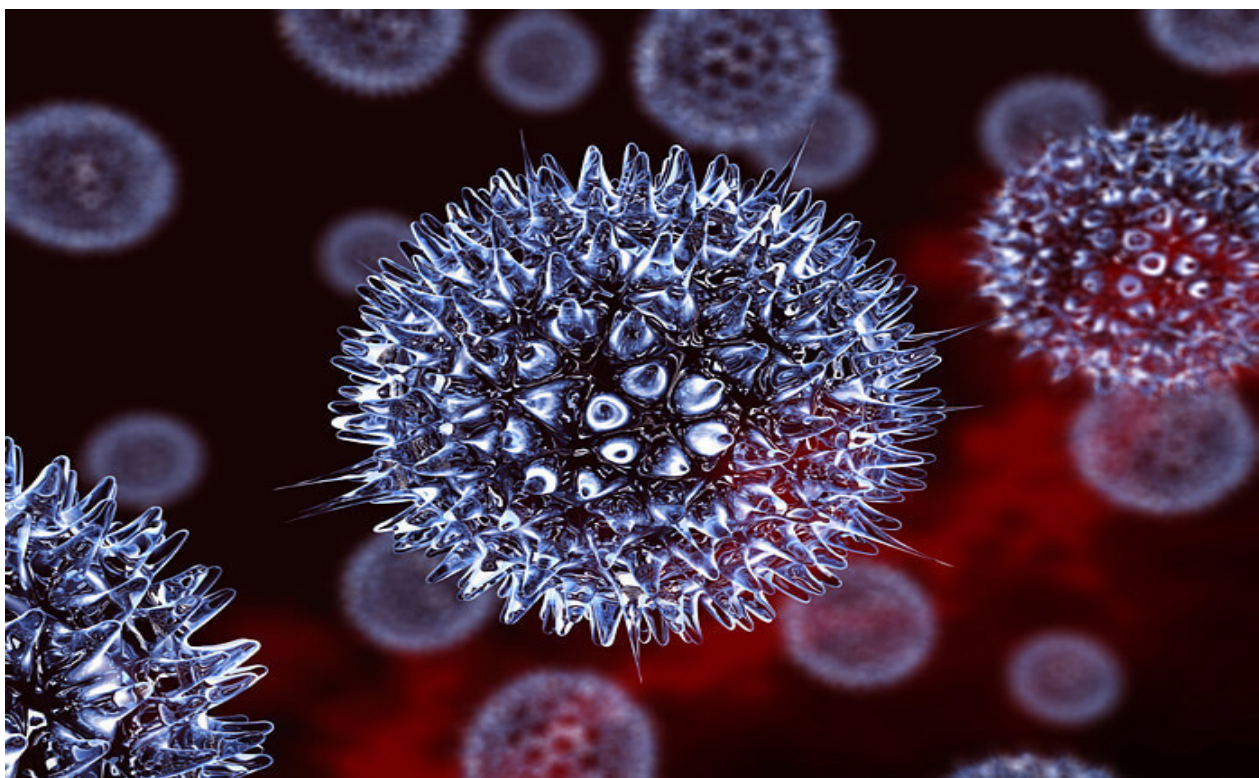


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ.А.И.ЕВДОКИМОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра кожных и венерических болезней

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ
ИНФЕКЦИИ**

Учебно-методическое пособие
под общей редакцией Ю.Н. Перламутрова



Москва – 2019

УДК: 616.9(075.8): 578.825.1

ББК: 55.1я73+52.639.133

Ч-478

Рецензенты:

Кулагина Маргарита Георгиевна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Солнцев Виктор Викторович – к.м.н., заведующий филиалом «Останкинский» МНПЦДК ДЗМ

Составители:

Перламутров Юрий Николаевич - заслуженный врач РФ, д.м.н., проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ.

Чернова Надежда Ивановна – д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ.

Василенко Татьяна Ивановна - к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ.

Ч-478 Чернова Н.И., Василенко Т.И., под ред. Перламутрова Ю.Н. Диагностика и лечение генитальной герпетической инфекции. М.: РИО МГМСУ, 2019. - 93 с.

В учебно-методическом пособии представлен актуальный материал по разделу дерматовенерологии: инфекции, передаваемые преимущественно половым путем. Освещены вопросы патофизиологии, классификации, клиники и диагностики герпетической инфекции с реактивацией в области гениталий. Описаны особенности течения инфекции у сексуально-активных пациентов репродуктивного возраста на фоне сопутствующих заболеваний.

Учебно-методическое пособие основано на международном консенсусе по генитальному герпесу и личном врачебном и педагогическом опыте авторов. Ориентировано на изучение герпетической инфекции с клинической точки зрения и направлено на формирование клинического мышления.

Содержит тестовые задания с эталонами ответов, предназначенные для самоконтроля и контроля (в ходе обучения и на промежуточной аттестации) усвоения врачами материала.

Предназначено для врачей, повышающих квалификацию на факультете ФПДО.

Рекомендовано к изданию учебно-методическим Советом МГМСУ (протокол № от

@ МГМСУ, 2019

@ Ю.Н.Перламутров (ред.), Н.И. Чернова, Т.И. Василенко, 2019

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспаргатаминотрансфераза
АТ – антитела
В/м – внутримышечно
В/в - внутривенно
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПГ – вирус простого герпеса
ВПГ-1 – вирус простого герпеса первого типа
ВПГ-2 – вирус простого герпеса второго типа
ГГ – генитальный герпес
ГГТП – гаммаглобулинотранспептидаза
Д.м.н. – доктор медицинских наук
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
ИФА – иммуноферментный анализ
К.м.н. – кандидат медицинских наук
КТ – компьютерная томография
Мг – миллиграмм
Мл – миллилитр
МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации
МКБ-10 – Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПВТ – противовирусная терапия
ПГ – простой герпес
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РГГ – рецидивирующий генитальный герпес
РАН – Российская академия наук
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
РФ – Российская Федерация
ФЗ – Федеральный закон
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
ЩФ – щелочная фосфатаза
IgA – иммуноглобулины класса А
IgM – иммуноглобулины класса М
IgG – иммуноглобулины класса

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС	6
1.1 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	6
1.2 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	7
1.3 ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ	9
1.4 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	10
1.4.1 Атипичные формы герпеса	13
1.5 ДИАГНОСТИКА	17
1.6 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	19
1.7 ЛЕЧЕНИЕ	19
1.7.1 Схемы лечения генитального герпеса.....	20
1.7.2 Местная противовирусная терапия	22
1.7.3 Системные противовирусные препараты	23
1.7.4 Лечение легкой формы рецидивирующего генитального герпеса.....	25
1.7.5 Лечение рецидивирующего генитального герпеса средней формы тяжести.....	26
1.7.6 Лечение рецидивирующего генитального герпеса тяжелой формы	29
1.7.7 Вакциноterapia	30
1.7.8 Патогенетическая терапия	31
1.7.9 Реабилитация.....	31
1.8 ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	31
ГЛАВА 2. ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА	32
2.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	32
2.2 ЭТИОЛОГИЯ	32
2.3 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	33
2.4 ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ	33
2.5 КЛАССИФИКАЦИЯ	34
2.6 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	35
2.7 ДИАГНОСТИКА	36
2.8 ЛЕЧЕНИЕ	39
2.9 ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	42
2.10 КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР	43
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	47

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время герпетическая инфекция является одной из наиболее распространенных и социально значимых вирусных инфекций человека в мире. Герпесвирусы способны поражать практически все органы и системы организма-хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции.

Эпидемиология. Источник инфекции – больные люди и вирусоносители. Пути и механизмы заражения ВПГ многочисленны и разнообразны, определяют особенности патогенеза герпетической инфекции. ВПГ могут присутствовать в различных биологических жидкостях организма: в слюне, моче, сперме, секретах из шейки матки, уретры, влагалища, отделяемом из носоглотки, слезной жидкости, в молоке, крови, в ликворе. Инфицирование происходит при попадании вирусосодержащих биологических жидкостей на кожу и слизистые при бытовым, половым путем (генито-генитальные, генито-анальные, орогенитальные контакты), при поцелуях. Входными воротами для вирусов являются слизистые губ, ротовой полости, носоглотки, гениталий, конъюнктивы глаз, а также кожа. В большинстве случаев первичное и повторное инфицирование происходит воздушно-капельным путем, при прямом контакте или через предметы обихода. Для ВПГ 1 и 2 типа возможна аутоинокуляция – механический перенос из герпетического очага в другие зоны. Вертикальный механизм заражения включает внутриутробное инфицирование плода через плаценту, а также восходящим путем (из инфицированной шейки матки в полость матки беременной). Высокий риск заражения регистрируется при преждевременном разрыве оболочек плодного яйца. Наиболее часто заражение плода ВПГ происходит во время родов при прохождении плода через инфицированные родовые пути. Значительно реже реализуется гемотрансфузионный, трансплантационный (при пересадке органов и тканей) пути передачи.

ГЛАВА 1. ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10

A60

A60.0 Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта

A60.1 Герпетическая инфекция перианальных кожных покровов и прямой
Кишки

1.1 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Пузырек (vesicula) - полостное образование величиной от мелкой булавочной головки (микровезикула) до небольшой горошины, выступающее над поверхностью кожи, наполненное прозрачным или мутноватым серозным экссудатом, реже – серозно-геморрагическим, размер 1-5 мм. В процессе эволюции может подсыхать, образуя прозрачную или бурую корочку. После разрешения оставляет временную депигментацию или исчезает бесследно.

Корка - морфологический элемент, который образуется в результате высыхания содержимого пузырьков, пузырей, гнойничков. Корки могут быть различной толщины, различного цвета.

Эрозия - дефект кожи в пределах эпидермиса. Чаще развивается в результате вскрытия пузырьков, пустул, нарушения целостности эпидермиса на поверхности папул. Заживление происходит бесследно, иногда возникает депигментация.

Коинфекция (субклиническая и клиническая) - инфицирование одновременно двумя вирусами.

Аутоинокуляция - механический перенос вируса у инфицированного с одного участка на другие участки тела (например, из ротовой полости на гениталии).

Первый эпизод герпеса - впервые выявленные клинические проявления герпеса у ранее инфицированных лиц.

Рецидив герпеса - повторно регистрируемые клинические проявления герпеса.

Субклиническая инфекция - характеризуется бессимптомной секрецией вируса.

Латентная инфекция - неактивная стадия инфекции. Инфекционный вирус не обнаруживается в биологических материалах (секретах гениталий). Вирус сохраняется в виде ДНК-белкового комплекса в нервных ганглиях.

Эпизодическая терапия – прием противовирусных препаратов из группы синтетических ациклических нуклеозидов в момент рецидива в терапевтических дозах при соблюдении кратности и длительности лечения.

Супрессивная терапия – длительный, иногда многолетний, постоянный прием низких доз противовирусных препаратов из группы синтетических ациклических нуклеозидов вне рецидива заболевания.

1.2 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Генитальный герпес - хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, преимущественно передаваемое половым путем, обусловленное вирусом простого герпеса II и/или I типа.

Возбудитель генитального герпеса - вирус простого герпеса (ВПГ) II и/или I типа.

Уникальными биологическими свойствами ВПГ является тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Персистенция представляет собой способность вируса непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса.

Основными звеньями патогенеза герпетической инфекции являются: тропизм ВПГ к эпителиальным и нервным клеткам (нейродерматотропность), обуславливающий полиморфизм клинических проявлений герпетической инфекции; инфицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы; пожизненная персистенция ВПГ. Герпетическая инфекция сопровождается

развитием специфического гуморального и клеточного иммунитета. Особенности противогерпетического иммунитета: нестерильный (вирус не элиминируется из организма), типоспецифический (преимущественно против соответствующего типа вируса), частично перекрестный. Неэффективность противогерпетического иммунитета обусловлена тем, что вирус в ганглиях сохраняется не в виде интактных частиц, а в форме субвирусных структур – ДНК-белкового комплекса. О неэффективности гуморального иммунитета свидетельствуют рецидивы герпеса на фоне высоких титров противогерпетических антител. Клеточный иммунитет, опосредованный Т-киллерами, естественными киллерами, макрофагами играет важную роль в предупреждении рецидива герпеса.

Важную роль играет местный иммунитет (мукозальный) при рецидивирующем герпесе. Обострение герпеса регистрируют на фоне снижения местного иммунитета при травмах, хирургических вмешательствах, половом контакте с травматизацией слизистых оболочек, местном применении кортикостероидов, обработке лица жидким азотом для омоложения кожи. Репродукция вируса в лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах-макрофагах лежит в основе иммунодефицита по Т-клеточному типу, который выявляется при герпетической инфекции. Механизмы иммунодепрессивного действия обусловлены подавлением хемотаксиса и снижением активности процесса фагоцитоза, угнетением функции естественных киллеров, реакции бласттрансформации лимфоцитов, возможной прямой стимуляции Т-супрессоров. Кроме того, регистрируют 50% снижение уровней иммуноглобулинов класса IgG2, авидности иммуноглобулинов класса IgM. Регистрируют образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), их иммуннопатологическое действие.

Существенную роль в патогенезе герпеса играет интерферонодефицит. Регистрируют подавление интерфероновой реакции лейкоцитов, их способности синтезировать *in vitro* альфа-интерферон при обработке (стимуляции) индукторами интерферона – интерфероногенами. Снижена

способность лимфоцитов синтезировать гамма-интерферон, фибробластов – бета-интерферон. Уровни альфа-, бета- и гамма-интерферонов у больных рецидивирующей герпетической инфекцией снижены в 10 – 20 раз по сравнению с контрольной группой. Регистрируют также местное подавление образования интерферона в очагах герпетических поражений.

1.3 ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

Источник инфекции – больные люди и вирусоносители. Вирус передается горизонтальными и вертикальными путями. ВПГ обнаруживается в различных биологических жидкостях организма: в слюне, моче, сперме, секретах из шейки матки, уретры, влагалища, полости рта, крови, ликворе, везикулярной жидкости. Входными воротами являются слизистые губ, ротовой полости, гениталий, а также кожа.

Инфицирование происходит при попадании вирусосодержащих биологических жидкостей на кожу слизистые при интимных контактах: половым путем (генитогенитальные, генито-анальные, орогенитальные контакты), при поцелуях.

Риск передачи, наибольший при рецидиве и продроме, пациентам следует рекомендовать воздерживаться от половых контактов в это время. Передача может происходить при отсутствии рецидива в результате субклинического или латентного выделения вирусов (Шв, В).

Вертикальный механизм заражения включает внутриутробное инфицирование плода через материнскую кровь, а также восходящим путем (из инфицированной шейки матки в полость матки беременной). Высокий риск заражения регистрируется при преждевременном разрыве оболочек плодного яйца. Наиболее часто заражение плода ВПГ происходит во время родов при прохождении плода через инфицированный родовой канал. Риск инфицирования плода может достигнуть 50 % при развитии первичного генитального герпеса у беременной до 6 недель перед родами; при рецидиве генитального герпеса риск инфицирования плода оценивается в 3-5 %.

1.4 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В клинической практике различают:

- первый клинический эпизод генитального герпеса;
- рецидивирующий генитальный герпес.

По клинико-морфологическим проявлениям генитальный герпес (ГГ) подразделяется:

- первый клинический эпизод первичного ГГ;
- первый клинический эпизод при существующем ГГ;
- рецидивирующий ГГ (РГГ);
- атипичный ГГ;
- бессимптомный ГГ.

По периоду клинических проявлений выделяют:

- продромальный период;
- катаральный период;
- период высыпаний;
- период регресса.

По тяжести процесса различают:

- легкую,
- средней тяжести
- тяжелую формы.

Первичное инфицирование ВПГ у 80-90 % протекает в латентной форме и только в 10-20 % случаев наблюдаются клинические проявления инфекции. Инкубационный период длится от нескольких дней до двух недель. Первый клинический эпизод первичного ГГ характеризуется отсутствием антител к ВПГ крови пациентов и выраженными общими симптомами интоксикации и местными клиническими проявлениями. Обычно герпетическим поражениям предшествуют продромальные явления, проявляющиеся жжением, покалыванием, зудом в зоне будущих высыпаний, повышением температуры тела, головной болью, нарушением сна, ознобом, слабостью, разбитостью.

Неврологические симптомы миалгия, светобоязнь, парестезии в крестце, промежности, нижних конечностей отмечаются у 13 – 35 % больных на 3-5 день высыпаний.

Субъективно в зоне поражения пациенты отмечают зуд, боль, болезненность во время половых контактов (диспареуния); при локализации высыпаний в области уретры - зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия); при вагинальной локализации высыпаний - слизисто-гнойные вагинальные выделения.

При осмотре специалистом регистрируются следующие клинические проявления *первого эпизода первичного ГГ*: гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых оболочек, у мужчин - на половом члене, мошонке, лобке, промежности, в перианальной зоне, уретре; у женщин - на вульве, во влагалище, на шейке матки, уретре, лобке, промежности, анусе. Отмечаются единичные или множественные везикулезные элементы полициклической фестончатой формы с прозрачным содержимым, нередко билатеральные (рис.1.1); поверхностные, покрытые сероватым налетом эрозии размером 2-4 мм соответственно числу бывших пузырьков или сплошная эрозия с гладким дном и неподрывными краями.

При присоединении вторичной инфекции возможно появление гнойного экссудата; региональные лимфоузлы болезненны и увеличены.



Рисунок 1.1

В типичных случаях весь процесс эволюции герпетической сыпи занимает от 15 до 20 дней.

В некоторых случаях проявления при первичном ГГ могут отличаться от классической картины и быть атипичными, что объясняется индивидуальными

различиями иммунитета, влиянием экзогенных факторов или наличием других болезней гениталий.

Первый клинический эпизод при существующей герпетической инфекции характеризуется впервые возникающими клиническими симптомами герпеса в области гениталий на фоне ранее существовавших антител к ВПГ в крови пациента. Проявления заболевания при этом менее интенсивны, чем при *первом клиническом эпизоде первичного ГГ*, но более выражены, чем при рецидивирующей форме болезни.

Рецидивирующий генитальный герпес (РГГ). Рецидивирующая форма простого герпеса регистрируется значительно чаще первичной и характеризуется разнообразной клинической картиной. Выделяют типичную и атипичную формы рецидивирующего генитального герпеса. При типичном течении в большинстве случаев высыпаниям предшествуют предвестники рецидива (продромальные явления) в виде субъективных ощущений зуда, жжения, реже – боли в местах появления высыпаний. Временной интервал между появлением предвестников и формированием очага поражения составляет около суток. Выделяют 4 последовательных стадии клинических проявлений заболевания: эритематозную, везикулезную, корковую, клинического выздоровления. У большинства больных рецидивы ГГ возникают под воздействием провоцирующих факторов, таких, как психо-эмоциональное перенапряжение, стресс, переутомление, гормональный дисбаланс, дефицит микроэлементов, витаминов.

В большинстве случаев клинические симптомы рецидивов менее тяжелые и продолжительные по сравнению с эпизодом первичного ГГ (рис.1.2). Важно иметь в виду, что при РГГ выделение вируса



Рисунок 1.2

продолжается не менее 4 дней, в то время как при первичном эпизоде первичного генитального герпеса – 10-15 дней.

1.4.1 Атипичные формы герпеса

Классический генитальный герпес можно распознать по наличию типичных везикулезных поражений на гиперемизированном отечном основании, прогрессирующих до образования эрозий и корок, которым предшествуют продромальные симптомы, однако следует учитывать, что большинство пациентов страдают атипичными поражениями, признаки которых легко спутать с другими генитальными дерматозами. Частота клинических случаев с атипичным проявлением генитального герпеса достигает 60 %.

Абортивное течение простого герпеса отличается неполной эволюцией высыпаний или их атипичностью. При абортивных формах развитие клинической картины не происходит дальше начальной стадии заболевания; воспалительный процесс может ограничиться развитием эритемы, без формирования типичных пузырьков; к абортивному течению простого герпеса относят также случаи появления типичных субъективных ощущений в виде боли, жжения, дискомфорта в местах обычной для больного локализации герпеса, без развития элементов сыпи. Среди абортивных форм генитального герпеса наиболее часто регистрируют: эритематозную, папулезную и пруригинозную.



Рисунок 1.3

Эритематозная форма (рис.1.3) проявляется эритематозными пятнами различной величины, с неправильными, близкими к округлым, очертаниями и нечеткими границами розоватого цвета, сопровождающимися слабым зудом, жжением; в очагах поражения возможна умеренная отёчность; длительность

заболевания составляет 3-4 дня, после чего высыпания бесследно регрессируют.

Папулёзная форма (рис.1.4) представлена едва заметными папулами; отёчность и гиперемия окружающей кожи при этом обычно отсутствуют.

Пруригинозная форма (рис.1.5) проявляется лишь субъективными ощущениями (зуд или чувство жжения) без образования каких-либо элементов на коже; через сутки субъективные расстройства исчезают.

Диагноз «атипичный генитальный герпес» правомочен для тех нередко встречающихся случаев, при которых специфические проявления ВПГ-инфекции гениталий скрыты симптоматикой сопутствующих местных инфекционных заболеваний (чаще всего кандидозом).

У женщин диагноз «атипичная форма генитального герпеса» ставится гинекологами для обозначения хронического воспалительного процесса внутренних гениталий (кольпит, вульвовагинит, эндоцервицит и т. д.) при наличии лабораторно подтвержденной герпетической природы заболевания (рис.1.6), в отличие от типичной картины болезни, при которой на слизистой оболочке этих органов имеются очаги поражения с везикулезно-эрозивными элементами.



Рисунок 1.4



Рисунок 1.5



Рисунок 1.6

К атипичным формам рецидивирующего генитального герпеса

относится инфекция в форме трещин (рис.1.7), проявляющаяся единичными глубокими трещинами в области половых органов с резко выраженной болезненностью или несколькими микротрещинами с незначительным зудом. Иногда субъективные ощущения отсутствуют и пациенты не обращаются к специалисту.



Рисунок 1.7

Субклиническая форма выявляется обычно при вирусологическом обследовании половых партнеров пациентов с каким-либо заболеванием, передаваемым половым путем, или при обследовании супружеских пар с нарушением фертильности. Клинический диагноз при описанных выше формах герпетической инфекции затруднен и может быть поставлен только при прямом обнаружении ВПГ. Атипичные и бессимптомные формы ВПГ наиболее опасны в эпидемиологическом отношении, так как отсутствие выраженной симптоматики позволяет больным вести активную половую жизнь и инфицировать половых партнеров.



Рисунок 1.8

Отёчная форма (рис.1.8) чаще развивается на участках гениталий, богатых рыхлой клетчаткой, (больших половых губах, мошонке) и может привести к развитию стойкой отёчности, а частые рецидивы – к развитию элифантиазоподобного герпеса. Клиническая картина характеризуется едва заметными везикулами на фоне выраженной отёчности; при локализации герпетических высыпаний на коже с уплотненным

роговым слоем вместо пузырьков могут формироваться мелкие плоские папулезные элементы на слегка отёчном фоне, а везикулы могут отсутствовать.

Геморрагическая форма (рис.1.9) генитального герпеса представлена единичными или множественными везикулезными элементами с геморрагическим содержимым (геморрагическая форма).

Импетигоподобная форма – напоминает по клинической картине стрептококковое импетиго; при этом высыпания в виде фликтен склонны к периферическому росту и при вскрытии образуют массивные слоистые корки.

Язвенно-некротический герпес (рис.1.10) развивается на фоне тяжелого иммунодефицитного состояния у онкологических, гематологических больных, получающих лучевую терапию, иммунодепрессанты или цитостатические препараты, а также при ВИЧ-инфекции. На местах обычных герпетических высыпаний у больных формируются язвы, достигающие в размере 2 см и более. Они могут сливаться, образуя обширные язвенные поверхности с неровными краями. Дно язв мягкое, розово-красное, иногда с серовато-желтоватым налетом. Уплотнение в основании язв отсутствует. Отмечаются болевые ощущения, которые могут быть значительными



Рисунок 1.9



Рисунок 1.10

Бессимптомный ГГ (~ 60% от всех случаев РГГ) характеризуется реактивацией ГИ без развития симптомов заболевания. Несмотря на то, что количество выделяемых вирусов при этой форме заболевания значительно

меньше, чем при клинически выраженных типах, это состояние имеет особо важное эпидемиологическое значение в связи с тем, что именно больные с бессимптомным ГГ чаще всего являются источником инфицирования для своих половых партнеров.

1.5 ДИАГНОСТИКА

Лабораторное подтверждение рекомендуется всем пациентам с подозрением на генитальный герпес, используются методы, которые непосредственно обнаруживают вирус в генитальных образцах. Соскобы, взятые из очагов поражения, моча, эякулят исследуются молекулярно-биологическими методами с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации (Ib, A). Обнаружение ДНК ВПГ в настоящее время считается золотым стандартом и рекомендуется в качестве предпочтительного метода диагностики (Ib, A). Типирование ВПГ в ВПГ-1 и ВПГ-2 рекомендуется пациентам с первым эпизодом генитального герпеса для консультирования и решения вопроса о тактике ведения (III, B).

При рецидивирующих формах типичного генитального герпеса диагноз устанавливается на основании клинических проявлений.

Поскольку выделение ВПГ является периодическим, тестирование мазков у бессимптомных пациентов не рекомендуется для рутинной диагностики, так как маловероятно, что оно даст подтверждение статуса носителя (Ib, A).

Культуральный метод применяется в случае необходимости определения чувствительности вируса к противовирусным препаратом.

Методы обнаружения вирусных антигенов, такие как прямой иммунофлуоресцентный анализ и окрашивание Tzanck и Papanicolaou, больше не рекомендуются, за исключением крайне ограниченных ресурсов (Ib, A).

Серологическое тестирование не рекомендуется рутинно у бессимптомных пациентов (IV, C), но может быть полезно в следующих группах:

- первый эпизод генитального герпеса, для дифференцирования между первичным инфицированием и реинфекцией (III, B);
- сексуальные партнеры пациентов с генитальным герпесом, где высказываются опасения по поводу передачи. Серодискордантные пары могут быть проинформированы о стратегиях снижения риска инфекции и заболевания (Ib, A);
- наличие рецидивирующих или атипичных заболеваний половых органов в анамнезе при отрицательных методах прямого выявления вирусов (III, B).
- тестирование беременных женщин.

С целью выявления циркулирующих противогерпетических антител (IgM, IgG) наиболее часто в сыворотке крови, реже в других биологических жидкостях и секретах организма больного специфических может использоваться метод иммуноферментного анализа (ИФА).

В случае первичного заражения герпес - вирусами при нормально функционирующей иммунной системе запускаются последовательные реакции, индуцирующие формирование специфического иммунитета в течение 14 - 28 дней. Происходит стимуляция В- лимфоцитов. Они вырабатывают сначала IgM с небольшой специфичностью и большой контактирующей поверхностью. Затем появляется клон В – клеток, способных вырабатывать высокоспецифичные IgG. Но в начале первичной инфекции обнаруживаются высокоспецифичные низкоавидные (непрочно 10 связывающиеся с антигеном) IgG, а в дальнейшем продуцируются более совершенные высокоавидные высокоспецифичные IgG. Далее формируются В-клетки памяти, которые при повторном контакте с антигеном способны за короткое время активировать другие клоны вырабатывать IgG. IgM и низкоавидные IgG при первичной инфекции обнаруживают от 4-6 дней с начала клинических проявлений до 2-х месяцев с пиком на 2-ой неделе. Высокоавидные IgG появляются с 10-14дня, концентрация их нарастает, достигает максимума на 4 – 6-ой неделе первичной инфекции, затем в более низких титрах высокоавидные IgG обнаруживают в

течение жизни. Низкоавидные IgG - можно обнаружить только при первичной инфекции. Рецидив чаще не сопровождается появлением антивирусных IgM и приростом титров G-антител. Антитела ВПГ-2 поддерживают диагностику генитального герпеса; антитела ВПГ-1 не различают генитальную и орофарингеальную инфекции.

1.6 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, сопровождающимися эрозивно-язвенными высыпаниями на половых органах (сифилисом, мягким шанкром, паховой гранулемой, трихомонадным баланопоститом, плазмноклеточным баланитом Зуна, болезнью Крона, болезнью Бехчета), а также некоторыми дерматозами (чесоткой, фиксированной эритемой, эритроплазией Кейра, контактным дерматитом, стрептококковым импетиго, шанкриформной пиодермией).

1.7 ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению эпизодического лечения генитального герпеса является наличие клинических проявлений заболевания.

Показаниями к назначению супрессивной терапии являются: тяжелое, с частыми рецидивами (более 6 раз в год) и осложнениями течение заболевания; тяжелые продромальные симптомы; выраженная иммуносупрессия; нарушение психоэмоционального состояния в связи с возможностью передачи ВПГ.

Наличие циркулирующих в сыворотке крови или других биологических жидкостях и секретах организма больного специфических противогерпетических антител не является показанием для назначения терапии.

Цели лечения:

- купирование клинических симптомов генитального герпеса;
- уменьшение частоты рецидивов заболевания и улучшение качества жизни пациентов;

- предупреждение развития осложнений;
- снижение риска инфицирования полового партнера или новорожденного.

Общие замечания по терапии

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:

- период болезни;
- клиническая форма болезни;
- тяжесть заболевания;
- наличие и характер осложнений.

Основным направлением в лечении является применение высокоспецифичных противовирусных препаратов – ациклических нуклеозидов, которые блокируют репликацию ВПГ. Ни один из препаратов не имеет преимуществ в эффективности воздействия на течение заболевания.

Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания. Применение ациклических нуклеозидов сокращает длительность эпизода и уменьшает выраженность симптомов. Однако лечение не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту и тяжесть развития рецидивов в последующем.

1.7.1 Схемы лечения генитального герпеса

Лечение первичного клинического эпизода генитального герпеса:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 7-10 дней (А)
или
- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7-10 дней (В)
или
- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7-10 дней (А)
или
- фамцикловир 250 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7-10 дней (А).

Лечение рецидива генитального герпеса:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5 дней (А)
или

- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 5 дней (В)
- или
- ацикловир 800 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2 дней (В)
- или
- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (А)
- или
- валацикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня (В)
- или
- фамцикловир 125 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (А)
- или
- фамцикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня (В).

Супрессивная терапия:

- валацикловир 500 мг 1 раз в сутки перорально (А)
- или
- фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки перорально (А)
- или
- ацикловир 400 мг 2 раза в сутки перорально (В).

Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально. При достижении стойкого улучшения супрессивная терапия может быть прекращена. Эффективность супрессивной терапии оценивают как минимум по двум рецидивам. В случае ухудшения течения заболевания в дальнейшем может быть принято решение о продолжении супрессивной терапии.

Особые ситуации

Лечение беременных

Беременным с высокой частотой рецидивов (более 6 раз в год) и тем, у кого в I или во II триместре возник первичный клинический эпизод, рекомендован прием ацикловира в последние 4 недели беременности. Такая тактика снижает риск возникновения рецидива заболевания.

Кесарево сечение в качестве профилактики неонатального герпеса необходимо планировать всем беременным, у которых первичный эпизод возник после 34-й недели беременности, т.к. в этом случае существует значительный риск вирусывыделения во время родов. Если родоразрешение через естественные родовые пути неизбежно, необходимо проводить лечение у матери и ребенка.

- ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально в течение 5-10 дней (А)
- или
- ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально в течение 5-10 дней (А).

Лечение герпеса в периоде новорожденности

- ацикловир 20 мг на кг массы тела внутривенно 3 раза в сутки в течение 10-21 дней (А).

1.7.2 Местная противовирусная терапия

Монотерапия наружными средствами пациентам с генитальным герпесом не показана. Назначать местные противовирусные средства целесообразно в качестве дополнительного компонента к системной противовирусной терапии, начиная с появления предвестников рецидива. Доказано, что созревание вирионов происходит и в кожном покрове, в связи с чем для повышения качества терапии желательно использовать и местные лекарственные средства, особенно обладающие комбинированным действием.

Интерферон альфа-2b мазь, гель наносят при помощи шпателя или ватного тампона/ватной палочки на предварительно подсушенную пораженную поверхность 3-5 раз в день в течение 5-6 дней, при необходимости продолжительность курса увеличивают до исчезновения клинических проявлений (IV D).

Бензокаин + интерферон альфа-2b + таурин по 1 суппозиторию (250 000 МЕ или 500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ в зависимости от тяжести заболевания) вагинально 2 раза в сутки ежедневно в течение 10 дней. При затяжных формах 3 раза в неделю через день по 1 суппозиторию в течение 1-3 месяцев.

Solanum tuberosum 0,002% гель тонким слоем 5 раз в сутки в течение 4-5 дней. Курс лечения может быть продлен до 10 дней (IV D).

Solanum tuberosum вагинальные суппозитории 200 мг интравагинально по 1 суппозиторию на ночь в течение 5 дней (IV D).

Solanum tuberosum спрей 200 мг местно по 1 -2 дозы 2-4 р в день в течение 5 дней. (IV D)

Глицерризиновая кислота 100 мг по 1-2 дозы наружно, интрауретрально или интравагинально 5 раз в сутки в течение 5 дней (IV D).

1.7.3 Системные противовирусные препараты

Inosinum pranobexum 500 мг по 1000 мг 3 р в сутки 10 дней. Рекомендуется 3 курса с перерывом 10 дней (B).

Solanum tuberosum 5,0 мл в/в №5 на курс: интервал между инъекциями первые три - 48 часов, последующие две –72 часа (IV D).

Solanum tuberosum суппозитории ректальные 200 мкг на ночь - по 1 суппозиторию двукратно с интервалом 48 или 24 ч. При необходимости курс лечения можно повторить через 1 месяц (IV D).

Аллоферон 1 мг подкожно через день 3-6 инъекций на курс (IV D).

Интерфероны. Известно, что частые рецидивы герпетической инфекции наблюдаются у людей с низкой интерферонсинтезирующей способностью лейкоцитов. Важным моментом в борьбе с ВПГ является стимуляция цитотоксической активности естественных киллеров под влиянием α -интерферона (α -ИФН), так как основная функция этих клеток направлена на подавление активации вируса за счет лизиса инфицированных клеток. Отмечена взаимосвязь состояния интерферонового статуса и клинического течения заболевания, которая заключается в увеличении частоты рецидивов в зависимости от степени выраженности снижения синтеза α - и γ -ИФН, а также цитотоксичности естественных киллеров. Во время ремиссии у пациентов с обострениями не более 4 раз в год уровень продукции α - и γ -ИФН находится в пределах нормы, и лишь в редких случаях отмечается тенденция к уменьшению

интерферонсинтезирующей способности лейкоцитов и цитотоксичности естественных киллеров. У пациентов с часто рецидивирующим характером заболевания выявлено выраженное снижение выработки γ -ИФН и цитотоксичности нормальных киллеров. Угнетение способности лейкоцитов к продукции γ -ИФН наблюдается, в том случае, когда имеются продолжительные (до 21 дня) обострения, что привело к постепенному терапевтическому внедрению ИФН и их индукторов для лечения и профилактики вирусных заболеваний человека. Очень важно учитывать, что иммунные дефекты лабораторно выявляются только под антигенной нагрузкой – во время болезни. Поэтому исследовать функцию противогерпетического иммунитета с целью выявления специфического противогерпетического иммунодефицита надо в динамике болезни, не ограничиваясь однократным определением отдельных показателей иммунного статуса в какой-либо одной стадии болезни. В то же время специфический противогерпетический иммунодефицит, выявляемый у больных с рецидивирующими герпетическими инфекциями, как правило, ограничивает иммуностимулирующие эффекты всех иммуномодуляторов. Поэтому стимулировать дефектную иммунную систему больных во время рецидива нецелесообразно. Назначение иммуномодуляторов показано тем больным, которые находятся в пролиферативной фазе противогерпетического иммунного ответа, а именно не раньше 14-го дня при остром и 7-го дня при рецидивирующем процессе.

При рецидивирующем течении заболевания показано применение интерферона системного действия:

- *интерферона гамма 500000 МЕ* 1 раз в сутки подкожно через день, на курс 5 инъекций (В);
- *бензокаин + интерферон альфа - 2b + таурин суппозитории* ректальные 500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ по 1 суппозиторию в зависимости от тяжести заболевания) 2 раза в сутки в течение 10 дней. Вводят во время рецидива (IV D);

- **интерферон альфа суппозитории 1000 000 МЕ** 1 раза в сутки ректально -10 дней. Вводят во время рецидива (IV D).

1.7.4 Лечение легкой формы рецидивирующего генитального герпеса (обострение 1 раз в 4 месяца)

При обращении в первые 2 дня рецидива:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5 дней (А)
или
- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 5 дней (В)
или
- ацикловир 800 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2 дней (В)
или
- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (А)
или
- валацикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня (В)
или
- фамцикловир 125 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (А)
или
- фамцикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня (В)
или
- фамцикловир 500 мг перорально однократно с последующим применением 3-х доз по 250 мг каждые 12 часов (В).

Рекомендуемые схемы лечения герпесвирусной инфекции фамцикловиром, являются, оптимальными у пациентов с неврологической симптоматикой и болью в период рецидивов за счет уникального фармакокинетического профиля, заключающегося, в том числе в способности пенцикловира проникать в Шванновские клетки.

Антибактериальные препараты (при присоединении бактериальной инфекции).

Противогрибковые средства - при сопутствующей грибковой инфекции.

При обращении более 2 дней рецидива:

- **интерферон альфа-2b мазь, гель** наносят при помощи шпателя или ватного тампона/ватной палочки на предварительно подсушенную пораженную поверхность 3-5 раз в день в течение 5-6 дней, при необходимости продолжительность курса увеличивают до исчезновения клинических проявлений (IV D).
- **бензокаин + интерферон альфа-2b + таурин** по 1 суппозиторию (250 000 МЕ или 500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ в зависимости от тяжести заболевания) вагинально 2 раза в сутки ежедневно 10 дней (IV D).
- **Solanum tuberosum 0,002% гель** тонким слоем 5 раз в сутки в течение 4-5 дней. Курс лечения может быть продлен до 10 дней. (IV D)
- **Solanum tuberosum вагинальные суппозитории 200 мг** интравагинально по 1 суппозиторию на ночь в течение 5 дней. (IV D)
- **Solanum tuberosum спрей 200 мг** местно по 1 -2 дозы 2-4 р в день в течение 5 дней (IV D).
- **глицирризиновая кислота 100 мг** по 1-2 дозы наружно, интрауретрально или интравагинально 5 раз в сутки в течение 5 дней (IV D).

1.7.5 Лечение рецидивирующего генитального герпеса средней формы тяжести (обострение 1 раз в 3 месяца)

1-й этап:

один из нижеперечисленных препаратов:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5 дней (А)
или
- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 5 дней (В)
или
- ацикловир 800 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2 дней (В)
или

– валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (А)

или

– валацикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня (В)

или

– фамцикловир 125 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (А)

или

– фамцикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня (В)

или

– фамцикловир 500 мг перорально однократно с последующим применением 3-х доз по 250 мг каждые 12 часов (В).

По уровню фармакокинетики фамцикловир представляет собой высокоэффективную, хорошо переносимую альтернативу обычно рекомендуемому ацикловиру.

В сочетании с *интерферонами*:

– *интерферон альфа - 2b + бензокаин + таурин суппозитории ректальные 500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ* по 1 суппозиторию в течение 10 дней. При необходимости лечение продолжают по 1 суппозиторию 3 раза в неделю в течение 1-3 месяцев. (IV D).

или

– *интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 1000000 МЕ + токоферола ацетат + аскорбиновая кислота + натрия аскорбат + динатрия эдетат дигидрат + полисорбат + основа масло какао и жир кондитерский* 2 раза в сутки ректально -10 дней. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена, с перерывами между курсами 5 суток. (IV D).

– *интерферон гамма 500000 МЕ* 1 раз в сутки подкожно через день, на курс 5 инъекций.

Местное лечение:

– *Solanum tuberosum 0,002% гель* тонким слоем 5 раз в сутки в течение 4-5 дней. Курс лечения может быть продлен до 10 дней (IV D).

- *Solanum tuberosum* вагинальные суппозитории 200 мг интравагинально по 1 суппозиторию на ночь в течение 5 дней при вагинальной локализации высыпаний (IV D).
- глицирризиновая кислота 100 мг по 1-2 дозы наружно, интрауретрально или интравагинально 5 раз в сутки в течение 5 дней (IV D).
- бензокаин + интерферон альфа - 2b + таурин суппозитории вагинальные 500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ по 1 суппозиторию (в зависимости от тяжести заболевания) 2 раза в сутки в течение 10 дней. (IV D)
- рекомбинантный интерферон альфа-2b гель местно 3-5 раз в день до исчезновения клинических проявлений (IV D).

Антибактериальные препараты (при присоединении бактериальной инфекции).

Противогрибковые средства - при сопутствующей грибковой инфекции.

2-й этап:

- *Inosin pranobex* 500 мг по 2 т 3 р в сутки 10 дней. Рекомендуется 3 курса с перерывом 8 дней (B).
- *Solanum tuberosum* суппозитории ректальные 200 мкг по 1 суппозиторию двукратно с интервалом 48 или 24 ч. При необходимости курс лечения можно повторить через 1 месяц (IV D).
- Раствор *Solanum tuberosum* 0,04 мг/мл 5 мл внутривенно медленно с интервалом 48 или 24 часов 2 инъекции. При необходимости через месяц курс лечения можно повторить (IV D).
- Аллоферон 1 мг подкожно через день 3 инъекции на курс. Для приготовления раствора для инъекций в качестве растворителя использовать 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида(IV D).

1.7.6 Лечение рецидивирующего генитального герпеса тяжелой формы (обострение 1 раз в 2 месяца и более)

1-й этап:

Супрессивная терапия:

– валацикловир 500 мг 1 раз в сутки перорально (А)

или

– фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки перорально (А)

или

– ацикловир 400 мг 2 раза в сутки перорально (В).

Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально. При достижении стойкого улучшения супрессивная терапия может быть прекращена. Эффективность супрессивной терапии оценивают как минимум по двум рецидивам.

По завершению супрессивной терапии химическими аналогами нуклеозидов или при возникновении рецидива на фоне супрессивной терапии:

– ***интерферон альфа - 2b + бензокаин + таурин суппозитории ректальные 500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ*** по 1 суппозиторию в течение 10 дней. При необходимости лечение продолжают по 1 суппозиторию 3 раза в неделю в течение 1-3 месяцев (IV D).

или

– ***интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 1000000 МЕ + токоферола ацетат + аскорбиновая кислота + натрия аскорбат + динатрия эдетат дигидрат + полисорбат + основа масло какао и жир кондитерский*** 2 раза в сутки ректально - 10 дней. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена, с перерывами между курсами 5 суток (IV D).

или

– ***Inosin pranobex 500 мг*** по 2 таблетки 3 раза в сутки 10 дней. Рекомендуется 3 курса с перерывом 8 дней (В).

или

- *Solanum tuberosum* суппозитории ректальные 200 мкг по 1 суппозиторию двукратно с интервалом 48 или 24 ч. При необходимости курс лечения можно повторить через 1 месяц (IV D).

или

- *Раствор Solanum tuberosum 0,04 мг/мл 5 мл* внутривенно медленно с интервалом 48 или 24 часов 2 инъекции. При необходимости через месяц курс лечения можно повторить (IV D)

или

- *Аллоферон 1 мг* подкожно через день 3 инъекции на курс. Для приготовления раствора для инъекций в качестве растворителя использовать 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида(IV D).

В случае обострений герпеса может быть принято решение о продолжении супрессивной терапии.

1.7.7 Вакциноterapia

Вакциноterapia может рекомендоваться при лечении рецидивирующей герпетической инфекции. На эффективность противогерпетических вакцин влияет ряд обстоятельств, связанных как с качеством самих вакцин, так и с особенностями герпес-вирусных инфекций. Прежде всего вакцина должна содержать в нужной пропорции групповые, типовые и гаплотипоспецифические антигены герпес-вирусов. Она должна иметь минимальную вирулентность, но максимальную иммуногенность. Вакцина не должна содержать иммуногенного балласта (культуральных примесей, культуральных фагов и вирусов) и гарантированно не обладать мутагенностью.

Герпетическая поливалентная вакцина 0,2 мл в/к № 5 на курс: интервал между инъекциями 4 дня; два цикла с интервалом 10 дней. Вводят вне рецидива. Ревакцинация 3 – 5 раз через 3-6 -12 месяцев.

1.7.8 Патогенетическая терапия

Рекомендуется проведение метаболической, антиоксидантной терапии [D].

1.7.9 Реабилитация

Рекомендуется включить в план реабилитационных мероприятий на всем протяжении специального лечения оказание социально-психологическую поддержку. Рекомендуется комплексный характер восстановительных мероприятий с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия. Рекомендуется соблюдать последовательность и преемственность проводимых мероприятий, обеспечивающих непрерывность на различных этапах реабилитации и диспансеризации (IV C).

1.8 ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового полового партнера

- валацикловир 500 мг перорально 1 раз в сутки в течение 12 месяцев при регулярных половых контактах (A).

ГЛАВА 2. ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

2.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция (синоним: цитомегалия) - широко распространенная оппортунистическая вирусная инфекция, характеризующаяся многообразными проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с возможностью поражения половых органов и мочеполового тракта.

2.2 ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель цитомегаловирусной инфекции - вирус простого герпеса 5 типа. *Cytomegalovirus hominis* (HCMV, цитомегаловирус человека (ЦМВ)) - условно-патогенный ДНК-содержащий вирус, относится к семейству бета-герпесвирусов. Как и другие вирусы герпеса, ЦМВ обладает выраженным цитопатическим действием. В настоящее время зарегистрировано 4 штамма ЦМВ: АД₁₆₉, Davis, Towne, Kerr. Этиологическое значение для человека имеют все 4 штамма. От одного человека можно выделить несколько штаммов.

Первичное инфицирование гениталий любым из ЦМВ может вызвать клиническую картину заболевания, ее выраженность может зависеть от предыдущей инфекции или быть бессимптомным. После прекращения вирусывыделения ЦМВИ принимает латентное течение. В настоящее время ЦМВ часто регистрируется в состоянии латенции в эпителиальных клетках слюнных желез и канальцев почек и выделяясь при этом из организма со слюной и мочой – так называемый «asymptomatic virus shedding». На фоне иммуносупрессии может возникать реактивация вируса, что сопровождается его интенсивной репликацией и обнаружением в различных биологических жидкостях. Таким образом, ЦМВИ может протекать и как устойчивая латентная инфекция с периодической реактивацией вируса, и как вяло персистирующая литическая инфекция, например, в слюнных железах.

Механизм развития цитомегаловирусной инфекции зависит от ряда факторов: возраста человека, состояния иммунитета, путей заражения.

Непременным условием для развития клинически выраженной ЦМВ-инфекции у взрослых пациентов является наличие нарушений в клеточном звене иммунитета. Особенностью современного течения инфекционного процесса в генитальном тракте является сочетанный характер поражения, то есть одновременное присутствие нескольких этиологически значимых возбудителей: бактерий, вирусов, простейших. При этом возможно изменение патогенности каждого возбудителя и, как следствие, клинических проявлений заболевания. Основой формирования хронического воспалительного процесса является сочетание имеющейся иммунокомпрометации и вызванной инфекционным процессом иммунной недостаточности, наиболее ярко, проявляющимися при сочетанном инфицировании. Длительно протекающие воспалительные заболевания органов малого таза, обусловленные гонореей, мочеполовым трихомониазом, хламидийной инфекцией и/или ассоциированные с условно патогенной флорой урогенитального тракта способствуют реактивации цитомегаловирусной инфекции, на фоне снижения локального и системного иммунитета. У женщин с другими генитальными инфекциями цитомегаловирус в цервикальном канале шейки матки обнаруживался в 6,5 раз чаще, чем не имеющих ИППП.

2.3 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЦМВИ - типичный антропоноз. Источником инфекции является больной человек той или иной формой заболевания или хронический вирусоноситель. Источник наиболее опасен в активной фазе после первичного инфицирования или в период обострения инфекции.

2.4 ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

- воздушно-капельный,
- контактно-бытовой
- трансплацентарный (редко);
- половой контакт (инфицирование происходит при любых формах половых контактов через сперму, отделяемое цервикального канала, влагалища, прямой кишки, слюну, мочу в период выделения вируса.

2.5 КЛАССИФИКАЦИЯ

В клинической практике различают следующие состояния:

- I. Острая форма цитомегаловирусной инфекции УГТ;
- II. Хроническая форма цитомегаловирусной УГТ:
 - 1. Латентное носительство, инаппарантные, субклинические формы;
 - 2. Реактивация инфекции.
- I. Локализованная форма ЦМВИ (цитомегаловирусная инфекция УГТ);
- II. Генерализованная форма ЦМВИ.

Острая форма ЦМВИ приобретенной половым путем наиболее часто наблюдается у сексуально активных молодых людей. Вирус поражает преимущественно эпителиальные клетки слюнных желез, По своим клиническим проявлениям напоминает инфекционный мононуклеоз, со стороны генитального тракта - уретрит, цервицит, вагинит. Длительность инкубационного периода 20 - 60 дней. Болезнь проявляется в появлении признаков общей интоксикации, отмечаются озноб, слабость, головная боль. При исследовании периферической крови отмечается относительный лимфоцитоз, количество лейкоцитов может быть нормальным, чаще пониженным. Со стороны генитального тракта регистрируется гиперемия и отечность слизистых оболочек уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области; слизисто-гнойные выделения. В микроскопическом исследовании отделяемого урогенитального тракта - лейкоцитоз, молекулярно-биологическим методом при помощи ПЦР обнаруживается ДНК ЦМВ в клинически значимом титре. Симптомы со стороны генитального тракта могут присутствовать в течение 8 - 24 недель. После первичного инфицирования вирус переходит в латентное состояние.

Хроническая форма цитомегаловирусной инфекции УГТ.

Инаппарантные, субклинические формы хронической ЦМВИ сопровождаются репликацией ЦМВ в УГТ, в отсутствие клинических

симптомов, тогда как *реактивированная форма хронической ЦМВИ в УГТ*, сопровождается симптомами воспаления, не имеющими специфических клинических особенностей.

Локализованная форма ЦМВИ урогенитального тракта, часто сочетается с инфекциями, передаваемыми преимущественно половым путем, не инфекционными заболеваниями урогенитального тракта, тогда как **генерализованная форма** - регистрируется у взрослых с иммунодефицитными состояниями, соматической патологией. При этом могут поражаться несколько органов, либо встречаться единичные цитомегалические клетки с незначительной инфильтрацией в двух органах.

2.6 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

При **острой форме или хронической форме с рективацией ЦМВИ в УГТ** (рис.2.1, 2.2):

- дискомфорт в области поражения;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- при поражении уретры - зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- при вагинальной локализации процесса - слизисто-гнойные вагинальные выделения;
- при поражении вульвы мелкие уплотнения (1 - 2 мм) в области слизистой оболочки больших и малых губ, пальпация которых болезненна, возможно наличие налета беловато-голубоватого цвета;

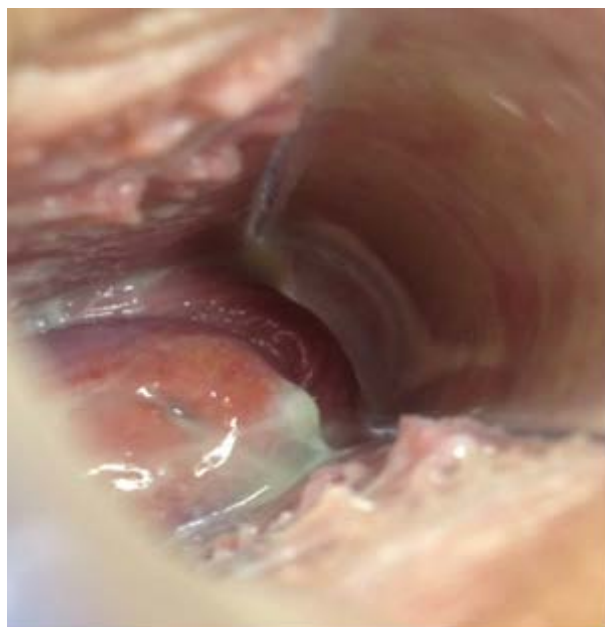


Рисунок 1.11

- при поражении прямой кишки слизистые, реже слизисто – гнойные выделения, гиперемия, отечность слизистой ануса.
- общие симптомы интоксикации (повышение температуры тела, головная боль, недомогание, нарушения сна), возникающие чаще при острой форме заболевания, чем при его реактивации.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность, эрозии слизистых оболочек уретры, ануса и\или кожи головки и крайней плоти полового члена у мужчин;
- гиперемия и отечность единичные или множественные поверхностные эрозии в области влагалища, шейки матки, ануса у женщин;
- слизисто-гнойные выделения;
- мелкие уплотнения (1 - 2 мм) в области слизистой оболочки больших и малых губ, налет беловато-голубоватого цвета.

Хроническая форма ЦМВИ с персистирующим течением в УГТ (инаппарантное, субклиническое течение) не проявляется клиническими симптомами.



Рисунок 2.2

Хроническая форма ЦМВИ латентное течение не проявляется клиническими симптомами.

2.7 ДИАГНОСТИКА

Диагноз ЦМВИ УГТ может быть поставлен только на основании лабораторного обследования, так как латентное носительство, инаппарантные, субклинические формы хронической инфекции обычно не проявляются клиническими симптомами, а при реактивации инфекции субъективные и объективные симптомы не имеют отличительных черт. Рекомендуются

методы, при которых осуществляется прямое выявление вируса. Соскобы, взятые из очагов поражения: уретры, цервикального канала, шейки матки, эндометрия, моча, эякулят, исследуются молекулярно-биологическими методами в реальном времени с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации (Ib, A). Обнаружение ДНК ЦМВ в настоящее время считается золотым стандартом и рекомендуется в качестве предпочтительного метода диагностики (Ib, A). При необходимости исключения генерализованной формы ЦМВИ рекомендуется детекция ДНК ЦМВ в клетках крови, моче и слюне.

Культуральный метод применяется в случае необходимости определения чувствительности вируса к противовирусным препаратом.

Допустимо применение цитоскопического исследования соскобов из уретры, цервикального канала шейки матки, влагалища, прямой кишки, мочи, спермы при котором обнаруживаются специфичные для ЦМВ гигантские клетки («совиный глаз»).

Поскольку выделение ЦМВ из мочепоолового тракта является периодическим, тестирование мазков у бессимптомных пациентов не рекомендуется для рутинной практики.

При постановке диагноза острой ЦМВИ ведущая роль принадлежит серологическим маркерам – выявлению антител классов IgM, и IgG с определением их авидности. При первичном заражении вирусом на 5–7-й день вырабатываются анти-ЦМВ IgM, через 10–14 дней – низкоавидные анти-ЦМВ IgG. Антитела класса IgM – маркер острой или недавней инфекции. Специфичность и чувствительность тестов выявления IgM при использовании различных тест-систем, основанных на методе иммуноферментного анализа (ИФА), составляют 56–75 и 30–88% соответственно. Ложноположительный результат при обнаружении IgM возможен в присутствии в сыворотке крови ревматоидного фактора, развития аутоиммунных реакций к клеточным антигенам (коллагенозы), наличия активной репликации других герпесвирусов (вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса б), или низкого качества тест-системы.

Для повышения специфичности теста, исключения ложноположительного результата возможно обследование методом иммунохемилюминесценции, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с ИФА. При выявлении в крови анти ЦМВ IgM, в отсутствии анти-ЦМВ IgG рекомендуется повторное исследование крови через 2 недели для установления факта обнаружения IgG (сероконверсии). При наличии IgG-антител желательно определить их степени avidности. Проведение теста на avidность антител класса IgG является обязательным при их обнаружении совместно с IgM у беременных.

При латентной инфекции в крови присутствуют только высокоавидные IgG-антитела. Уровень IgG-антител не отражает степени репликативной активности вируса и не может служить основанием для постановки диагноза активной формы инфекции и назначения специфической противовирусной терапии.

Серологическое тестирование может быть полезно в следующих группах:

- сексуальные партнеры пациентов с ЦМВИ УГТ, где высказываются опасения по поводу передачи;
- серодискордантные пары могут быть проинформированы о стратегиях снижения риска инфекции и заболевания (Ib, A);
- тестирование беременных женщин. Серонегативные женщины по ЦМВИ должны быть проинформированы о стратегиях предотвращения инфекции во время беременности.

При необходимости проведения контрольных лабораторных исследований используют те же методы, что при постановке диагноза, с применением таких же тест-систем, наборов, реактивов и желательно в тех же лабораториях.

Консультации смежных специалистов. В связи с возможностью реактивации ЦМВИ В УГТ у пациентов с ВЗОМТ, необходима консультация

гинеколога и уролога. В случае подозрения на поражение других внутренних органов и систем привлекается инфекционист и специалисты соответствующего профиля.

При рецидивирующем течении необходима консультация клинического иммунолога для установления характера и степени вторичного иммунодефицита.

Эпидемиологический анамнез. Среди данных эпидемиологического анамнеза имеют значение возможное наличие ЦМВ у полового партнера, число половых партнеров.

2.8 ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения ЦМВИ УГТ является наличие клинических проявлений заболевания и обнаружение ДНК ЦМВ в образцах (в соскобах и/или биологических жидкостях) органов малого таза.

Наличие циркулирующих в сыворотке крови пациента специфических противоцитомегаловирусных антител не является показанием для назначения терапии.

Цели лечения:

- купирование клинических симптомов;
- улучшение качества жизни пациентов;
- предупреждение развития осложнений;
- снижение риска инфицирования полового партнера или новорожденного.

Общие замечания по терапии

В случае *реактивации* или *персистирующего течения хронической формы ЦМВИ в УГТ* обязательным условием является выявление и лечение сопутствующей патологии, в первую очередь ИППП.

Рекомендуется обследование и при необходимости лечение половых партнеров, так как достоверно более часто отмечается выделение ДНК CMV в соскобах из уrogenитального тракта у партнеров пациенток с реактивированным течением ЦМВИ в сочетании с инфекциями, передаваемыми половым путем в сравнении с половыми партнерами женщин без инфекционных заболеваний УГТ.

В случае обнаружения ИППП проводится этиопатогенетическая терапия в соответствии с клиническими рекомендациями:

- ✓ Уrogenитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium* - джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10-20 дней или доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10-20 дней;
- ✓ Хламидийная инфекция - доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7-21 день или джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10-20 дней;
- ✓ Уrogenитальные заболевания, вызванные *Ureaplasma spp. Mycoplasma hominis* - доксициклина моногидрат по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней или джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней;
- ✓ Кандидозная инфекция – флуконазол 150 мг 1 р. от 1 до 4 капсул на курс;
- ✓ Бактериальный вагиноз – метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 7 дней, в случае рецидивирования заболевания и/или обнаружения *Atopobium vaginae* - нифуратель 200 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки 5 дней, вместе с Макмирор комплекс по 1 суппозиторию на ночь 8 дней.
- ✓ Генитальный герпес – валацикловир 500 мг х 2 раза в сутки 10 дней.
- ✓ Трихомониаз – метронидазол 500 мг х 2 р. в сутки, 7 -10 дней.

Для профилактики дисбиотических изменений генитального тракта, после проведения антибактериальной терапии рекомендуется дотация микробиоценоза лактобактериями. Штаммы лактобактерий, вырабатывая

молочную кислоту, снижают кислотность влагалищного содержимого, адгезируются к клеткам эпителия, блокируя эпителиальные рецепторы, вырабатывают перекись водорода, подавляя рост условно-патогенной микрофлоры.

- ✓ Лактонорм, ацидофильные бактерии по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день (утром и вечером) в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней. В случае необходимости курс лечения может быть продлен.

или

- ✓ Лактожиналь - лиофилизированная культура лактобактерии *L. casei hamnosus Doderleini* по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день (утром и вечером) в течение 7 дней, или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней. В случае необходимости курс лечения может быть продлен.

Для снижения активности ЦМВ в УГТ проводится комбинированная терапия с применением противовирусных, иммунных препаратов, интерферонов. В тяжелых случаях применяется посиндромальная терапия (в зависимости от вовлечения в инфекционный процесс внутренних органов). Обоснованием включения в терапевтический комплекс противовирусных средств с иммуномодулирующим действием является то, что клинические проявления инфекции обычно связаны с иммунодефицитными состояниями разной степени выраженности.

Купирование реактивированной формы ЦМВ-инфекции в УГТ:

- валацикловир 1000 мг 3 раз в сутки перорально 21 день.
- **интерфероны:**
 - *интерферон альфа - 2b + бензокаин + таурин суппозитории ректальные 500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ* по 1 суппозиторию в течение 10 дней. При необходимости лечение продолжают по 1 суппозиторию 3 раза в неделю в течение 1-3 месяцев. (IV D).

или

- **интерферон альфа-2Б человеческий рекомбинантный 1000000 МЕ + токоферола ацетат + аскорбиновая кислота + натрия аскорбат + динатрия эдетат дигидрат + полисорбат + основа масло какао и жир кондитерский** 2 раза в сутки ректально - 10 дней. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена, с перерывами между курсами 5 суток (IV D).

– **противовирусные препараты:**

- **Inosin pranobex 500 мг** по 2 т 3-4 р в сутки 5-10 дней. Рекомендуется 3 курса с перерывом 8 дней (B). Для снижения риска реактивации 1 таблетка 2 раза в день в течение 30 дней.

или

- **Раствор Solanum tuberosum 0,04 мг/мл 5 мл** внутривенно медленно трехкратно в течение первой недели с интервалом 48 часов и двукратно в течение второй недели с интервалом 72 часа 5 инъекций на курс. (IV D).

или

- **Solanum tuberosum суппозитории ректальные 200 мкг** по 1 суппозиторию в сутки, 7 дней. (IV D).

2.9 ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика инфицирования ЦМВИ здорового полового партнера.

Рекомендовано консультирование и информирование серонегативных по ЦМВ женщин, планирующих беременность или уже беременных, об источниках и путях инфицирования.

Для снижения риска первичного инфицирования ЦМВ беременным, не имеющим специфических антител IgG, рекомендовано использование барьерных методов контрацепции, исключение оральных контактов.

2.10 КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Обратилась пациентка 30 лет, направлена гинекологом женской консультации с диагнозом рецидивирующий цервицит и вагинит; бесплодие неуточненное.

Жалобы: на обильные выделения из влагалища и боли внизу живота при половом контакте, отсутствие беременности в течение 3 лет.

Анамнез заболевания: в течение нескольких лет отмечает периодически появляющиеся выделения из влагалища, неоднократно лечилась у гинеколога местными вагинальными препаратами, принимала два курса антибиотиков по 5 и 7 дней. После терапии отмечала нормализацию выделений на 2–3 месяца. В дальнейшем симптомы заболевания возвращались. Последнее время проводимая терапия неэффективна. В браке 5 лет. В течение 3 лет половые контакты без контрацепции. Беременность не наступает. Со слов пациентки, 2 года назад муж по просьбе гинеколога обследовался у уролога, патологии не выявлено, больше не обследовался и не лечился.

Клинический осмотр: шейка матки – эндо- и экзоцервицит; слизистая влагалища гиперемирована; в цервикальном канале – слизисто-гнойное отделяемое; в заднем своде влагалища – обильные жидкие выделения без запаха; pH влагалищного содержимого – 5,5; тест КОН – слабоположительный.

Предварительный диагноз: цервицит, вульвовагинит.

План лабораторного обследования пациентки:

- молекулярно-генетическое исследование (полимеразная цепная реакция – ПЦР) с целью определения ДНК возбудителей наиболее распространенных ИППП;
- бактериоскопическое исследование отделяемого уретры, цервикального канала, влагалища;
- бактериологическое исследование на гонорейную и трихомонадную инфекции;

- бактериологическое исследование на микоплазменную инфекцию.

Рекомендовано обследование мужа:

- молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) на ИППП;
- микроскопическое исследование мазка (соскоба) из уретры;
- бактериологическое исследование на гонорейную и трихомонадную инфекции;
- бактериологическое исследование эякулята на условно-патогенную микрофлору.
- бактериологическое исследование на микоплазменную инфекцию;
- микроскопическое исследование секрета предстательной железы;
- анализ эякулята (спермограмма).

Результаты обследования пациентки:

- молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) на урогенитальные инфекции:
 - ✓ обнаружены ДНК *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, ДНК ЦМВ и ДНК ВПГ 2 типа;
- бактериоскопическое исследование отделяемого женских половых органов:
 - ✓ *шейка матки*: лейкоциты 40–45 в поле зрения; микрофлора: короткие палочки, кокки, обильно, ключевые клетки;
 - ✓ *влагалище*: лейкоциты 50–60; микрофлора: кокко-бациллярная, обильно; ключевые клетки,
 - ✓ *уретра*: лейкоциты 0–2 в поле зрения; микрофлора: короткие палочки.
- Бактериологическое исследование на гонорею и трихомонады – рост возбудителей не обнаружен.
- Бактериологическое исследование на микоплазменную инфекцию: обнаружен рост колоний: *U. urealyticum* – 10^5 КОЕ/мл; *M. hominis* – 10^5 КОЕ/мл.

Заключительный диагноз: эндометрит, цевидит, вагинит, ассоциированные с микоплазменной инфекцией. ЦМВИ УГТ. Генитальный герпес.

Результаты обследования мужа:

- микроскопическое исследование мазка (соскоба из уретры): лейкоциты 0–1 в поле зрения; микрофлора не обнаружена;
- микроскопическое исследование секрета предстательной железы: лейкоциты: 50–55; эритроциты: 5–6; флора: кокки, короткие палочки обильно;
- молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) на ИППП: обнаружены ДНК *M. genitalium M. hominis*, *U. urealyticum*, *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, ДНК ЦМВ;
- анализ эякулята: объем 8 мл; pH 9,0; нарушение подвижности сперматозоидов (снижение количества активно подвижных сперматозоидов); лейкоцитоз $3 \cdot 10^6$;
- бактериологическое исследование на гонорею и трихомонады – рост возбудителей не обнаружен.
- Бактериологическое исследование на микоплазменную инфекцию: обнаружена обсемененность исследуемого материала: *M. hominis* – 10^6 КОЕ/мл; *U. urealyticum* – 10^7 КОЕ/мл.

Заключительный диагноз: Уретрит ассоциированный *M. genitalium*, , простатит, ЦМВИ УГТ.

Лечение.

Учитывая хронический характер воспаления и наличие восходящей инфекции, паре рекомендована комбинированная терапия в течение 20 дней:

- 1) доксициклина моногидрат 100 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 10 дней вместе с метронидазолом 500мг 2 раза в сутки перорально 10 дней.
- 2) Далее джозамицин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней вместе с нифурателем 400 мг 2 раза в сутки перорально 10 дней.
- 3) Раствор очищенного экстракта побегов *Solanum Tuberosum* 0,04 мг в/в по 5,0 мл №5 на курс: первые три инъекции с интервалом 48 часов, последующие две – с интервалом 72 часа, внутривенно струйно медленно.

4) интерферон альфа - 2b + бензокаин + таурин суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ по 1 суппозиторию в течение 10 дней.

5) пациентке после окончания приема антибиотиков - Лактонорм, ацидофильные бактерии по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день (утром и вечером) в течение 7 дней.

Результаты клинического осмотра через 21 день после окончания терапии:

шейка матки чистая; выделения умеренные; pH 4,0

Результаты лабораторного обследования пациентки после лечения:

- молекулярно-биологическое исследование (ПЦР): *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis*, *U. Urealyticum*, *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, ДНК ЦМВ и ВПГ 1 и 2 типа не обнаружены.
- Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов: шейка матки: лейкоциты 3–5 в п/з; микрофлора: короткие палочки, умеренно; лейкоциты, влагалище: 0–2 п/з; микрофлора: палочковая, умеренно.

Результаты обследования мужа через 21 день после окончания терапии:

- микроскопическое исследование секрета предстательной железы: лейкоциты: 0–2; эритроциты: 0; флора: не обнаружена.
- бактериологическое исследование на *M. hominis*, *U. Urealyticum*, *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, ДНК *Mycoplasma genitalium*, ЦМВ – не обнаружены.

Было рекомендовано контрольное исследование эякулята через 3 месяца после окончания лечения.

Исследование эякулята не проводилось в связи с наступлением самостоятельной беременности через 2 месяца.

Выводы:

- 1) при рецидивирующем течении цервицитов и вагинитов необходимо комплексное обследование полового партнера;
- 2) назначение терапии с учетом этиологического и топического диагноза, характера течения инфекционного процесса способствует клиническому и лабораторному излечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М. Препараты для лечения герпетической инфекции. Российские аптеки. 2005; 71 (1): С. 30 – 33.
2. Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р. Герпес. Баку: Victory, 2013:352 с.
3. Баткаев Э.А. Генитальный герпес. Вестник последипломного медицинского образования. 2013; 3: С. 20 – 24.
4. Всемирная организация здравоохранения. Вирус простого герпеса. Информационный бюллетень № 400. Январь 2016г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru/>
5. Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон. Комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М.: ИНКО-ТНК, 2002: 52 с.
6. Желязникова Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина. Вопр. вирусол. 2002;4: С.6 – 8.
7. Злотникова М.В., Новикова И.А. Механизмы естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2 типа. Проблемы здоровья и экологии. 2014; 1 (39): С. 7 – 14.
8. Змушко Е.И., Шувалова Е.Е., Кацалуха В.В., Старенченко В.В. Сравнительная оценка эффективности индукторов интерферона при экспериментальной генерализованной герпетической инфекции. Инфекционные болезни. 2014; 12(2): С. 59 – 63.
9. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Щубелко Р.В. Коррекция цитокиновых нарушений у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. Фарматека. 2014;10 (283): С. 48 – 54.
10. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: Спецлит, 2006: 302 с.
11. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. Клиническая медицина. 2015; 93(4): С. 16 – 24.

- 12.Кудин А.П., Германенко И.Г., Астапов А.А. Роль Herpes simplex в патологии человека. Ч. 3. Лабораторная диагностика, лечение и профилактика герпетической инфекции. Мед. новости. 2004;9: С. 3 – 10.
- 13.Мельниченко А.В., Мезенцева М.В., Шаповал И.М. и др. Сравнительная оценка показателей интерферонового, иммунного и цитокинового статуса при комплексном исследовании больных с герпесвирусными инфекциями. Вопр. вирусол. 2011;6: С.11 – 33.
- 14.Покровская М.С. Герпес-вирусные инфекции – краткий обзор литературы [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://lages-lab.ru/article_4.htm
- 15.Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002: 100с.
- 16.Рахматулина М.Р. Комбинированная терапия больных рецидивирующей аногенитальной герпетической инфекцией. Антибиотики и химиотерапия. 2011; 56 (11-12): С. 25 – 29.
- 17.Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Рыбалкина Т.С., Рыбалкин С.Б., Смагина А.Н., Исаков В.А., Коваленко А.Л. Модифицированная терапия герпетической инфекции. Клиническая медицина. 2011; 89 (3): С. 54 – 57.
- 18.Халдин А.А., Игнатъев Д.В., Васильев А.Н. Простой герпес: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009; 1: С. 35 – 39.
- 19.Халдин А.А., Самгин М.А., Львов А.Н. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике. Российский журнал кожных и венерических болезней.2008; Т.1:С.21 – 25.
- 20.Хрянин А.А., Решетников О.В. Индукторы интерферона в терапии генитального герпеса у женщин. Акушерство и гинекология. 2015; 7: С. 88 – 93.
- 21.Шперлинг И.А., Венгеровский А.И., Шперлинг Н.В. Фармакологическая коррекция индукторами интерферона цитокиновых нарушений при

- рецидивирующем генитальном герпесе. Эксперим. и клин. Фармакология. 2010; 73(8):С. 39 – 42.
22. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F, et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 8–13.
23. Arshad Z., Alturkistani A., Brindley D. Tools for the Diagnosis of Herpes Simplex Virus 1/2: Systematic Review of Studies Published Between 2012 and 2018. *JMIR Public Health Surveill.* 2019;5(2): e14216. doi: 10.2196/14216.
24. Bodsworth N, Bloch M, McNulty A, et al. 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study. *Sex Health* 2008; 5:219–225.
25. Borrego L., Castro I., Francés A. et al. Treatment of acyclovir-resistant perianal herpetic ulceration with intramuscular interferon alfa. *Arch. Dermatol.* 1996; 132(10): P. 1157 – 1158.
26. Cabrera-Gomez J.A., Lopez-Saura P. Recent advances in the treatment the nervous system disorders with interferon-alpha. *Rev. Neurol.* 1999; 29(12):P. 1225 – 1235.
27. Cardamakis E., Relakis K., Kotoulas I.G. et al. Treatment of recurrent genital herpes with interferon alpha-2alpha. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1998; 46(1): P. 54 – 57.
28. Cardamakis E., Relakis K., Kotoulas I.G. et al. Treatment of recurrent genital herpes with interferon alpha-2alpha. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;46(1):54-7.
29. Carr D.J., Tomanek L., Silverman R.H. RNA-dependent protein kinase is required for alpha-1 interferon transgene-induced resistance to genital herpes simplex virus type 2. *J Virol.* 2005 Jul;79(14):9341-5.
30. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, et al. Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol* 2001 Apr; 144: 818-24.

31. Crespi H., de Mora E., Pueyo S. et al. Therapeutic use of human leukocyte interferon in dermatologic disorders caused by herpes simplex virus. Multicenter study. *Med. Cutan. Ibero Lat. Am.* 1988; 16(6): P.459 – 465.
32. Feltner C., Grodensky C., Ebel C. Serologic Screening for Genital Herpes: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016; 316(23):2531-2543. doi: 10.1001/jama.2016.17138.
33. Field H.J., Biswas S. Antiviral drug resistance and helicase-primase inhibitors of herpes simplex virus. *Drug Resist. Updat.* 2011; 14 (1): P. 45 – 51.
34. Gill N., Chenoweth M.J., Verdu E.F., Ashkar A.A. NK cells require type I IFN receptor for antiviral responses during genital HSV-2 infection. *Cell. Immunol.* 2011; 269 (1): P. 29 – 37.
35. Granados Loarca E.A., Estrada Barrondo E.A. Treatment of genital herpes with alfa2b interferon. *Actas. Urol. Esp.* 2000; 24(5): P. 388 – 392.
36. Granados Loarca E.A., Estrada Barrondo E.A. Treatment of genital herpes with alfa-2b interferon. *Actas Urol Esp.* 2000 May;24(5):388-92.
37. Groves M.J. Genital Herpes: a review. *Am Fam Physician.* 2016; 93(11):928-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27281837>
38. Heslop R., Roberts H., Flower D. et al. Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8):CD010684. doi: 10.1002/14651858.CD010684.pub2.
39. Hollier LM1, Eppes C. Genital herpes: oral antiviral treatments. *BMJ Clin Evid.* 2015 Apr 8;2015. PMID: PMC4389798
40. Lassus A., Bergelin I., Paloranta A., et al. Efficacy of interferon and placebo in the treatment of recurrent genital herpes: a double-blind trial. *Sex Transm Dis.* 1987 Oct-Dec;14(4):185-90. *Sex Transm Dis.* 1987 Oct-Dec;14(4):185-90.
41. Le Cleach L., Trinquart L., Do G. et al. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD009036. doi: 10.1002/14651858.CD009036.pub2.

42. Lieberman L.A., Hunter C.A. Regulatory pathways involved in the infection-induced production of IFN-gamma by NK cells. *Microbes. Infect.* 2002; 4 (15): P. 1531 – 1538.
43. Liu ., Yi Y., Chen W. Development and evaluation of the quantitative real-time PCR assay in detection and typing of herpes simplex virus in swab specimens from patients with genital herpes. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):18758-64.
44. Looker K.J., Elmes J.A.R., Gottlieb S.L. et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(12):1303-1316. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30405-X.
45. L-pez Garc" a F., Enr" quez Ascarza R., Rodr" guez Mart" nez J.C. et al. Interferon therapy for herpes simplex virus infection in a 70 years old patient. *An. Med. Interna.* 2002; 19(11):P. 600 – 601.
46. Milpied B., Janier M., Timsit J. et al. Diagnostic and therapeutic recommendations for sexually transmitted diseases: Genital herpes. *Ann Dermatol Venereol.* 2019 Jan;146(1):31-36. doi: 10.1016/j.annder.2018.07.029
47. Mindel A., Kinghorn G., Allason-Jones E. et al. Treatment of first-attack genital herpes — acyclovir versus inosine pranobex. *Lancet.* 1987; 1(8543): P.1171–1173.
48. Murphy J.A, Duerst R.J., Smith T.J., Morrison L.A. Herpes simplex virus type 2 virion host shutoff protein regulates alpha/beta interferon but not adaptive immune responses during primary infection in vivo. *J Virol.* 2003 Sep;77(17):9337-45.
49. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA.* 2010;304(8):859–66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736469>
50. Pinninti S.G. 1, Kimberlin D.W. Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clin Perinatol.* 2014; 41(4):945-55. doi:10.1016/j.clp.2014.08.012.
51. Pinninti S.G., Kimberlin D.W. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol.* 2018;42(3):168-175. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.004

52. Sacks SL. Famciclovir suppression of asymptomatic and symptomatic recurrent anogenital herpes simplex virus shedding in controlled, parallel-group, single-center trial. *J Infect Dis* 2004 189 (8): 1341-7
53. Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infect Drug Resist*. 2016; 9:129-41. Doi: 10.2147/IDR.S96164.
54. Scalvenzi M., Ceddia C. Research in simple blind with natural interferon alpha at low dosage on subjects affected by labialis and genitalis herpes simplex. *Clin Ter*. 2000;151(1 Suppl 1):13-8.
55. Sénat M.V., Anselem O., Picone O. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 224:93-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011
56. Shupack J., Stiller M., Knobler E. Topical alpha-interferon in recurrent genital herpes simplex infection. A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Dermatologica*. 1990;181(2):134-8.
57. Skoblov Y.S., Karpenko I.L., Jasko M.V. et al. Cell metabolism of acyclovir phosphonate derivatives and antiherpesvirus activity of their combinations with alpha2- interferon. *Chemical biology & drug design*. 2007; 69: P. 429 – 434.
58. Svensson A., Bellner L., Magnusson M., Eriksson K. Role of IFN-alpha/beta signaling in the prevention of genital herpes virus type 2 infection. *J Reprod Immunol*. 2007 Jun;74(1-2):114-23. Epub 2006 Nov 7.
59. You Y., Wang L., Li Y. et al Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol*. 2015;42(6):596-601. doi: 10.1111/1346-8138.12845.
60. Zolin VV, Agafonova OA, Kolokol'tsov AA, Danilenko ED Study of the antiviral activity, pharmacokinetics and toxic properties of liposomal form of human alpha-2b interferon administered topically. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2001;(5):27-31.