

— какова рентабельность программы вакцинации национального масштаба.

Нет сомнений, что HPV-вакцинация даёт большую надежду на контролирование цервикального рака также и в развивающихся странах.

Литература

1. *Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al.* management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871–6.
2. *Goodman A, Wilbur DC.* Case 32-2003: a 37-year-old women with atypical squamous cells on a Papanicolaou smear. *N Engl J Med* 2003;349:1555–64.
3. *Koutsky L, Ault K, Wheeler C, et al.* A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2001;347:1645–51.
4. *Lehtinen M, Paavonen J.* Effectiveness of preventive human papillomavirus vaccination. *Int J STD & AIDS* 2003;787–92.
5. *Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518–27.
6. *Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE.* Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. Technology report no 40.
7. *Solomon D, Mavey D, Kurman R, et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114–9.
8. *Stoler M.* New Bethesda terminology and evidence-based management guidelines for cervical cytology findings. *JAMA* 2002;287:2140–1.
9. The ASCUS-SIL Triage Study (ATLS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretation of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383–92.
10. The ASCUS-SIL Triage Study (ATLS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1393–1400.
11. *Wallin K-L, Wiklund F, Angstrom T, et al.* Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633–8.
12. *Woodman CB, Collins S, Winter H, et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831–6.

СОЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ И СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В.А. Исаков, Д.К. Ермоленко

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Роль герпесвирусов в патологии человека. В своей практической деятельности врачи многих специальностей встречаются с заболеваниями, вызванными вирусами семейства *Herpesviridae*. В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов герпеса: вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ОГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), вирусы герпеса человека 6, 7 и 8 типов (ВГЧ-6, 7, 8). Герпесвирусы (ГВ) широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. В современной инфектологии термин герпетическая инфекция связывают с ВПГ-1 и ВПГ-2, а герпесвирусные инфекции (ГВИ) — более широкое понятие, включающее все другие антигенные серотипы вирусов герпеса. Следует отметить возможную роль ВПГ-2 (в ассоциации с папавирусами, ЦМВ, хламидиями и микоплазмами) в развитии неопластических процессов у человека, в частности, рака шейки матки и рака предстательной железы [1, 2]. Считают, что в этом случае ВПГ-2 может выступать в качестве ко-фактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. Вирусы герпеса индуцируют процессы атеросклероза. Показано неблагоприятное, а порой и фатальное влияние герпесвирусов (ГВ) на течение беременности и родов, патологию плода и новорожденных. При бере-

менности в связи с подавлением клеточного иммунитета возможно возникновение диссеминации вируса с поражением последа и инфицированием плода. Она может происходить как восходящим, так и гематогенным путем [4, 6].

Особая актуальность герпетической инфекции (ГИ) связана с появлением больных СПИДом. Установлено, что вирусы герпеса могут активировать геном вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), находящийся в стадии провируса, и являются ко-фактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа. Поэтому, ГИ является одной из СПИД-индикаторных инфекций. На фоне иммунодефицитных состояний различного генеза чаще рецидивируют ГВИ. Так, у 50% онкологических больных отмечены рецидивы ГИ, при ВИЧ-инфекции и СПИДе — в 95% случаев [2, 9]. При этом показано, что прогностически наиболее неблагоприятным является одномоментное определение ДНК ВПГ-1, ЦМВ и ВГЧ-6 у больных с ВИЧ-инфекцией [8].

Вирусы герпеса поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, длительно персистируют в организме, формируя нестерильный иммунитет. При герпесе развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Нами показано, что у больных ГВИ снижена способность лейкоцитов крови синтезировать эндогенные интерфероны, активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточ-

ная цитотоксичность, уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов (CD3+ и CD4+ клеток) и нейтрофилов, повышено количество иммунных комплексов. Выявленные нарушения в иммунном гомеостазе регистрируются в фазе рецидива и ремиссии заболевания, тем самым во многом предопределяя и объясняя развитие длительной персистенции ГВ (в т.ч. в клетках иммунной и нервной систем) в организме с установлением рецидивирующего течения болезни. Вышеизложенные обстоятельства должны несомненно учитываться практическими врачами при лечении больных ГИ [3, 7].

Вирусами простого герпеса (ВПГ-1) инфицировано 65–90% взрослого и детского населения планеты. По данным ВОЗ, смертность, обусловленная ВПГ, занимает второе место после гриппа. В нашей стране нет обязательной регистрации заболеваемости ГИ, истинное число больных неизвестно. Считают, что на территории России и СНГ различными формами ГИ ежегодно инфицируется около 20 млн. человек. Анализ ежегодной заболеваемости ГВИ в РФ и наши расчеты показывают, что в Санкт-Петербурге у 15% населения (до 370 000 человек) имеется герпетическое поражение кожи и слизистых, генитальный герпес (ГГ) встречается у 6–10% взрослого населения (до 230 000 человек), заболевания нервной системы, обусловленные ГВ — у 23 000 человек, при этом в 14–30% случаев сохраняются длительно остаточные явления (вплоть до инвалидизации) с летальностью 5–70% в зависимости от клинической формы поражения ЦНС. Офтальмогерпес возможен у 8000 человек (герпетические и аденовирусные поражения глаз протекают наиболее тяжело и требуют длительного лечения), латентная форма ГИ у 540 беременных женщин. Все вышеизложенное позволяет считать ГВИ важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения [1, 5].

Герпес и акушерская патология. В соответствующей литературе роль вирусов в инфекциях, передаваемых половым путем (ИППП), относится к одной из важнейших и недостаточно изученных проблем инфекционной патологии. Генитальный герпес — одна из самых распространенных форм ГИ — занимает, по данным ВОЗ, 3-е место среди ИППП, уступая по частоте лишь гонорее и негонококковому уретритам. Вирусы герпеса передаются различными путями, но все же наибольшее значение имеет половой путь инфицирования. В США ежегодно регистрируют 6–10 млн. случаев ГГ, из которых примерно 3/4 имеют тенденцию к латентному или рецидивирующему течению. Эта форма герпеса, диагностируемая вирусологически у 1,0–1,5% беременных женщин, имеет очень серьезное значение, т.к. интранатально инфицируется 0,003–0,05% всех живорожденных детей (1, 5, 6). Следует иметь в виду, что пузырьковые поражения кожи встречаются только у 1/3 больных ГГ, на их наличие следует обращать пристальное внимание, поскольку в этом случае повышается риск инфицирования плода в родах до 40–60%.

Наибольшую значимость в плане инфицирования плода приобретают атипично протекающие формы хро-

нической генитальной ГИ. В 70% случаев дети с неонатальным герпесом рождаются от матерей с атипичными или бессимптомными формами инфекции. Частота бессимптомного носительства ВПГ-2 составляет в различных популяциях от 0,5 до 8,0%. По данным серологического обследования (РСК) распространенность ВПГ-2-инфекции среди беременных женщин составляет в Азии — 8%, в Австралии — 14%, в странах Европы — 14–19%, в США — 22–36%, в России (Санкт-Петербурге) — 35%.

Важно отметить, что определенные отделы нервной системы, в частности, паравертебральные ганглии, являются резервуаром латентного ВПГ. В межрецидивный (спокойный) период при ГГ вирус находится в чувствительных ганглиях поясничного или крестцового отделов симпатической нервной системы. При неблагоприятных условиях происходит активация вируса [4, 6, 9]. При генитальном герпесе рецидивы заболевания возникают в 50–75% случаев, что значительно выше показателей обострения при экстрагенитальной локализации инфекции. Помимо клинически манифестных форм ГИ, известны ее бессимптомные и скрытые формы. Считают, что инфицированность вирусами герпеса может служить причиной неразвивающейся беременности в 20%, вторичного бесплодия — в 60%, невынашивания беременности — в 20%, внутриутробного инфицирования — в 20% случаев. ГИ может способствовать наступлению преждевременных родов в 80%, незрелости ребенка — в 60%, неонатальной летальности — в 20%, синдрома дыхательных расстройств — в 12%, развитию атипичной пневмонии на первом году жизни — в 30% случаев.

Клиника простого герпеса. Спектр клинических проявлений ГИ отличается значительным разнообразием. Он зависит от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса. Так, более тяжелое течение заболевания отмечается после первичного инфицирования, когда отсутствуют специфические антитела к вирусу герпеса, у детей раннего возраста с незрелой иммунной системой, при иммунодефицитных состояниях различного генеза. На основе анализа литературы и личного опыта предложена рабочая классификация простого герпеса, в которой систематизированы возможные формы и клинические варианты течения инфекции [4].

Клиническая классификация простого герпеса

(Исаков В.А., Ермоленко Д.К., 1991)

По степени выраженности и распространенности инфекционного процесса:

- 1) Латентная форма
- 2) Субклиническая форма
- 3) Манифестные формы:

3.1. Типичные формы:

а) герпетические поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (стоматит, гингивит, фарингит и др.);

б) герпетические поражения глаз — офтальмогерпес (конъюнктивит, кератит, иридоциклит и др.);

в) герпетические поражения кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и т.д.);

г) генитальный герпес (поражение слизистых оболочек полового члена, вульвы, влагалища, цервикального канала и т.д.);

д) герпетические поражения периферической нервной системы (невриты, ганглионевриты и пр.);

е) генерализованный простой герпес:

— поражение ЦНС (менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты и пр.); — висцеральные формы (пневмонии, гепатиты, эзофагиты и пр.); — герпетиформная экзема Капоши.

3.2. Атипичные формы:

а) отечная;

б) зостериформный простой герпес;

в) пруригинозно-невротическая;

г) язвенно-некротическая;

д) геморрагическая.

Мы полагаем, что знакомство с классификацией герпетической инфекции поможет врачам правильно оценить клиническую форму и тяжесть болезни, назначить рациональную терапию.

Принципы и перспективы терапии ГВИ. Лечение больных рецидивирующей ГИ (РГИ) представляет определенные трудности как из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания, рецидивирующего течения, так и в связи с высокой стоимостью эффективных противовирусных химиопрепаратов (ХПП). В терапии больных РГИ, в т.ч. при генитальном герпесе, мы придаем большое значение выработке тактики ведения пациента, установлению хорошего психологического климата во взаимоотношениях больного и врача, подбору оптимальных лекарственных форм и схем лечения, последующему диспансерному наблюдению. Доверительные отношения с пациентом особенно важны, ибо у 30–50% больных рецидивирующим ГГ (РГГ) имеются различные нарушения со стороны психоэмоциональной сферы.

Создание ацикловира (АЦ) и его внедрение в практическое здравоохранение относятся к важнейшим достижениям современной химиотерапии ГВИ. Внедрены в практику АЦ второго поколения — валтрекс (валацикловир) и фамвир (фамцикловир), которые при раннем их назначении высоко эффективны в терапии различных клинических форм ГВИ, снижают на 30% риск развития постгерпетической невралгии у больных опоясывающим герпесом. Необходимо, чтобы педиатры активно использовали ацикловир, валтрекс при лечении ветряной оспы у детей, ибо болезнь протекает легче, меньше осложнений и летальных исходов. Новые ХПП используются для купирования рецидива и длительной супрессивной терапии ГИ. За рубежом разрабатываются перспективные ХПП (в т.ч. вакцины), предназначенные для лечения ВПГ- и ЦМВ-инфекции, опоясывающего герпеса, которые менее токсичны и безопасны.

Клинический опыт применения современных противовирусных средств показал, что, быстро и эффективно купируя острые проявления ГИ, ХПП не предотвращают повторного рецидивирования ГИ, а в ряде случаев не снижают частоту рецидивов. Поэтому мы используем в комплексной терапии РГИ препараты с разнонаправленным механизмом действия — противовирусные, иммуностимулирующие, антиоксидантные, ингибиторы протеаз и симптоматические средства (4, 10). Однако, даже такая терапия не всегда позволяет добиться успеха. В связи с этим необходимо продолжить лечение в межрецидивный период с целью закрепления полученного терапевтического эффекта, коррекции остаточных иммунологических нарушений и создания благоприятных условий для проведения заключительного этапа противорецидивного лечения — использование герпетической вакцины (ГВ). Разработанный нами принципиально новый подход к использованию ГВ позволил повысить эффективность вакцинации с 48,7% до 90,8% ($p < 0,05$).

Предложенные нами общие принципы терапии определяют комплексный системный подход к лечению ГИ, причем в случае рецидивирующего герпеса необходимым условием достижения успеха является проведение терапии в 4 взаимосвязанных между собой этапа [4, 5]. Длительность, интенсивность и объем терапевтической помощи определяются клинической формой заболевания и тяжестью его течения, а также периодом болезни, возрастом, наличием осложнений и сопутствующей патологии. Терапия проводится под тщательным клинико-иммунологическим контролем.

Литература

1. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес. М., Медицина. 1986. — 206 с.
2. Вирусные инфекции у онкогематологических больных (патогенез, диагностика, клиника, профилактика и лечение). / ред. проф. В.Н. Чеботкевич, К.М. Абдулкадыров. Изд-во РОЗА МИРА, СПб., 2002. — 133 с.
3. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Патогенез и лабораторная диагностика герпеса. Руководство для врачей. СПб., Лань. 1998. — 205 с.
4. Исаков В.А., Архипов Г.С., Аспель Ю.В. и др. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза. Руководство для врачей. Новгород-СПб., 1999. — 150 с.
5. Исаков В.А., Разнатовский И.М., Чайцев В.Г., Ястребов В.В. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. / ред. Е.В. Соколовский. СПб., СОТИС. 2000. — 185 с.
6. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Медико-социальное значение и современная терапия герпесвирусных инфекций. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2003. — N4. — С. 19–25.
7. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Руководство для врачей. Москва, Трида-Х. 2003. — 439 с.
8. Рахманова А.Г., Голубев Д.Б., Борисова В.В., Исаков В.А. Способ прогнозирования течения ВИЧ-инфекции. // Патент РФ N 2097766 от 27.11.1997 г.
9. Burst G.R., Workowski K.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. // Current Opinion in Pediatrics. 2003, 15: 391–397.
10. Kleymann G. New Antiviral Drugs that Target Herpesvirus Helicase Primase Enzymes. // Herpes. 2003, 10(2): 46–52.