моменту начала родовой деятельности и, соответственно, частоты родов путем операции кесарева сечения (Ia A) [78].

- Если к моменту родов на гениталиях нет высыпаний, проведение родоразрешения путем операции кесарева сечения с целью профилактики неонатального герпеса не показано.
- Не показано проведение серии культуральных исследований или ПЦР на поздних сроках беременности с целью предсказать возможность вирусывыделения к моменту родов [79].
- Не доказана целесообразность проведения культуральных исследований или ПЦР в родах с целью выявления бессимптомного вирусывыделения у женщин.

Лечение рецидивирующего генитального герпеса на ранних сроках беременности

Несмотря на то что данных о безопасности ацикловира у беременных недостаточно, применение препарата в случаях вероятного инфицирования имеет достаточное количество сторонников. В случае рецидивирующего герпеса такой подход неприменим. На ранних сроках следует избегать как длительного, так и эпизодического назначения противовирусных препаратов. В ряде случаев (тяжелое и/или осложненное течение генитального герпеса) невозможно избежать назначения противовирусных препаратов. В таких ситуациях необходим индивидуальный подбор схемы терапии и тщательное наблюдение. Рекомендуется применение минимальной эффективной дозы ацикловира; и следует избегать использования более новых противовирусных препаратов.

Лечение рецидивирующего генитального герпеса у ВИЧ-инфицированных пациенток (IV C)

Существует независимая от других факторов некоторая доказа-

тельная база, свидетельствующая, что риск передачи ВИЧ выше от ВИЧ-инфицированных пациенток с эрозивно-язвенными проявлениями генитального герпеса во время беременности [26, 80]. Однако такие наблюдения подтверждаются не всеми авторами [26].

- Необходимо назначение супрессивной терапии ВИЧ-инфицированным женщинам с эпизодами генитального герпеса в анамнезе (ацикловир 400 мг 3 раза в сутки с 32-й недели гестации). Такая тактика снижает вероятность передачи ВИЧ-1, в особенности при планировании физиологических родов. Раннее начало супрессивной терапии возможно при высокой вероятности развития преждевременных родов (IV C).
- Пока нет достаточных оснований для того, чтобы рекомендовать ежедневную супрессивную терапию пациенткам, имеющим антитела к ВИЧ-1 и серопозитивных по ВПГ-1 или -2, но не имеющих генитального герпеса в анамнезе [81].

Лечение пациенток при наличии высыпаний к моменту начала родовой деятельности

- При наличии рецидива генитального герпеса к моменту начала родовой деятельности возможно проведение родоразрешения путем операции кесарева сечения. При выборе способа родоразрешения стоит учитывать невысокий риск неонатального герпеса при вагинальных родах в таких случаях, а также риск проведения оперативного вмешательства у роженицы. Данные, полученные в Нидерландах, показывают, что консервативный подход, при котором роды велись через естественные родовые пути при наличии высыпаний в аногенитальной области, не приводит к росту заболеваемости неонатальным герпесом (III B) [82]. Такой подход может применяться только в случае поддержки со стороны акушеров и неонатологов, а также если он не противоречит

местным стандартам оказания медицинской помощи.

- Проведение культуральных исследований или ПЦР не обеспечивает повышения информативности для диагностики как клинически выраженных рецидивов, так и бессимптомного вирусывыделения.

Внимание! Ни один из противовирусных препаратов не рекомендован к использованию во время беременности. В то же время при использовании ацикловира не было зарегистрировано значительных нежелательных явлений в отношении течения беременности или состояния плода/новорожденного, за исключением транзиторной нейтропении [82, 83]. Данные по безопасности применения ацикловира можно экстраполировать на поздних сроках беременности и на валацикловир, который является его валиновым эфиром, но опыт применения валацикловира значительно меньше [84]. Фамцикловир не должен применяться при беременности.

Профилактика инфицирования (IV C)

Риск инфицирования беременных варьирует в широких пределах в зависимости от географического положения. В связи с этим системой надзора должна быть выработана стратегия профилактики для каждого региона. Любая стратегия профилактических мероприятий должна быть направлена на обоих родителей.

- При первом обращении по беременности необходимо выяснить, были ли эпизоды генитального герпеса в анамнезе у пациентки или ее полового партнера.
- Пациенткам, не имевшим эпизодов генитального герпеса в анамнезе, но половые партнеры которых страдают рецидивирующим генитальным герпесом, следует рекомендовать план профилактических мероприятий. К таким мероприятиям относятся использование барьерных методов контрацепции, половое воздержание во время

обострений, а также в последние 6 недель беременности.

- Было показано, что ежедневное супрессивное лечение значительно снижает риск передачи ВПГ серонегативному партнеру. Однако эффективность супрессивной терапии партнера-мужчины как метода профилактики инфицирования беременной женщины не оценивали, поэтому в настоящее время применять такую тактику нужно с осторожностью.
- Необходимо предупредить пациентку о возможности инфицирования ВПГ-1 при урогенитальных контактах. Особое внимание этому стоит уделять в третьем триместре беременности.
- Выявление восприимчивых к инфицированию женщин с использованием типоспецифичных серологических тестов экономически необоснованно, поэтому не может быть рекомендовано к проведению в странах Европы.
- Все пациентки, вне зависимости от наличия герпетической

инфекции в анамнезе, должны быть осмотрены в начале родовой деятельности с целью выявления герпетических высыпаний.

- При наличии герпетических высыпаний на лице или герпетических панарициев (у матери, сотрудников медицинского учреждения, родственников/друзей) следует избегать контакта пораженного участка кожи с новорожденным.

Лечение новорожденных

Дети, рожденные от матерей с первичным эпизодом генитального герпеса в момент родов

- Следует проинформировать неонатологов о наличии инфекции у матери.
- С целью раннего выявления инфицирования следует проводить ПЦР-исследование мочи, фекалий, мазков из ротоглотки, с конъюнктивы и кожи новорожденного.
- Возможно начало внутривенного введения ацикловира до полу-

чения результатов ПЦР-исследования.

- Если противовирусная терапия не проводится, необходимо тщательное наблюдение за новорожденным с целью выявления признаков инфицирования (вялость, лихорадка, отказ от кормления, высыпания).

Дети, рожденные от матерей с рецидивом генитального герпеса в момент родов

Несмотря на то что у многих клиницистов есть ощущение, что отбор образцов для проведения культурального исследования после родов может способствовать раннему выявлению инфекции, доказательной базы для оправдания такой практики не существует. В то же время медицинским работникам и родителям следует рекомендовать при дифференциальной диагностике принимать во внимание возможность ВПГ-инфекции, если у ребенка, особенно в первые 2 недели жизни, появляются любые признаки инфекции или очаги на коже, слизистых или конъюнктиве. 

Литература
→ С. 63

Приложение 1

Уровни доказательности и степени рекомендаций

Уровни доказательности

- Ia** Доказательства получены в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных контролируемых испытаний.
- Ib** Доказательства получены в результате не менее одного рандомизированного контролируемого испытания.
- IIa** Доказательства получены в результате не менее одного хорошо спланированного нерандомизированного испытания.
- IIb** Доказательства получены в результате не менее одного хорошо спланированного научного исследования другого типа.
- III** Доказательства получены в результате хорошо спланированных не экспериментальных (описательных) исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования, исследования по типу «случай – контроль».
- IV** Доказательства получены из отчетов экспертных комиссий; мнения и/или опыта клинической практики признанных специалистов.

Степени рекомендаций

A (уровни доказательности Ia, Ib)

Требует наличия не менее одного рандомизированного контролируемого испытания среди достаточного количества грамотных исследований, результаты которых подтверждают друг друга в отношении данной рекомендации.

B (уровни доказательности IIa, IIb, III)

Требует наличия хорошо спланированных клинических исследований в отсутствие рандомизированных клинических испытаний в отношении данной рекомендации.

C (уровень доказательности IV)

Требует наличия отчетов экспертных комиссий; мнения и/или опыта клинической практики признанных специалистов. Указывает на отсутствие исследований должного качества в отношении данной рекомендации.