

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ. ПАПИЛЛОМАВИРУСЫ

Генитальная ПВИ

ПВИ половых органов (ВПЧ-инфекция, генитальные бородавки, генитальные кондиломы) — группа заболеваний, ассоциированных с генитальными типами ВПЧ.

КОДЫ ПО МК-10

B97.7 Папилломавирусы.

A63.0 Аногенитальные (венерические) бородавки.

Передача ВПЧ происходит при контакте кожи и слизистых генитальной области. Использование презерватива снижает риск инфицирования, однако не исключает его полностью, поскольку вирус может передаваться при контакте с незащищенными областями гениталий.

ВПЧ передается от матери к плоду во время родов через инфицированные родовые пути, что может быть причиной папилломатоза гортани у ребенка. Бытовой путь передачи не доказан.

КЛАССИФИКАЦИЯ

ПВИ может протекать в латентной, субклинической и клинической формах. При латентной инфекции ДНК ВПЧ выявляется, но морфологические изменения эпителия отсутствуют. Субклиническая инфекция — интраэпителиальные поражения, которые не видны невооруженным глазом, но обнаруживаются при кольпоскопии и цитологическом/гистологическом исследовании. Проявлением клинической формы являются экзофитные кондиломы и аногенитальный рак.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель — ВПЧ — член семейства паповирусов, обладающий способностью инфицировать и трансформировать эпителиальные клетки. Геном ВПЧ представлен циркулярной двуспиральной ДНК и функционально разделен на два основных варианта: ранний (E) и поздний (L). Ранние гены

контролируют репликацию вируса (E1 и E2), высвобождение вирусных частиц (E4), трансформацию клетки, immortalization (E5, E6 и E7), поздние (L1 и L2) — ответственны за синтез белковой оболочки.

Известно более 100 типов ВПЧ, из которых около 40 инфицируют генитальный тракт. В соответствии с частотой обнаружения в опухолях ВПЧ делят на типы «высокого» и «низкого» онкогенного риска.

Типы «низкого» риска (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81-й) являются причиной аногенитальных кондилом, более чем в 90% случаев обусловленных ВПЧ 6-го и 11-го типов.

Типы ВПЧ «высокого» риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) ответственны за предраковые заболевания (HSIL) и рак аногенитальной области: шейки матки, влагалища, вульвы, ануса.

К числу наиболее распространенных онкогенных типов относятся ВПЧ 16 и 18, на долю которых приходится не менее 70% всех случаев цервикального рака. Распределение различных онкогенных типов ВПЧ варьирует как географически, так и, в большей степени, в зависимости от стадии поражения. В России HSIL наиболее часто ассоциированы с ВПЧ 16, 31, 33, 52 и 58-го типов, инвазивный РШМ — с ВПЧ 16-го и 18-го типов, что согласуется с результатами, полученными в других странах Европы.

ВПЧ могут инфицировать только незрелые делящиеся клетки, поэтому внедрение инфекции происходит через микроповреждения, обнажающие базальный клеточный слой или на границе различных типов эпителия, где пролиферирующие клетки находятся близко к поверхности. Наиболее уязвимой для ВПЧ является ЗТ шейки матки (зона стыка плоского и цилиндрического эпителия).

В инфицированных клетках вирус может существовать в эписомальной (вне хромосом) или интрасомальной (интегрированной в геном) формах. Эписомальную форму считают доброкачественной, интегрированную — злокачественной формой паразитирования вируса.

Если ВПЧ находится в клеточном ядре в эписомальной форме, по мере созревания клетка хозяина обеспечивает механизмы для репликации вирусной ДНК, производства вирусных капсидных белков, геном папиллома-вируса проходит все стадии продуктивной вирусной инфекции, и в верхних слоях эпителия собираются новые вирусные частицы.

При этом на инфицированную клетку вирус оказывает цитопатическое действие, но не разрушает ее, а нарушает созревание и приводит к доброкачественной трансформации в виде койлоцитоза.

Койлоцитоз — патогномоничный морфологический признак продуктивной вирусной инфекции. Интеграция ВПЧ ведет к нестабильности клеточного генома, дерегуляции цикла клеточной прогрессии, накоплению генетических повреждений и является критической ступенью канцерогенеза.

Хотя ВПЧ-инфекция часто встречается у сексуально активных женщин, у большинства она протекает в латентной или субклинической форме и носит транзиторный характер. У 80–90% инфицированных ВПЧ-инфекция самостоятельно разрешается в течение 6–24 мес, как следствие адекватного клеточноопосредованного иммунного ответа (типы низкого онкогенного риска элиминируются быстрее, чем типы высокого риска).

При неэффективном иммунном ответе инфекция принимает персистирующий характер. Только персистирующая инфекция типами высокого онкогенного риска может привести к злокачественной трансформации эпителия.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее частым клиническим проявлением ПВИ являются генитальные кондиломы, которые обнаруживают у 1% сексуально активных женщин, а риск их развития в течение жизни составляет примерно 10%.

Генитальные кондиломы — следствие инфекции ВПЧ типами низкого риска, как правило, развиваются через 2–3 мес после инфицирования. Они высококонтагиозны, неэстетичны, вызывают у пациентов значительный

физический и психологический дискомфорт и являются частой причиной визитов в венерологические и гинекологические клиники.

Генитальные кондиломы могут быть бессимптомными или сопровождаться дискомфортом, зудом, болезненностью, затруднениями при половом контакте. Спонтанная регрессия наблюдается у 10–30% пациентов, однако после регрессии субклиническая инфекция может персистировать всю жизнь.

ПВИ типами высокого риска не имеет клинической симптоматики, и наличие у некоторых пациенток зуда, жжения, белей обычно обусловлено сопутствующей вагинальной инфекцией. В случае прогрессии заболевания до инвазивного рака появляются жалобы на водянистые или гноевидные бели, кровянистые выделения и боли.

ДИАГНОСТИКА

Клинико-визуальный метод

Генитальные кондиломы типично представлены телесно-окрашенными экзофитными поражениями остроконечной, папиллярной или папуловидной формы, которые нередко сливаются в грозди в виде цветной капусты. Генитальные кондиломы могут располагаться на наружных половых органах, включая вульву, лобок, промежность, перианальную область, паховые складки, а также поражать слизистые влагалища, шейки матки, уретры и ануса.

Очаги предраковых поражений слизистых можно визуально оценить на основании теста с 3–5% раствором уксусной кислоты. Патологически измененный эпителий при этом быстро становится утолщенным, выраженно белым, с четкими границами. Визуальный метод может использоваться для быстрой оценки эпителия шейки матки в отсутствие доступа к другим методам скрининга.

Кольпоскопическое исследование

Выполняется для диагностики субклинической формы ПВИ — плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и микроинвазивного рака у женщин с патологическими результатами Пап-теста.

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения представлены участками уксусно-белого эпителия, пунктации, мозаики, различной степени выраженности, не окрашиваются раствором Люголя. При диффузных проявлениях субклинической ПВИ — кондиломатозном цервикалоините — на стенках влагалища и по периферии шейки матки визуализируются микропапиллы, окруженные нормальной слизистой, которые после аппликации раствора Люголя дают эффект «манной крупы».

Тестирование на вирус папилломы человека

В практической лабораторной диагностике для идентификации ДНК ВПЧ используют две молекулярно-биологические методики: ПЦР и метод гибридного захвата (Hybrid Capture II). Материалом для ВПЧ-теста является соскоб эпителиальных клеток с поверхности шейки матки и цервикального канала.

ПЦР — высокочувствительный метод, позволяющий дифференцировать отдельные типы ВПЧ, а при использовании ПЦР в реальном времени (RealTimePCR) определить их концентрацию (вирусную нагрузку). Определение вирусной нагрузки дает возможность прогнозировать элиминацию ВПЧ либо прогрессирование инфекции до развития поражения. Метод гибридного захвата позволяет определить принадлежность ВПЧ к высокоонкогенной или низкоонкогенной группе (без дифференциации типов) и выявлять только клинически значимые концентрации вирусной ДНК (от 105 геномов вирусной ДНК в соскобе).

Цитологическое исследование

К четким цитологическим признакам ПВИ относят койлоцитарную атипию (присутствие клеток с увеличенным гиперхромным ядром и околоядерной зоной просветления, обусловленной дегенеративными изменениями цитоплазмы), наличие двухъядерных и многоядерных клеток,

амфилию цитоплазмы. Косвенными неспецифическими признаками ПВИ считают паракератоз и дискератоз.

Гистологическое исследование

Гистологическими проявлениями ПВИ являются экзофитные, плоские и инвертированные кондиломы, CIN и РШМ.

Дифференциальная диагностика

Генитальные кондиломы следует дифференцировать с очагами вторичного сифилиса (широкие кондиломы), себорейного кератоза, псориаза, плоского лишая, контактным моллюском, вестибулярным папилломатозом (вариант нормы, который проявляется наличием мелких симметричных мягких сосочкообразных выростов в области внутренней поверхности малых половых губ и преддверия влагалища).

Тестирование на типы ВПЧ высокого онкогенного риска проводится в рамках скрининга РШМ.

ЛЕЧЕНИЕ

Удаление ВПЧ-ассоциированных поражений (генитальных кондилом, CIN).

В большинстве случаев лечение проводят амбулаторно под местной анестезией.

Принципы и методы лечения

Для лечения генитальных кондилом применяют различные способы лечения.

Физиохирургические методы (электрокоагуляция/эксцизия, криодеструкция, CO₂-лазерная вапоризация). Иссечение скальпелем с последующим наложением швов показано при гигантских экзофитных кондиломах вульвы.

Химическая коагуляция. Используются сильные кислоты (80–90% трихлоруксусная, азотная). Наносят на кожу с помощью специального аппликатора один раз в неделю. Можно применять при беременности.

Цитостатические средства. Подофилотоксин в виде 0,5% спиртового раствора или 0,15% крема применяется самостоятельно в домашних условиях. Препарат наносят на пораженные участки кожи и слизистых оболочек 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем делают перерыв 4 дня. Терапию продолжают до исчезновения кондилом, общая длительность лечения не должна превышать 5 нед. Локально могут отмечаться жжение, боль, воспалительная реакция. Препарат обладает системной токсичностью и противопоказан в период беременности и кормления грудью.

Иммуномодулятор для местного применения (Имиквимод). Имиквимод не обладает прямым противовирусным действием, его действие обусловлено индукцией интерферона альфа и других цитокинов. Применяют в виде 5% крема наружно 3 раза в неделю перед сном и оставляют на коже приблизительно на 6–10 ч.

Лечение следует продолжать до исчезновения видимых генитальных или перианальных кондилом, но не более 16 нед. Крем 3,75% применяют ежедневно на 8 ч в течение 2 нед, лечение повторяют после 2-недельного перерыва. Терапия имиквимодом остается терапией резерва для случаев упорного течения инфекции (во время лечения может развиваться сильная воспалительная реакция).

В качестве локальной иммунотерапии применяют препараты, содержащие интерферон альфа-2b (Виферон 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 суток).

Лечение ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки проводится с помощью физиохирургических методов.

Медикаментозное лечение

Этиотропные средства для лечения ПВИ отсутствуют.

После успешного лечения генитальных кондилом пациентки специального наблюдения не требуют.

При адекватном лечении прогноз благоприятный.

ПРОФИЛАКТИКА

Инфицирование наиболее распространенными типами ВПЧ можно предупредить путем профилактической вакцинации. ВПЧ вакцины получены с использованием рекомбинантной технологии, не содержат вирусной ДНК и, следовательно, не являются инфекционными. В настоящее время в России зарегистрированы квадριвалентная ВПЧ 6/11/16/18 и бивалентная ВПЧ 16/18 вакцины.

Обе вакцины предназначены для профилактики аногенитального рака и, прежде всего, РШМ, а квадριвалентная вакцина — и для профилактики генитальных кондилом у женщин 9–45 лет. Приоритетной популяцией для массовой вакцинации являются девочки-подростки до начала сексуальной активности.

ВПЧ-вакцины доказали свою эффективность в рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых клинических исследованиях и во многих странах используются в национальных программах иммунизации. Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин, осуществляющий постлицензионный эпиднадзор, в марте 2014 г. сделал очередное заключение, что ВПЧ-вакцины имеют отличные характеристики в отношении безопасности.

Генитальный герпес

ГГ — хроническая пожизненная вирусная ИППП.

КОД ПО МКБ-10

A60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция.

A60.0 Герпетическая инфекция половых органов и мочевого тракта.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По клинико-морфологическим проявлениям ГГ подразделяется на:

- 1) первичный клинический эпизод первичного ГГ (отсутствие в крови IgG к ВПГ-1);
- 2) первичный клинический эпизод ГГ при существующей инфекции (первичный эпизод вторичной инфекции, наличие IgG к ВПГ-1);

- 3) рецидивирующий ГГ;
- 4) атипичный ГГ;
- 5) бессимптомный ГГ.

В зависимости от частоты обострений выделяют 3 степени тяжести ГГ:

- тяжелое течение — ремиссия от нескольких дней до 6 нед (в год 6 или более рецидивов);
- средней тяжести — ремиссия от 2 до 3 мес (до 4 рецидивов в год);
- легкое — ремиссия не менее 4 мес.

У 20% больных наблюдается 6 и более рецидивов ГГ в год, при этом частые рецидивы наиболее вероятны у лиц, имевших длительный (более 34 дней) первичный эпизод инфекции. Типичные формы ГГ встречаются у 20% заболевших, атипичные формы — у 60% и бессимптомные — у 20%.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителем ГГ является ВПГ, облигатный внутриклеточный паразит, принадлежащий к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *L — Herpesviridae*, виду ВПГ. Данный вирус обладает пантропизмом, т.е. способностью присоединяться к клеткам кожи, слизистых оболочек, ЦНС и периферической нервной системы, печени, эндотелию сосудов, клеткам крови — Т-лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам.

Выделены 2 основные антигенные группы этих возбудителей — ВПГ-1 и -2, которые незначительно различаются по вирулентности и патогенности. Геномы этих близкородственных вирусов на 98% гомологичны друг другу. ВПГ-1 преимущественно инфицирует слизистую оболочку полости рта, и его распространение при заболевании полового тракта происходит генитально-оральным путем, тогда как ВПГ-2 имеет больший тропизм к слизистой оболочке гениталий.

Инфицирование половых органов ВПГ-2 встречается в 55%, ВПГ-1 — 27% и смешанным типом — 22%.

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза ГГ лежит универсальный для всех герпесвирусов механизм развития латентной инфекции в чувствительных ганглиях вегетативной нервной системы.

В процессе формирования латенции на пути от внешнего везикулярного элемента к нервным клеткам регионарного ганглия герпесвирусы трансформируются в безоболочечные частицы.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1. Низкий социально-экономический уровень.
2. Большое число сексуальных партнеров.
3. Женский пол.
4. ВИЧ-инфекция.
5. Мужской гомосексуализм.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Анамнез

ВПГ относится к классу заболеваний, передаваемых половым путем: половой партнер — источник инфекции, имеющий типичные герпетические высыпания на половых органах или без типичных клинических симптомов заболевания (атипичная форма или бессимптомное вирусоносительство). За 7 дней до появления типичных герпетических высыпаний и в течение 7 дней после заживления герпетического очага больной является источником заражения.

Физикальное обследование

Первичный эпизод типичных проявлений генитального герпеса

Клинические проявления в случае первичного эпизода ГГ наиболее выражены, инкубационный период длится от 10 дней до 2–3 нед, в среднем от 3 до 14 дней. Местным проявлениям могут предшествовать симптомы интоксикации: повышение температуры тела, недомогание, мышечные, суставные, головные боли. Часто отмечается регионарный лимфаденит.

Местные проявления при типичной форме характеризуются появлением отечной эритемы различной степени интенсивности. На фоне

эритемы быстро появляются сгруппированные везикулы диаметром до 3–4 мм с серозным содержимым, число таких элементов варьирует от единичных до нескольких десятков.

Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, они вскрываются и образуют эрозии, которые эпителизируются без образования рубцов. Высыпания чаще локализуются на слизистой влагалища (27–38%), шейки матки (12–88%), половых губ (60–80%), преддверия влагалища (27–38%), на коже промежности (8–17%), вокруг ануса и на ягодицах. Длительность высыпаний в среднем составляет 10–14 дней, но без лечения может удлиняться до месяца. Период вирусовыделения продолжается от 11 до 30 дней после заживления всех элементов.

Клинический исход первичной герпетической инфекции в значительной мере определяется состоянием иммунной системы. При первичном эпизоде ГГ частыми осложнениями бывают цервицит, уретрит, цистит, присоединение вторичной бактериальной инфекции.

Сильная боль и деструкция тканей могут вызвать задержку мочи — синдром Элсберта. Неврологические осложнения отмечаются у 13–35% больных. Жалобы на ригидность затылочных мышц, светобоязнь, головную боль обычно возникают на 3–12-й день от появления высыпаний, возможно развитие стойкой сакральной радикуломиелопатии, паралич Белла (неврит лицевого нерва).

Характер болей может варьировать от ноющих и тянущих болей внизу живота до стойкого болевого синдрома, имитирующего клинику «острого живота». Болевой синдром при ГГ в значительной мере затрудняет его диагностику. У 10% больных первичный эпизод ГГ сочетается с герпетическим фарингитом различной степени тяжести.

Наибольшую опасность представляет развитие первичного ГГ во время беременности, в этом случае риск инфицирования плода составляет от 40 до 75%. Первичный эпизод ГГ может вызвать развитие герпетического энцефалита, менингита или гепатита у матери, выкидыш в 1-м или 2-м

триместрах, преждевременные роды, пороки развития плода (микроцефалия, гидроцефалия), гибель плода.

Для облегчения диагностики первичного эпизода ГГ предложены критерии:

- 1) не менее 2 экстрагенитальных симптомов, включающих лихорадку, миалгию, головную боль, тошноту;
- 2) множественные билатеральные генитальные поражения с выраженной локальной болью и гипералгией;
- 3) персистенция генитальных высыпаний более 16 дней;
- 4) наличие одновременно экстрагенитальных герпетических высыпаний на ягодицах, пальцах, в ротоглотке и т.д.

Рецидивирующая форма типичного герпеса

При рецидивах ГГ клинические проявления, как правило, менее выражены, чем при первичном эпизоде, симптомы интоксикации отсутствуют или неярко выражены.

В первый год после заражения ВПГ-1 рецидивы ГГ возникают у 50% пациентов, если инфицирование произошло ВПГ-2 — у 95%. Рецидивы чаще возникают у мужчин — в среднем 0,43 обострения в месяц, у женщин — 0,33 обострения в месяц или около 5 обострений в год у мужчин и 4 обострения в год у женщин.

Атипичная форма генитального герпеса

Диагноз «атипичная форма ГГ» правомочен для клинических случаев, при которых специфические проявления инфекции скрыты за симптоматикой сопутствующих заболеваний.

Клиническими критериями диагностики атипичной формы являются: стойкие выделения из половых путей (85%), упорная вульводиния (78%), рецидивирующие фоновые заболевания шейки матки (27%), тазовый ганглионеврит (29%), кондиломы вульвы (17%).

Атипичная форма ГГ вызывает наибольшее число ошибок в постановке диагноза, поэтому лабораторная диагностика герпеса во всех сомнительных клинических случаях обязательна.

Бессимптомное вирусовыделение

Бессимптомное вирусовыделение характеризуется реактивацией ВПГ без симптомов заболевания. Несмотря на то что число вирусных частиц при этом типе заболевания значительно меньше, чем при клинически выраженных типах, эта форма имеет особо важное эпидемиологическое значение. У 70% больных заражение происходит от бессимптомного полового партнера. Именно при бессимптомном вирусовыделении отмечается наибольший риск развития неонатального герпеса.

Лабораторные исследования

1. Обнаружение ДНК ВПГ методом ПЦР в реальном времени — предпочтительный метод диагностики. Чувствительность на 11–71% выше, чем в культуральном. Можно типировать ВПГ-1 и ВПГ-2.

2. Золотой стандарт — изоляция вируса в культуре клеток (высокая чувствительность и специфичность >90%). С помощью этого метода можно также типировать образец на ВПГ-1 и ВПГ-2 и определить чувствительность к противовирусным препаратам. Однако существуют методологические трудности (результат через 7–10 дней, сохранность образцов).

3. Метод иммуноферментного анализа и реакция иммунофлюоресценции обычно не рекомендуются, так как их чувствительность в 10–100 раз ниже (Iв, А).

4. Пап-тест не рекомендуется для диагностики ВПГ-2 (Iв, А).

Разрабатываются новые методы на основе генотипирования для определения резистентности ВПГ к ацикловиру. Забор материала для выявления ВПГ необходимо производить из цервикального канала и/или очагов герпетического поражения.

Положительный результат анализа свидетельствует о наличии ГГ. В случае отрицательного результата у больных с подозрением на ГГ, забор

материала для ПЦР-диагностики ВПГ следует производить 3 раза с интервалом в один месяц. Таким образом, становится понятной настоятельная необходимость активной тактики врача, направленной на лабораторное подтверждение всех подозрительных в отношении ГГ (обнаружение ДНК вируса).

Серологическое исследование не рекомендуется для стандартной диагностики или скрининга. Его следует проводить только при наличии рецидивов ГГ и отрицательных результатов ПЦР-диагностики, для выявления дискордантных пар (беременная женщина без клинических проявлений инфекции и муж, страдающий ГГ).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ГГ проводят с мягким шанкром, герпетическим шанкром при первичном сифилисе, чесоткой, контактным дерматитом, пузырчаткой, болезнями Бехчета, Крона, Дарье, стрептококковым импетиго. Особые затруднения могут возникнуть при сочетании вышеперечисленных заболеваний с ГГ.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение рецидивирующего ГГ до настоящего времени представляет значительные трудности. Это объясняется персистенцией герпесвирусов в организме человека, не преодолимой биологическими и фармакологическими методами, и формирующимся у больных рецидивирующим ГГ специфическим иммунодефицитом.

Основными задачами противогерпетической терапии являются уменьшение клинических проявлений заболевания, предупреждение рецидивов и передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Стратегия лечения больных рецидивирующим ГГ определяется частотой рецидивов и тяжестью клинических симптомов (на основании субъективной оценки больного), состоянием иммунной системы, психосоциальными последствиями инфекции, наличием риска передачи

заболевания половому партнеру или новорожденному, а также экономическими аспектами терапии.

В настоящее время для лечения больных, страдающих острым рецидивирующим ГГ, предпочтение следует отдавать противовирусной химиотерапии. Комбинировать химиопрепараты с иммуномодулирующими препаратами нецелесообразно, в связи с окончательно несформированной концепцией иммунодефицита, возникающего при ГГ. С этой целью используют ацикловир и различные его аналоги.

Первый лечебный синтетический нуклеозид — ацикловир, синтетический ациклический аналог гуанозина, был создан в 1974 г. фирмой Glaxo Wellcome. Данный препарат остается «золотым стандартом» противогерпетической химиотерапии.

Механизм действия ацикловира заключается в высокой специфичности по отношению к тимидинкиназе вируса герпеса. Этим обусловлено его высокое избирательное противогерпетическое действие и невмешательство в биологические процессы здоровых клеток.

Тимидинкиназа герпесвирусов в тысячи раз быстрее, чем другие ферменты, связывается с ацикловиром, поэтому фосфорилированный ацикловир накапливается практически только в инфицированных клетках. Этим объясняется отсутствие цитотоксических тератогенных и мутагенных свойств препарата. ДНК-полимераза вирусов ошибочно включает фосфорилированный ацикловир вместо естественного дезоксигуанозинтрифосфата в концевые участки новых вирусных ДНК, и процесс сборки вирусных ДНК прекращается.

В последние годы для клинической практики предложены два новых ациклических нуклеозида — валацикловир и фамцикловир, создатели которых смогли преодолеть основной недостаток ацикловира — низкую его биодоступность при пероральном приеме.

В настоящее время существует два варианта терапии рецидивирующего ГГ с использованием аналогов нуклеозидов —

эпизодическая и превентивная (супрессивная) терапия. Эпизодическая терапия подразумевает пероральный прием препаратов в момент обострения инфекции. Она показана больным с редкими клиническими рецидивами, а также при наличии четко очерченной клинической картины и продромальных симптомов.

Больным с тяжелыми обострениями герпеса (6 и более обострений в год) показано супрессивное лечение на протяжении 9–12 мес, после чего следует прекратить прием препарата и в ближайшие 3 мес оценить последующие рецидивы. Подобный режим использования аналогов нуклеозидов выбирают около 70–80% больных с частыми рецидивами заболеваний, так как он способствует нормализации качества жизни пациенток.

Лечение противовирусными препаратами следует начинать с момента подозрения на ВПГ инфекцию и забор 1-го образца материала для ПЦР-диагностики.

Рекомендуемые схемы лечения

Согласно рекомендациям CDC (2015 г.), лечение первичного эпизода и последующих легких рецидивов необходимо проводить, используя ацикловир по 400 мг 3 раза в сутки на протяжении 7–10 дней, или ацикловир 200 мг 5 раз в сутки 5–7 дней, или валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки 7–10 дней, или фамцикловир по 250 мг 3 раза в сутки 7–10 дней. Лечение может быть продолжено на более длительный срок в случае неполного контроля за заживлением, высыпания и симптомов инфекции.

Следует еще раз подчеркнуть, что выбор препарата осуществляется лечащим врачом в зависимости от стоимости лечения и степени вероятности того, что пациент будет соблюдать назначенный режим лечения.

Эпизодическая терапия рецидивирующего генитального герпеса показана при 3–4 рецидивах в год и включает в себя: ацикловир по 400 мг 3 раза в день 5 дней, или ацикловир по 800 мг 2 раза в день 2 дня, или валацикловир 500 мг 2 раза в день 5 дней, валацикловир 1 г 1 раз в день 3

дня, или фамцикловир 125 мг 2 раза в день 5 дней, или фамцикловир 1 г 2 раза в день 1 день.

Превентивный, или супрессивный, режим предполагает ежедневный прием препаратов в непрерывном режиме: ацикловир 400 мг 2 раза в день или валацикловир 500 мг 1 раз в день, валацикловир 1 г 1 раз в день (при обострениях более 10 раз в год) или фамцикловир 250 мг 2 раза в день.

Крем ацикловир в настоящее время применять нецелесообразно, так как он способствует формированию устойчивости ВПГ к аналогам нуклеозидов.

Безопасность длительного приема ацикловира (6 и более лет) и валацикловира и фамацикловира в течение года доказана в исследованиях последних лет. Внутривенное введение ацикловира больным с ГГ показано только в крайне тяжелых случаях при его сочетании с менингитами и энцефалитами. Режим приема Ацикловира в/в 2–17 дней каждые 8 ч по 5–7 мг на 1 кг массы тела. В дальнейшем необходимо переводить больных на парентеральные формы ацикловира.

ПОДГОТОВКА БОЛЬНЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ К БЕРЕМЕННОСТИ И ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Ежедневный прием препаратов в непрерывном режиме в течение не менее 4 мес до срока планируемой беременности с обязательным обследованием и лечением полового партнера: ацикловир по 200 мг 4 раза в сутки, или 400 мг 2 раза в сутки, или валацикловир по 500 мг 1 раз в сутки.

Согласно рекомендациям CDC (2015 г.), прием валацикловира разрешен наравне с ацикловиром во время беременности. Применение ацикловира во время беременности не вызывает развития пороков и дефектов плода, при этом препарат накапливается в амниотической жидкости.

Лечение показано только при первичном эпизоде заболевания: ацикловир 400 мг 2 раза в сутки 5–10 дней или валацикловир 500 мг 2 раза в сутки 5–10 дней, последующие рецидивы лечению не подлежат. Со срока 36–37 нед беременности до родоразрешения проводится лечение «по

подозрению»: ацикловир 400 мг 2 раза в сутки или валацикловир 500 мг 1 раз в сутки.

При заражении ГГ в III триместре беременности, согласно рекомендациям Британского королевского колледжа, показана терапия ацикловиром 400 мг 2 раза в день, включая 6 нед после родоразрешения с обязательным информированием неонатологов о заражении матери ГГ в III триместре.

В настоящее время хронический ГГ не является абсолютным показанием для проведения кесарева сечения. Тактика родоразрешения определяется наличием везикул на промежности и во влагалище: при отсутствии — роды через естественные родовые пути, при наличии — кесарево сечение во избежание интранатального инфицирования.