

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ СОЧЕТАНИЕМ ВИРУСОВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ТИПА 1 ИЛИ 2 И ВИРУСА ЭПШТЕЙНА – БАРР ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Н.М. ГЕРАСИМОВА

ГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию России, Екатеринбург

И.В. КУНГУРОВ

ГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию России, Екатеринбург

Е.А. ЧИГВИНЦЕВА

ГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию России, Екатеринбург

Генитальный герпес – наиболее распространенное заболевание половых органов вирусной природы. Доказано, что среди инфицированных вирусом простого герпеса (ВПГ) доля лиц с диагностированным симптоматическим генитальным герпесом составляет 20–40%, а у остальных носителей вируса отмечается нераспознанный симптоматический, бессимптомный и субклинический герпес [9, 11, 15]. В таких случаях неоспоримо значение лабораторного подтверждения герпесвирусной этиологии заболевания при дифференциальной диагностике, так как клиническая симптоматика не всегда патогномична и специфична [2, 15].

Герпетическая болезнь характеризуется клиническим полиморфизмом, ее проявления варьируют от ограниченных поражений кожи и слизистых оболочек до генерализованных форм [6]. В литературе помимо классической (типичной) картины генитального герпеса описаны и abortивно протекающие формы – эритематозная и папулезная, при которых отсутствуют везикулезные элементы [1]. Также выделяют атипичную форму генитального герпеса, при которой очаг поражения может быть представлен глубокими рецидивирующими трещинами на слизистой оболочке вульвы и тканях малых и больших половых губ, на слизистой оболочке и коже полового члена. К атипичным проявлениям генитального герпеса относят и эрозивно-язвенную форму поражений [5, 7].

Клинические проявления генитального герпеса могут изменяться при иммунодефицитных состояниях, при сочетанном вирус-вирусном инфицировании [4, 8, 10], при бактериально-вирусном поражении [3]. В таких случаях искажается клиническая картина, что может пролонгировать постановку диагноза и препятствовать своевременному назначению противовирусных препаратов.

В литературе имеются отдельные сообщения, указывающие на возможность инфицирования слизистой оболочки урогенитального тракта γ-лимфотропным герпесвирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) с появлением на половых органах эрозивно-язвенных элементов, клиническое течение которых сходно с таковым при генитальном герпесе [12–14]. Однако до сих пор нет единого мнения о причинной взаимосвязи различных типов герпесвирусов с формой

клинического течения генитального герпеса. Нет определенности и в отношении диагностической ценности различных методов лабораторной диагностики заболевания. Остаются неясными рекомендации по лечению и профилактике рецидивов.

Целью настоящей работы явились изучение частоты обнаружения ВЭБ при генитальном герпесе, выявление клинико-лабораторных особенностей течения заболевания при моно- и сочетанном инфицировании, а также разработка рекомендаций по диагностике и лечению в зависимости от клинического течения и типа возбудителя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 122 больных с генитальной герпесвирусной инфекцией, находящихся на амбулаторном или стационарном лечении в государственном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию за период с 2001 по 2004 г.

При обследовании больных применяли клинико-anamnestический, молекулярно-биологический, иммуноферментный и иммунофлюоресцентный методы.

В клиническую группу больных с установленным диагнозом рецидивирующего генитального герпеса (наличие пузырьковых и / или эрозивных высыпаний в области гениталий при лабораторном подтверждении этиологии заболевания путем идентификации ДНК или антигена вирусов герпеса в содержимом пузырьков, эрозий) включено 72 человека (54 женщины и 18 мужчин) с давностью заболевания от 1 года до 10 лет.

Типичные проявления генитального герпеса наблюдались у 53 больных, атипичная клиническая картина отмечалась у 19 пациентов. Группа сравнения состояла из 50 человек (36 женщин и 14 мужчин) с субклинической формой генитального герпеса, которая характеризовалась отсутствием в анамнезе пузырьковых и / или эрозивных высыпаний на гениталиях, наличием жалоб на ощущения в виде жжения, зуда в области половых органов, резей при мочеиспускании, объективных признаков воспаления в мочеполовых органах, наличие вирусной ДНК и антигена ВПГ в эпителиальных клетках мочепо-

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА У ПАЦИЕНТОВ С МОНОИНФЕКЦИЕЙ (ВЭБ ИЛИ ВПГ) И СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ВПГ + ВЭБ)

Критерии оценки	Пациенты, инфицированные						p ¹	p ²
	ВЭБ (n = 18)		ВПГ-1 или ВПГ-2 (n = 30)		ВПГ + ВЭБ (n = 24)			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Длительность текущих рецидивов более 10 дней	14	77,7	15	50,0	20	83,3	0,05	0,01
Частота рецидивов свыше 6 раз в год	2	11,1	13	43,3	18	75,0	0,03	0,03
Наличие клинико-anamnestических признаков инфекции	13	72,2	10	33,3	14	58,3	0,02	0,05
Неэффективность стандартной терапии при предшествующих рецидивах	12	66,6	8	26,6	15	62,5	0,03	0,04

¹p – статистическая значимость различий между данными при моноинфицировании ВЭБ, ВПГ-1, ВПГ-2;

²p – статистическая значимость различий между данными при моноинфицировании ВПГ-1 или ВПГ-2 и сочетанном инфицировании ВЭБ и ВПГ.

ловых органов (лабораторно подтвержденных), а также рецидивирующего генитального герпеса у полового партнера.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых человека (27 женщин и 3 мужчин) из контингента лиц, подлежащих обязательным периодическим медицинским осмотрам.

Методы клинических исследований включали сбор анамнеза, осмотр больного, установление диагноза генитального герпеса на основании клинических проявлений, жалоб и положительных результатов вирусологического, бактериологического и серологического исследований с целью дифференцирования от других инфекций, передающихся половым путем.

При клиническом анализе полученного материала учитывались следующие анамнестические данные: продолжительность рецидивов в днях; частота рецидивов за год; эффективность / неэффективность ранее проводимой терапии. Принимались во внимание и другие признаки, свидетельствующие об активности вирусной инфекции: температурная реакция, наличие хронических воспалительных очагов в рото- и носоглотке, симптомы астении. Мы рассматривали их как проявления герпетической инфекции. Перечисленные показатели использовались в качестве критериев оценки течения рецидивирующего генитального герпеса, обусловленного различными этиологическими агентами.

Лабораторные исследования включали обнаружение ДНК или антигена ВПГ типов 1 и 2 (ВПГ-1, ВПГ-2), цитомегаловируса (ЦМВ) и ВЭБ методом полимеразной цепной реакции и иммунофлуоресценции. Для уточнения частоты обнаружения ВЭБ у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом определяли ДНК вируса в отделяемом пузырьковых и/или эрозивных поражений и в лимфоцитах крови методом фенольной экстракции.

Материалом для исследования при манифестных рецидивах служили содержимое пузырьков и эпителиальные клетки с поверхности эрозий, при субклинической форме и у здоровых лиц – соскобы эпителиальных клеток уретры (у мужчин), цервикального канала и влагалища.

Для определения стадии инфекции, вызванной ВЭБ, исследовали сыворотку крови пациентов с манифестными проявлениями рецидивирующего генитального герпеса (n = 42). Антитела определяли с помощью иммуноферментного анализа. Выявляли антитела к раннему антигену ВЭБ (IgG EA), антитела к капсидному антигену (IgM VCA), антитела к ядерному антигену (IgG NA-1).

Полученные данные обрабатывали с применением методов вариационной статистики. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Статистическую достоверность различий между группами определяли с помощью двустороннего критерия Фишера. Математическую обработку проводили на компьютере, используя программы Biostat, Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ этиологической структуры возбудителей при рецидивирующем генитальном герпесе показал, что только у 30 (42%) пациентов заболевание было обусловлено ВПГ. У 18 (25%) установлено моноинфицирование ВЭБ, у 24 (33%) – сочетание ВПГ и ВЭБ. Полученные данные свидетельствуют о том, что сходные клинические проявления болезни вызывают не только ВПГ-1 и ВПГ-2, но и ВЭБ. Указанное обстоятельство послужило поводом к рассмотрению особенностей клинического течения рецидивирующего генитального герпеса в зависимости от этиологического фактора на основании выделенных критериев оценки (табл. 1).

Как видно из табл. 1, рецидивы, длящиеся более 10 дней, при инфицировании ВЭБ встречались чаще, чем при инфицировании ВПГ ($p = 0,05$). Сочетанное инфицирование ВПГ и ВЭБ также влияло на продолжительность текущих рецидивов: при сочетанной инфекции длительные рецидивы отмечены у 83,3% больных, тогда как при моноинфицировании ВПГ – у 50% ($p = 0,01$).

Выявлены достоверные различия в частоте рецидивирования у пациентов с моноинфицированием ВПГ и у пациентов с сочетанной инфекцией: частые рецидивы (более 6 раз в год) последним более свойственны ($p = 0,03$).

У пациентов с ВЭБ-инфекцией температурная реакция, хронические очаги воспаления в рото- и носоглотке, симптомы астении отмечались достоверно чаще ($p = 0,02$), чем у пациентов с ВПГ-инфекцией. При сочетанном инфицировании указанные проявления также встречались чаще, чем при моноинфицировании ВПГ ($p = 0,05$).

У пациентов, инфицированных ВЭБ, чаще по сравнению с пациентами, инфицированными ВПГ, отмечалась неэффективность лечения предшествующих рецидивов ($p = 0,03$). При сочетанной инфекции наблюдалась сходная картина: стандартная терапия была неэффективна более чем у половины пациентов.

Анализ клинического течения заболевания показал, что у 53 (73,6%) пациентов с рецидивирующим генитальным гер-

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТИПИЧНЫМ И АТИПИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ГЕРПЕСВИРУСОВ

Этиологический агент	Пациенты с типическими клиническими проявлениями (n = 53)		Пациенты с атипическими клиническими проявлениями (n = 19)	
	абс. число	%	абс. число	%
ВПГ-1	10	18,7	1	5,3
ВПГ-2	17	32,1	2	10,5
ВЭБ	8	15,1*	10	52,6*
ВПГ + ВЭБ	18	34,0	6	31,6

*Различия статистически значимы (p < 0,05).

песом наблюдались типичные пузырьковые и / или эрозивные высыпания на коже и слизистых оболочках гениталий. У 19 (26,4%) больных проявления генитального герпеса были атипичными (эрозивно-язвенные элементы, герпетиформные, с фестончатыми краями, единичные или множественные трещины, элементы мягкие, болезненные или умеренно болезненные при пальпации, часто с налетом беловатого, беловато-желтоватого цвета).

При инфицировании ВЭБ атипичные клинические проявления генитального герпеса наблюдались достоверно чаще (табл. 2).

Нами установлено, что результативность идентификации вирусов герпесгруппы наиболее высока в течение первых 3 дней от момента появления высыпаний. Однако ВЭБ продолжал определяться и в более поздние сроки – спустя 10 дней и более (рисунок).

Представленные на рисунке данные свидетельствуют о том, что выделение ВЭБ из отделяемого пузырьковых и / или эрозивных поражений продолжается в любом сроке обследования как при моноинфекции, так и при сочетании ВЭБ с ВПГ. Следовательно, в случае длительного течения рецидива обосновано расширенное диагностическое обследование больного, направленное на выявление всех вирусов герпесгруппы.

Что касается особенностей лечения, то, как сказано выше, у пациентов, инфицированных ВЭБ, предшествующая терапия ациклическими нуклеозидами в стандартных дозировках часто оказывалась неэффективной, хотя эти препараты являются активными по отношению к ВЭБ. Поскольку в процессе клинко-лабораторного изучения ациклических нуклеозидов установлено, что чувствительность разных герпесвирусов к препаратам существенно различается и зависит от комплементарности химиопрепарата вирусным ферментам, то при воздействии на ВЭБ дозировки должны быть значительно выше, чем при воздействии на ВПГ. Во многом это определяет так называемый феномен ложной устойчивости ВПГ, когда при стандартных режимах лечения не наблюдается эффект от терапии. При этом выделение ВПГ прекращается, а ВЭБ продолжает выделяться, и клинические проявления генитального герпеса остаются.

Клиническая практика и специальные исследования показали, что клиническая эффективность препарата зависит от его биодоступности, чувствительности к нему герпесвируса, правильности назначения дозы и продолжительности курса терапии, а также сроков начала лечения. Относительно

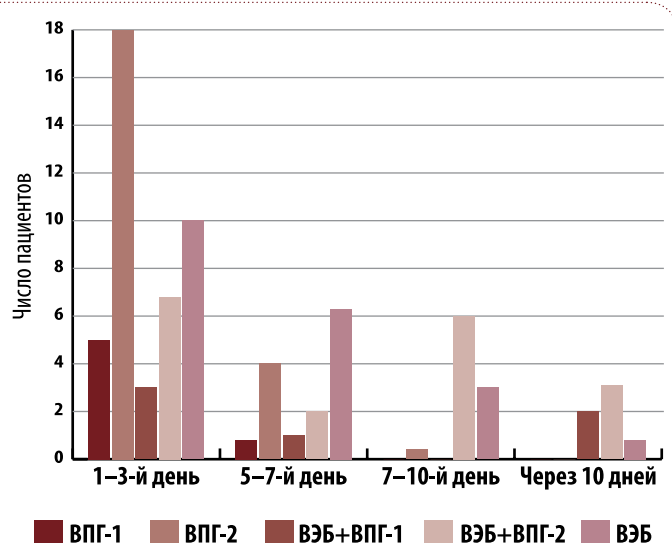


РИСУНОК. РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСНОЙ ДНК У ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИ ВЫРАЖЕННОЙ ФОРМОЙ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ ОТ МОМЕНТА ПОЯВЛЕНИЯ ВЫСЫПАНИЙ

тропности к ферментам герпесвирусов фамциклоvir существенно отличается от ацикловира и валацикловира.

Фамциклоvir – пролекарственная форма пенцикловира, являющаяся аналогом гуанина и имеющая тот же механизм действия. Однако фамциклоvir в 75–100 раз более активно, чем ациклоvir (валациклоvir), фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, что способствует значительному преобладанию синтетического нуклеозида над естественным. Кроме того, стабильность фосфорилированного пенцикловира превосходит стабильность фосфорилированного ацикловира в инфицированных клетках в 10 раз. Химические структурные отличия фамцикловира обеспечивают его более высокую биодоступность, а также клиническую эффективность не только при поражении ВПГ.

Для лечения рецидивирующего генитального герпеса, обусловленного ВЭБ (как моноинфекцию или в сочетании с ВПГ), мы использовали фамциклоvir (препарат Фамвир производства компании Новартис) по схеме, рекомендованной при первичном эпизоде болезни, т. е. 250 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней.

На фоне лечения в течение 2–3 дней у пациентов исчезли жалобы на зуд, жжение, болезненность в месте высыпаний. Регресс высыпаний наблюдался по истечении 4–5 дней от начала лечения. При лабораторном обследовании спустя 1 нед. после окончания лечения вирусы герпесгруппы не были обнаружены, а титры антител к ВЭБ, исследованные спустя 1 мес. после окончания терапии двукратно с интервалом 2 нед., снижались от 1,5 до 3 раз. Длительность ремиссии у 77,8% пациентов увеличилась до 5–7 мес., у 22,8% – до 3–4 мес. (до настоящего лечения она составляла не более 1,5 мес.).

Таким образом, предложенная схема лечения оказалась эффективной и в случае инфицирования гениталий ВЭБ: длительность текущих рецидивов уменьшилась до 4–5 дней (т. е. в 2,5 раза), межрецидивный период увеличился в среднем в 3–4 раза. В связи с достаточно частым диагностированием сочетанного инфицирования гениталий разными типами герпесвирусов разработка рациональных схем лечения остается актуальной и необходимой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А. и др. Герпес (этиология, диагностика, лечение). – М., 1986.
Barinsky IF, Shublazde AK, Kasparov AA et al. Herpes (etiology, diagnosis, treatment). – М., 1986.
2. Герасимова Н.М., Кузовкова Т.В. Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 10. – С. 34–35.
Gerasimova NM, Kuzovkov TV Clinical laboratory diagnostics. – 2000. – № 10. – P. 34–35.
3. Гладько О.В. Оптимизация терапии рецидивирующего генитального герпеса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003.
Gladko OV Optimizing therapy of recurrent genital herpes: Author. Dissertation for the degree of PhD. – St. Pb., 2003.
4. Наби-Заде К.Т. Комплексная противовирусная и иммунозаместительная терапия сочетанной герпетической инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
Nabi-Zade KT Comprehensive antiviral therapy and immune replacement therapy of combined herpes infection: Dissertation for the degree of PhD. – М., 2002.
5. Потекаев Н.С., Самгин М.А. Советская медицина. – 1983. – № 6. – С. 79–83.
Potekaev NS, Samghin MA Soviet medicine. – 1983. – № 6. – P. 79–83.
6. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты): Руководство для врачей. – М., 2002.
Samgin MA, Haldin AA Herpes simplex (dermatological aspects): Guidelines for Physicians. – М., 2002.
7. Халдин А.А. Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 2. – С. 42–45.
Haldin AA Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. – 2002. – № 2. – P. 42–45.
8. Черноусов А.Д., Голубкова О.В., Гомберг М.А. Инфекции, передающиеся половым путем. – 2003. – № 3. – С. 28–30.
Chernousov AD, Golubkova OV, Gomberg MA Sexually Transmitted Infections. – 2003. – № 3. – P. 28–30.
9. Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK et al. N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 1533–1539.
10. McKenna G, Edwards S, Cleland H Genitourin. Med. – 1994. – Vol. 7. – P. 356–357.
11. Meriz GJ, Schimdt O, Jourden JL et al. Sex. Transm. Dis. – 1985. – Vol. 12. – P. 3–39.
12. Sisson BA, Click L J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 1998. – Vol. 11. – P. 155–157.
13. Taylor S, Drake SM et al. Sex. Transm. Infect. – 1998. – Vol. 74. – P. 296–298.
14. Torok L, Domjan K, Farago E Acta Dermato-Venerol. – 2000. – Vol. 9., N 1. – P. 2014.
15. Wald A Herpes. J. IHMF. – 1997. – Vol. 4. – P. 30–35.
16. Wald A, Warren T et al. The 38 Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – San Diego, 1998. – P. 24–27.

ГЕНИТАЛЬНИЙ ГЕРПЕС, ЗУМОВЛЕНИЙ ПОЄДНАННЯМ ВІРУСІВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ ТИПУ 1 АБО 2 І ВІРУСУ ЕПШТЕЙНА – БАРР. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

Н.М. Герасимова, ДУ «Уральський НДІ дерматовенерології і імунопатології» Федерального агентства охорони здоров'я і соціального розвитку Росії, Єкатеринбург

І.В. Кунгуров, ДУ «Уральський НДІ дерматовенерології і імунопатології» Федерального агентства охорони здоров'я і соціального розвитку Росії, Єкатеринбург

Е.А. Чігвінцева, ДУ «Уральський НДІ дерматовенерології і імунопатології» Федерального агентства охорони здоров'я і соціального розвитку Росії, Єкатеринбург

Для лікування рецидивного генітального герпесу, зумовленого вірусом Епштейна – Барр (як моноінфекції або в поєднанні з вірусом простого герпесу), у 122 хворих застосовано фамцикловір (Фамвір) за схемою, рекомендованою при первинному епізоді хвороби, – 250 мг 3 рази на добу упродовж 7–10 днів. Після лікування тривалість ремісії у 71,8% пацієнтів збільшилася до 5–7 міс., у 22,8% – до 3–4 міс. (до лікування вона не перевищувала 1,5 міс.).

Ключові слова: вірус простого герпесу, вірус Епштейна – Барр, цитомегаловірус, терапія.

GENITAL HERPES CAUSED BY A COMBINATION OF HERPES SIMPLEX VIRUSES TYPES 1 AND 2 AND THE EPSTEIN-BARR VIRUS. CLINICAL FEATURES, LABORATORY DIAGNOSIS AND TREATMENT

N.M. Gerasimova, SI «Ural Scientific Research Institute of Dermatovenerology and Immunology», Federal Health and Social Development Agency of Russia, Ekaterinburg

I.V. Kungurov, SI «Ural Scientific Research Institute of Dermatovenerology and Immunology», Federal Health and Social Development Agency of Russia, Ekaterinburg

E.A. Chigvintseva, SI «Ural Scientific Research Institute of Dermatovenerology and Immunology», Federal Health and Social Development Agency of Russia, Ekaterinburg

For the treatment of 122 patients with recurrent genital herpes caused by EBV (mono-infection or in combination with HSV) famcyclovir (Famvir) was used by the regimen as recommended for the primary episode of the disease – 250 mg, thrice daily for 7–10 days.

After treatment, the duration of a remission increased up to 5–7 months in 77.8% of the patients and up to 3–4 months in 22.8% (before this investigation, it had been not more than 1.5 months).

Keywords: herpes simplex virus, Epstein – Barr virus, cytomegalovirus, therapy.