



В.В. Короленко

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Питання діагностики та лікування генітального герпесу на сучасному етапі

Ключові слова

Генітальний герпес, діагностика, лікування, ацикловір, валацикловір, фамцикловір.

Герпес (від грецького ἕρπης — той, що повзе) — захворювання людини, спричинені вірусами герпесу. Вони дуже поширені в природі. Можуть і безсимптомно персистувати, і спричинювати захворювання в людини та різних видів диких і свійських тварин (кішок, собак, коней, корів, курей, риб).

Відомо близько 200 герпесвірусів, але тільки 8 із них спричинюють захворювання в людини (таблиця). Герпетичні віруси політропні, тобто здатні уражувати всі органи й системи людини залежно від характеру порушень імунної відповіді.

Герпес — найпоширеніша вірусна інфекція. Встановлено, що 95 % населення Землі має її латентну форму. Лише у 5 % інфікованих є типові симптоми хвороби, в інших перебіг герпесу без клінічних виявів або атиповий. Проте саме ці 90 % і становлять головну епідеміологічну небезпеку з погляду поширення інфекції, адже здебільшого є її джерелом. Поширеність генітального герпесу (ГГ) також значна. На початку сімдесятих років минулого століття в США та країнах Європи спостерігався високий рівень захворюваності на ГГ, і до вісімдесятих років показник сягнув у Англії і Франції 80 випадків на 100 тис. населення, а в США — 178 [3, 21, 32, 33]. Так, у 1999 році у світі було зареєстровано 86 млн хворих на ГГ (ІФМН, 1999). Порівняно з вісімдесятими роками до кінця ХХ століття кількість зареєстрованих випадків ГГ зросла в США на 13–40 %, у країнах Європи — на 7–16 %. Найбільша захворюваність була в Африці — 3,0–40 % [34].

Оскільки у 20–30 % пацієнтів ГГ протягом перших 2–3 років розвивається рецидив, загальна кількість таких хворих постійно зростає, тому визначити справжню цифру неможливо [2, 5, 10, 29,

31, 43]. Головні причини поширення збудника ГГ та зростання рівня захворюваності [11, 13, 15, 35]:

- велика кількість статевих партнерів, ігнорування принципів безпечного сексу, ранній початок статевого життя, зростання кількості гомосексуальних зв'язків;
- безсимптомний перебіг ГГ, відсутність контролю за передачею вірусу;
- відсутність обліку захворюваності на ГГ та аналізу епідемічної ситуації, що створює ілюзію, боцімто проблеми герпесу немає;
- відсутність інтегрованого підходу до тактики ведення хворих, розосереджених у фахівців різного профілю;
- відсутність стандартів діагностики, систем психосоціальної реабілітації, консультування, профілактики.

ГГ можуть спричинювати віруси простого герпесу 2-го (ВПГ-2) і 1-го (ВПГ-1) типів. Хворобу реєструють в усіх популяційних групах, причому найвища захворюваність у вікових групах 20–29 і 35–40 років [14, 20, 33]. Штами одного антигенного типу можуть відрізнятися імуногенністю, вірулентністю, стійкістю до впливу різних фізичних і хімічних чинників, що загалом визначає особливості клінічних виявів хвороби.

Раніше вважали, що штами ВПГ-1 частіше вдається виділити у випадках ураження шкіри обличчя, верхніх кінцівок, а штами ВПГ-2 — при генітальній локалізації вогнищ, хоча прямого зв'язку між антигенною специфічністю й локалізацією вогнища не виявлено. На сьогодні з'ясовано, що ГГ, спричинений ВПГ-1, виявляють частіше [32, 35]. У Великій Британії, наприклад, підраховано, що у 50 % випадків первинний ГГ зумовлений ВПГ-1. Генітальна інфекція, виклика-

Таблиця. Герпесвіруси, патогенні для людини

Тип герпесвірусу людини	Вид вірусу	Підродина вірусів	Рід вірусів	Хвороба
Тип 1 (Human Herpesvirus-1, HHV-1)	Вірус простого герпесу типу 1 (Herpes simplex virus-1, HSV-1)	Альфа-герпесвіруси	Симплексвіруси (Simplexvirus)	Оральний і генітальний герпес, частіше оральний, (герпетичний стоматит, губний герпес)
Тип 2 (HHV-2)	Вірус простого герпесу типу 2 (Herpes simplex virus-2, HSV-2)	Альфа-герпесвіруси	Симплексвіруси (Simplexvirus)	Оральний і генітальний герпес, частіше генітальний
Тип 3 (HHV-3)	Варицелла-зостер вірус (Varicella-zoster virus, VZV)	Альфа-герпесвіруси	Варицелловіруси (Varicellovirus)	Вітряна віспа (varicella), оперізувальний лишай (zoster)
Тип 4 (HHV-4)	Вірус Епштейна – Барр (Epstein-Barr virus, EBV)	Гамма-герпесвіруси	Лімфокриптовіруси (Lymphocryptovirus)	Інфекційний мононуклеоз, лімфома Беркітта, лімфоми ЦНС у хворих з імунodefіцитним синдромом, пост-трансплантатний лімфопроліферативний синдром (post-transplant lymphoproliferative syndrome, PTLD), назофарингеальна карцинома
Тип 5 (HHV-5)	Цитомегаловірус (Cytomegalovirus, CMV)	Бета-герпесвіруси	Цитомегаловіруси (Cytomegalovirus)	Інфекційний мононуклеоз, ретиніт, гепатит
Тип 6 (HHV-6)	Розеоловірус	Бета-герпесвіруси	Розеоловіруси (Roseolovirus)	Шоста герпетична хвороба – дитяча розеола (roseola infantum)
Тип 7 (HHV-6)	Розеоловірус	Бета-герпесвіруси	Розеоловіруси (Roseolovirus)	Раптова екзантема, подібна до шостої герпетичної хвороби. Можливо, синдром хронічної втоми
Тип 8 (HHV-8)	Герпесвірус, асоційований із саркомою Капоші (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)	Гамма-герпесвіруси	Радиновіруси (Rhadinovirus)	Саркома Капоші, первинна лімфома серозних порожнин, деякі різновиди хвороби Кастельмана

на ВПГ-1, рецидивує значно рідше, ніж спричинена ВПГ-2, що становить 95 % пацієнтів з рецидивуючим генітальним герпесом (РГГ).

Співвідношення особливостей вірусів обох типів при ГГ має не лише вікову, географічну, а й соціально-економічну варіабельність: ВПГ-1 частіше виявляють у жінок, що страждають від РГГ у віці 16–20 років (55 %), серед пацієнтів низького соціально-економічного статусу ВПГ-1 при РГГ реєструють у 10 % випадків, серед людей середніх соціальних прошарків – у 50 % [34].

Для США й розвинених країн Європи найбільш характерна типова форма РГГ, у той час як для країн, що розвиваються, – атиповий або безсимптомний перебіг інфекції. Пояснюється це тим, що антитіла до ВПГ-2 у білого населення виявляються значно рідше, ніж в осіб негроїдної раси, тому в останніх хвороба частіше має атиповий перебіг [20]. У зв'язку з цим вони не звертаються до спеціалізованих закладів, тож є дже-

релом поширення інфекції. Тільки в 20 % інфікованих ВПГ діагностовано симптоматичний ГГ, 60 % – нерозпізнаний симптоматичний герпес (атипову форму) і 20 % – безсимптомний герпес [36, 46]. Встановлено також можливість безсимптомного виділення вірусу в чоловіків і жінок. Крім ризику передачі інфекції статевому партнерові, жінки з безсимптомним герпесом є джерелом неонатальної інфекції.

Патогенез герпетичної інфекції

Основними ланками патогенезу герпетичної інфекції є:

- інфікування сенсорних гангліїв вегетативної нервової системи й довічна персистенція ВПГ;
- тропізм ВПГ до епітеліальних і нервових клітин, що зумовлює поліморфізм клінічних виявів герпетичної інфекції.

Вірус починає розмножуватися в місці інокуляції (вхідні ворота інфекції) – червона облямів-

ка губ, слизові оболонки порожнини рота, статевих органів, кон'юнктива, де з'являються типові пухирцеві висипання, — та проникає у кров'яне русло й лімфатичну систему.

На ранніх етапах герпетичної інфекції вірусні частки проникають у нервові закінчення шкіри й слизової оболонки, рухаються доцентрово по аксоплазмі, досягають периферичних, а потім сегментарних і регіонарних чутливих гангліїв центральної нервової системи, де ВПГ довічно зберігається в латентному стані в нервових клітинах.

Інфікування сенсорних гангліїв — один з важливих етапів патогенезу герпетичної інфекції. При герпесі обличчя — це чутливі ганглії трійчастого нерва, при герпесі статевих органів — ганглії попереково-крижового відділу хребта, що слугують резервуаром вірусу для його передачі статевим шляхом. Поширення ВПГ у відцентровому напрямку під час рецидиву визначає анатомічна сталість вогнищ ураження [2, 14, 12, 15].

За певних умов ВПГ розмножується у Т- і В-лімфоцитах хворого [5, 6, 18]. Останнім часом встановлено, що ВПГ персистує і в епідермоцитах шкіри, епітелії слизових оболонок і секретах. Вірусемія — обов'язковий етап як первинної, так і рецидивуючої інфекції. Різноманітність клінічних виявів герпесу пояснюється тим, що проникнення вірусу не завжди спричинює місцеву вогнищеву реакцію [16, 19].

На думку більшості дослідників, основу різних клінічних виявів інфекції становлять особливості місцевого й загального імунітету. Тяжкість перебігу первинного епізоду й характер імунної відповіді впливають на наступну частоту рецидивів, що, як правило, виникають у хворих з високим титром антитіл до ВПГ-2 [36].

У більшості випадків типова клінічна картина ГГ дає змогу встановити діагноз без застосування додаткових лабораторних методів дослідження. У клініці нерідко доводиться проводити диференційну діагностику між виявами ГГ та іншими захворюваннями вірусної й невірусної етіології: м'яким шанкером, первинним і вторинним сифілісом, коростою, травмуванням статевих органів, контактним дерматитом, стрептококовим імпетиго, пухирчаткою, пемфігоїдом, доброякісною сімейною хронічною пухирчаткою Хейлі — Хейлі, хворобами Дар'є, Бехчета, Крона [11]. У таких ситуаціях потрібна лабораторна діагностика.

Діагностика ВПГ-інфекції

У практичній діяльності найдоступнішими методами діагностики є [5]:

- молекулярно-біологічні — детекція вірусного генома методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР);

- імуноморфологічні — виявлення антигену ВПГ за допомогою прямої і непрямой імунофлуоресценції (ПІФ і НІФ);

- серологічні — виявлення специфічних антитіл до ВПГ (IgA, IgM, IgG) і антигену методом імуноферментного аналізу (ІФА);

- вірусологічні — виділення вірусу в культурі тканини з клінічного матеріалу і його ідентифікація;

- цитологічні.

Для встановлення діагнозу ГГ потрібно використовувати матеріал, взятий безпосередньо зі статевого каналу (зшкрібки епітелію сечівника, цервікального каналу, слиз, мазки-відбитки). Безпосереднє виявлення антигену в клінічному зразку вказує на активну реплікацію вірусів і є методом, що конкурує за надійністю з виділенням вірусу в культурі тканин. Антитіла до ВПГ-2 у крові не дають вірогідних підстав для підтвердження у хворого ГГ, тому що багато використуваних серологічних наборів, зокрема комерційних пропозицій, не здатні точно розрізнити антитіла до ВПГ-1 і ВПГ-2 через високий (70 %) рівень антигенної спорідненості двох типів [3, 32]. Остаточні тести на визначення антитіл до ВПГ-2 повинні ґрунтуватися на детекції ВПГ-2 типоспецифічного поверхневого антигену — глікопротеїну g1-gG2. Чутливість і специфічність серологічних тестів на його основі під час дослідження крові становлять 95–99 і 100 % відповідно [19]. Дотепер метод типоспецифічної серології використовують переважно з науковою метою і не застосовують широко в клініко-лабораторній практиці. Чутливість більшості відомих ІФА тест-систем для виявлення ВПГ-інфекції варіює в межах 48–98,7 % і залежить від досліджуваного матеріалу. Перехресні антигенні зв'язки між штамми, що належать до ВПГ-1 і ВПГ-2, та іншими типами герпесвірусів, вимагають певної обачності в інтерпретації результатів лабораторних досліджень. У цій групі є ще один метод — так званий western blot analysis: тестування за допомогою твердофазного імунологічного аналізу електрофоретично поділених білків або поліпептидів. Метод високоточний і дає змогу диференціювати антитіла до ВПГ-1 і ВПГ-2.

До молекулярно-біологічних методів належить один із найперспективніших сучасних методів лабораторної діагностики — ПЦР, що виявляє поодинокі копії вірусної ДНК у клітинах, біологічних рідинах (кров, слина, матеріал, узятий із сечівника або цервікального каналу) та біоптатах.

Лікування генітального герпесу

Жоден з відомих противірусних хіміопрепаратів не здатний елімінувати ВПГ із організму. Однак є

лікарські засоби, які за умови регулярного вживання здатні ефективно пригнічувати клінічні вияви хвороби (тобто підвищувати якість життя хворого). Американський фармаколог Gertrude B. Elion здобула Нобелівську премію 1988 року в галузі медицини за відкриття першого такого препарату — ацикловіру із групи ациклических нуклеозидів, з якими пов'язують найбільш реальні перспективи контролю за перебігом герпесвірусних інфекцій. Ці препарати здатні не тільки купірувати гострі симптоми хвороби, а й запобігати рецидивам інфекції, зменшуючи їхню частоту й тяжкість клінічного перебігу, унеможливити передачу вірусу статевим партнерам, що загалом поліпшує якість життя пацієнтів із РГГ [3, 4, 34].

У клінічній практиці ацикловір зарекомендував себе як безпечний препарат, однак його низькі біодоступність (10–20 %) і комплаєнтність спонукали до розроблення препаратів II покоління — валацикловіру й фамцикловіру [30]. Вони є ациклическими аналогами гуанозину й проникають переважно в інфіковані вірусами клітини.

Валацикловір (1-валіловий ефір ацикловіру) під дією гідролази в печінці й кишечнику швидко й майже повністю перетворюється на ацикловір. У разі його перорального застосування біодоступність в 3–5 разів більша, ніж ацикловіру [38, 43].

Фамцикловір — це пероральна форма пенцикловіру.

Профілі безпечності валацикловіру й фамцикловіру аналогічні ацикловіру. Менш часте дозування забезпечує високу комплаєнтність. Водночас порівняльне дослідження валацикловіру й фамцикловіру при РГГ показало більшу ефективність валацикловіру — рецидиви траплялися рідше й були менше вираженими [48].

Відповідно до «Європейських стандартів діагностики й лікування генітальної герпетичної інфекції» для призначення антивірусних препаратів у разі першого клінічного епізоду генітально-го герпесу досить лише підозри на герпетичну інфекцію на підставі клінічної картини. Хворим призначають 5-денні схеми лікування: або ацикловір по 200 мг 5 разів на добу, або фамцикловір по 250 мг 3 рази на добу, або валацикловір по 500 мг 2 рази на добу. Препарат обирає лікар з урахуванням його ефективності, вартості лікування й ступеня ймовірності того, що пацієнт дотримуватиме призначеного режиму терапії (комплаєнс). Оптимальне співвідношення в цьому сенсі належить валацикловіру.

Противірусну терапію потрібно призначати в усіх випадках установлення діагнозу РГГ. Її метою є зменшення виразності симптомів хвороби, запобігання ускладненням і рецидивам [6, 24].

Існують такі підходи до противірусної терапії:

- лікування первинного епізоду РГГ;
- епізодична противірусна терапія (для купірування рецидивів);
- профілактична (превентивна або супресивна) терапія (безперервне лікування протягом певного часу для запобігання рецидивам).

Статеві партнери пацієнтів з герпетичною інфекцією статевих органів підлягають активному виявленню. Їх потрібно лікувати в разі клінічних виявів герпесу. Рекомендують утримуватися від статевого життя або використовувати презервативи під час загострень.

Лікування первинного епізоду РГГ проводять за допомогою ацикловіру, фамцикловіру або валацикловіру.

При первинному епізоді РГГ призначають ацикловір по 400 мг 3 рази на добу або по 200 мг усередину 5 разів на добу протягом 7–10 днів (у США) чи 5 днів (у Європі). Скорочується тривалість виділення вірусу й клінічних виявів хвороби [17]. Крім того, ацикловір, можливо, впливає на перебіг неврологічних ускладнень, зокрема асептичного менінгіту і затримки сечі.

У тяжких випадках, що супроводжуються неврологічними ускладненнями, ацикловір вводять внутрішньовенно по 5–10 мг/кг 3 рази на добу [27]. Порівняльне дослідження застосування високої пероральної дози ацикловіру (4 г/добу) і стандартної (1 г/добу) при першому епізоді генітальної герпетичної інфекції не виявило будь-яких клінічних переваг вищої дози [40].

У США валацикловір схвалений для лікування первинного епізоду РГГ у дозі 1000 мг 2 рази на добу протягом 7–10 днів. У багатоцентровому дослідженні 643 дорослих пацієнтів з первинним епізодом РГГ без інших захворювань, лікували валацикловіром 1000 мг 2 рази на добу або ацикловіром 200 мг 5 разів на добу. Показано, що обидва препарати прискорюють завершення епізоду герпесу й добре переносяться. У Європі, з урахуванням фармакокінетичних властивостей, пацієнтам з першим епізодом РГГ валацикловір призначають у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 5 днів.

Епізодичне лікування рецидивуючого РГГ полягає в застосуванні ацикловіру, валацикловіру або фамцикловіру під час загострень. У разі рецидивів хвороби ацикловір застосовують усередину по 400 мг 3 рази на добу або 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів. Хоча таке лікування призводить до зменшення тривалості виділення вірусу й виявів симптомів окремих епізодів, інтервал між рецидивами не збільшується. Фамцикловір використовують як засіб епізодичного лікування при РГГ 125 мг усередину 2 рази на добу протягом 5 днів.

У рандомізованому дослідженні з плацебо-контролем, у якому порівнювали ефективність ацикловіру й валацикловіру, було показано, що обидва препарати зменшують виразність і тривалість болючого синдрому [44].

Валацикловір рекомендований для епізодичної терапії при РГГ по 500 мг 2 рази на добу усередину протягом 5 днів. У плацебоконтрольованому дослідженні із залученням більш як 900 пацієнтів валацикловір у разі початку прийому не пізніше ніж через 24 год після появи симптомів зменшував тривалість рецидивів і прискорював загоєння уражень, а також скорочував тривалість виділення вірусу. Небажані явища були такими самими, як і у групі плацебо [43]. Відносно недавно в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні із залученням 800 пацієнтів було доведено, що застосування 500 мг валацикловіру 2 рази на добу протягом 5 днів не виявлено значних відмінностей від 3-денної схеми терапії за терміном загоєння елементів і тривалістю болючого синдрому. Ацикловір та фамцикловір у цьому аспекті не досліджували.

Профілактична (превентивна, супресивна) терапія полягає в застосуванні ацикловіру, фамцикловіру або валацикловіру в тривалому безперервному режимі. Таке лікування особливо актуальне у пацієнтів із частотою загострень від 6 епізодів на рік.

Щоденний прийом 400 мг ацикловіру всередину 2 рази на добу запобігає розвиткові рецидивів ГГ [37].

Валацикловір рекомендують для супресивної терапії в дозі 500 мг усередину 1 раз на добу (для пацієнтів, що мають не більше ніж 10 рецидивів на рік), або 1 г один раз на добу (більш як 10 рецидивів на рік). У порівняльному дослідженні прийому 500 мг валацикловіру один раз на добу і плацебо показано, що 69 % пацієнтів, які приймали 500 мг валацикловіру один раз на добу, не мали рецидивів протягом 16 тиж, тоді як у групі плацебо вони становили лише 9,5 %. Валацикловір запобігає 85 % рецидивів ГГ [38]. У пацієнтів, що мали в анамнезі менше ніж 10 рецидивів на рік, ефективність валацикловіру 500 мг один раз на добу вірогідно відрізнялася від лікування дозою 2 рази на добу. Однак у хворих з більш як 10 рецидивами на рік введення 250 мг валацикловіру 2 рази в добу, 1000 мг валацикловіру один раз на добу або 400 мг ацикловіру 2 рази на добу було ефективнішим порівняно з дозою 500 мг валацикловіру один раз на добу [41].

Пригнічення реплікації вірусу можна тривало підтримувати без яких-небудь істотних небажаних явищ у хворих. У разі потреби прийом

препарату продовжують до 1 року й більше. У минулому пропонували переривання лікування кожні 12 міс, щоб визначити, чи потрібно продовжувати супресивну терапію. Нині щодо цього питання клініцисти висловлюють суперечливі думки.

Переривання лікування потрібне не всім пацієнтам. Терапію слід обирати з урахуванням способу життя й потреби в пригніченні ВПГ, пов'язаної із впливом фізичних та психосоціальних чинників. Важливим сприятливим ефектом профілактичної терапії є зменшення психологічного дискомфорту пацієнтів [25].

Безсимптомний герпес

Безсимптомне виділення ВПГ відіграє найважливішу роль у передачі інфекції [36]. У численних дослідженнях доведено, що тривала профілактична терапія противірусними препаратами значно зменшує безсимптомне й субклінічне (у продромальний період) виділення вірусу.

Незважаючи на явну користь профілактичної терапії противірусними препаратами у випадках безсимптомного виділення вірусу, довго залишалася недоведеною її здатність знижувати ризик передачі ГГ.

На сьогодні завершено одне з досліджень дискордантних за ВПГ-2 партнерів з метою визначення ефективності профілактичної (супресивної) терапії в запобіганні передачі вірусу. У цьому плацебоконтрольованому дослідженні, до якого було залучено 1484 гетеросексуальних моногамних пар, показано, що застосування валацикловіру 500 мг один раз на добу статистично вірогідно знижує ризик трансмісії ВПГ-2 у гетеросексуальних дискордантних партнерів [28].

Герпес вагітних

Головною причиною герпетичної інфекції немовлят є зараження під час проходження родовими шляхами. Можливе і трансплацентарне зараження, хоча і спостерігається дуже зрідка [2]. У немовлят розрізняють дисеміновану форму хвороби, герпетичне ураження центральної нервової системи та ушкодження шкіри й слизових оболонок. У разі вчасного лікування летальність при цих формах інфекції становить 50; 15 і 0 % відповідно. Майже половина немовлят, що вижили, можуть мати серйозні неврологічні ускладнення у віддалений період [15].

З огляду на значну кількість жінок з латентним герпесом, без епізодів загострення в анамнезі існує високий ризик безсимптомного виділення вірусу під час пологів. Ідентифікація пацієнток, що належать до групи ризику, утрудне-

на. Клінічні дані, наприклад, детальний анамнез генітальних симптомів, також можуть бути малоінформативними. Передача вірусу новонародженим від матерів, у яких перший епізод ГГ виявлено напередодні пологів, відбувається в 20–50 % випадків [15]. Частота його передачі від матерів з повторюваними епізодами значно нижча (приблизно 4 %) [23]. Та оскільки більшість активних епізодів є рецидивами, істотна частка загального ризику пов'язана саме з ними. Для запобігання інфікуванню немовлят було рекомендовано кесарів розтин у разі розвитку епізоду ГГ незадовго до або під час пологів. Однак це не може повністю унеможливити зараження дитини. В жінок з РГГ для запобігання загостренню під час пологів припустиме застосування за 4 тиж до передбачуваного строку пологів супресивної терапії ацикловіром по 400 мг 2 рази на добу, однак ефективності такого підходу остаточно не доведено.

Висновки

У зв'язку з надзвичайно високим поширенням герпетичної інфекції серед населення всієї земної кулі й значною питомою вагою цих уражень проблема ГГ є актуальною як для чоловіків, так і для жінок.

«Європейські стандарти діагностики й лікування хворих з генітальною герпетичною інфекцією» також мають недоліки з огляду на нові дані, зокрема стосовно вибору підходу до лікування пацієнтів з рецидивуючим генітальним герпесом, а також фармакологічної профілактики інфікування статевого партнера.

Глобальність проблеми герпетичної інфекції, зокрема й генітального герпесу, змушує шукати нові шляхи її розв'язання, поліпшення якості життя мільйонів пацієнтів, що страждають від цієї хвороби. Потрібне постійне оновлення доступної кожному лікареві бази доказової інформації з діагностики, терапії і профілактики найпоширенішої вірусної інфекції на Землі.

Статтю опубліковано за підтримки
ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»

VLRX/01/UA/26.02.2010/3216

Список літератури

1. Аковбян В.А., Борисенко К.К. Современная терапия болезней, передаваемых половым путем / Мат. VII Рос. съезда дерматологов и венерологов.— Казань, 1995.— С. 126.
2. Анохин В.А. Современные принципы клинико-лабораторной диагностики герпетических инфекций // Казан. мед. журн.— 1999.— № 2.— С. 127–129.
3. Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Полеско К.В. Герпетическая инфекция: патогенетическое обоснование терапии / Мат. конф., посвященной 60-летию кафедры кожных болезней МГСМУ.— М., 1999.— С. 87–88.
4. Владимирова Е.В. Эффективность фамцикловира в лечении рецидивирующего генитального герпеса: Автореф. дис...канд. мед. наук.— М., 1998.— 17 с.
5. Губанова Е.И., Масюкова С.А., Яцуха М.В. Результаты анонимного анкетирования больных рецидивирующим генитальным герпесом // Акт. пробл. дерматол. и венерол.— 2000.— № 2.— С. 126.
6. Гусейнова З.К., Алиева П.М., Егорова Н.Б. Вакцина ВП-4 в лечении больных герпесом. Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: Сб. науч. работ.— М., 1998.— С. 155–157.
7. Дубенский В.В. Гематологические и иммунологические показатели при остром и хроническом генитальном герпесе // Акт. пробл. дерматол. и венерол.— 2000.— № 2.— С. 44.
8. Исаков В.А., Архипов Г.С., Аспель Ю.В. и др. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза.— СПб, 1997.— 150 с.
9. Кицак В.Я. Успехи молекулярной биологии герпесвирусов и перспективы решения прикладных задач диагностики, терапии, эпидемиологии и профилактики герпесвирусных инфекций // Акт. вопр. эпидемиол. инф. болезней.— 1997.— № 2.— С. 294–298.
10. Климова Р.Р., Масалова О.В., Атаназде С.Н., Куц А.А. Моноклональные антитела в диагностике инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса // Журн. микробиол.— 1999.— № 5.— С. 99–103.
11. Климова Р.Р., Масалова О.В., Семенова Т.Б. и др. Детекция антигена вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов при помощи моноклональных антител в клинических образцах // Журн. микробиол.— 1999.— № 6.— С. 76–80.
12. Кубанова А.А., Масюкова С.А., Федоров С.М. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности фамцикловира при рецидивирующем генитальном герпесе / Мат. научно-практ. конф., посвященной 75-летию ЦКВИ.— М., 1996.— С. 55–56.
13. Кудашов Н.И., Озерова О.Е., Ворошилова Г.П. О роли вируса герпеса в патогенезе церебральных повреждений и висцеральных нарушений и новорожденных // Акуш. и гинекол.— 1990.— № 1.— С. 24.
14. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузовкова Т.В. Сравнительная характеристика фамцикловира, валацикловира и ацикловира в терапии рецидивирующего генитального герпеса. Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: Сб. науч. работ.— М., 2000.— С. 35.
15. Масюкова С.А., Владимирова Е.В., Покровская С.Б. Противовирусная терапия при генитальном герпесе // РМЖ.— 2000.— № 15.— С. 654–655.
16. Тихонова Л.И. О состоянии заболеваемости болезнями, передаваемыми половым путем, и мерах по их предупреждению в России // ЗППП.— 1997.— № 4.— С. 22–26.
17. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология.— 2000.— № 1.— С. 61–64.
18. Хахалин Л.Н., Соловьева Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клин. фармакол. Терапия.— 1998.— № 1.— С. 72–76.
19. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция // Новый мед. журн.— 1997.— № 2.— С. 2–6.
20. Яцуха М.В., Бобкова И.Н., Рыбакова Е.Ю., Новикова А.Г. Динамика заболеваемости вирусными аногенитальными инфекциями в 1993–1998 годах // Акт. пробл. дерматол. и венерол.— 2000.— № 2.— С. 124.
21. Benedetti J., Corey L., Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection // Ann. Intern. Med.— 1994.— Vol. 121.— P. 847–854.

22. Bodsvorlh N.J., Crooks R.J., Berell S. et al. Valaciclovir versus acyclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double-blind trial // *Genitourin. Med.*— 1997.— Vol. 73.— P. 110–160.
23. Brown Z.A., Selke S., Zeh J. et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 337.— P. 509–515.
24. Bryson Y.J., Dillon M., Lovett M. et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir: a randomized double-blind controlled trial in normal subjects // *N. Engl. J. Med.*— 1983.— Vol. 308.— P. 916–921.
25. Carney O., Ross E., Ikkos G. et al. The effect of suppressive acyclovir on the psychological morbidity associated with recurrent genital herpes // *Genitourin. Med.*— 1993.— Vol. 69.— P. 457–459.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002 // *MMWR.*— 2002.— Vol. 51 (No RR-6).
27. Corey L., Fife K., Benedetti J.K. et al. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes // *Ann. Intern. Med.*— 1983.— Vol. 98.— P. 914–921.
28. Corey L., Tyring S., Beutner K. et al. Once daily valaciclovir reduces transmission of genital herpes. Proceedings of the 42nd ICAAC. Sep 27–30, 2002. San-Diego, USA. Abstract LB-3.
29. Earnshaw D.L., Bacon T.H., Darlison S.J. et al. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type-1 (HSV-1) HSV-2 and varicella-Zoster virus // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1992.— Vol. 36.— P. 2747–2757.
30. Elion G.B., Furman P.A., Fyfe J.A. et al. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9- (2-hydroxyethoxymethyl) guanine // *Proc. N. Acad. Sci USA.*— 1977.— Vol. 74.— P. 5716–5720.
31. Fife K.H., Barabarash R.A., Rudolph T. et al. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first episode genital herpes infection: results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial // *Sex. Transm. Dis.*— 1997.— Vol. 24.— P. 481–486.
32. Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E. et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States. 1976 to 1994 // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 337.— P. 1105–1111.
33. Johnson R.E., Nahmias A.J., Magder L.S. et al. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States // *N. Engl. J. Med.*— 1989.— Vol. 321.— P. 7–12.
34. Leung D.T., Sacks S.L. Current recommendation for the treatment of Genital Herpes // *Drugs.*— 2000.— Vol. 60.— P. 1329–1352.
35. Men G.J., Benedetti J., Ashley R. et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes // *Ann. Intern. Med.*— 1992.— Vol. 116.— P. 197–202.
36. Mertz G.J., Schmidt D., Jourden J.L. et al. Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts // *Sex. Transm. Dis.*— 1985.— Vol. 12.— P. 33–39.
37. Mertz G.J., Eron L., Goldberg L. et al. Prolonged continuous versus intermittent oral acyclovir treatment in normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection // *Am. J. Med.*— 1988.— Vol. 85.— P. 14–19.
38. Patel R., Bodsvorlh N.J., Woolley I. et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo-controlled study of once-daily therapy // *Genitourin. Med.*— 1997.— Vol. 73.— P. 105–109.
39. Patel R., Barton S.E., Brown D. et al. European guidelines for the management of genital herpes // *Int. J. STD/AIDS.*— 2001.— Vol. 12 (suppl. 3).— P. 34–39.
40. Perrin L., Hirschel B. Combination therapy in primary HIV infection // *Antiviral Res.*— 1996.— Vol. 29.— P. 87–89.
41. Reitano M., Tyring S., Lang W. et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study // *J. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 178.— P. 603–610.
42. Sacks S.L., Hughes A., Rennie B. et al. Famciclovir for suppression of asymptomatic and symptomatic recurrent genital herpes shedding: a randomized, double-blind, double dummy, parallel group, placebo-controlled trial (abstract no. H-73]. The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 1997.— Sep. 28 – Oct 1.— Toronto.
43. Spruance S.L., Tyring S.K., DeGregorio B. et al. A largescale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis // *Arch. Intern. Med.*— 1996.— Vol. 156.— P. 729–735.
44. Tyring S.K., Douglas J.M., Corey L. et al. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valaciclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections // *Arch. Dermatol.*— 1998.— Vol. 134.— P. 185–191.
45. Vere Hodge R.A. Famciclovir and penciclovir: the mode of action of Famciclovir including its conversion to penciclovir // *Antiviral Chemother.*— 1993.— Vol. 4.— P. 64–67.
46. Wald A., Warren T., Hu H. et al. Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 in the genital tract with valaciclovir [abstract no. H-82]. The 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 1998 Sep. 24–27.— San Diego (CA).
47. Wald A., Benedetti J., Davis G. et al. A randomized, double-blind, comparative trial comparing high- and standard-dose oral acyclovir for first-episode genital herpes infections // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1994.— Vol. 38.— P. 174–176.
48. Wald A., Selke S. et al. Comparative Efficacy of Famciclovir and Valacyclovir for Suppression of Recurrent Genital Herpes and Viral Shedding // *Sex. Transm. Dis.*— 2006.— Vol. 33, N 9.— P. 529–533.

V.B. Короленко

Вопросы диагностики и лечения генитального герпеса на современном этапе

Глобальность проблемы герпетической инфекции, в частности генитального герпеса, вынуждает искать новые пути ее решения, улучшения качества жизни миллионов пациентов, которые страдают этой болезнью.

V.V. Korolenko

Questions of diagnostic and treatment of the genital herpes nowadays

Globality of the herpes infection's problem, particularly herpes genitalis oblige to look for a new ways of it's solution and improving quality of patient's life.