

Генитальный герпес, обусловленный сочетанием вирусов простого герпеса типов 1 или 2 и вируса Эпштейна—Барр: особенности клинического течения, лабораторной диагностики и лечения

Н. М. Герасимова, И. В. Кунгуров, Е. А. Чигвинцева

Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (лир. — проф. Н. В. Кунгуров) Росздрава, Екатеринбург

Результаты работы основаны на клинико-anamnestическом, молекулярно-биологическом, иммуноферментном и иммунофлюоресцентном обследовании 122 больных генитальной герпес-вирусной инфекцией. Лабораторные исследования включали обнаружение ДНК или антигена вирусов простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2, цитомегаловируса и вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) методом полимеразной цепной реакции и иммунофлюоресценции.

Анализ этиологической структуры возбудителей при рецидивирующем генитальном герпесе показал, что только у 30 (42%) больных заболевание было обусловлено вирусами простого герпеса. У 18 (25%) больных установлено моноинфицирование ВЭБ, у 24 (33%) — сочетание вирусов простого герпеса и ВЭБ.

Для лечения больных рецидивирующим генитальным герпесом, обусловленным ВЭБ (в моноинфекции или в сочетании с ВПГ), применялся фамцикловир (фамвир) по схеме, рекомендованной при первичном эпизоде болезни, — 250 мг 3 раза в сутки в течение 7—10 дней. После лечения продолжительность ремиссии у 71,8% пациентов увеличилась до 5—7 мес, у 22,8% — до 3—4 мес (до настоящего лечения она составляла не более 1,5 мес).

Ключевые слова: вирус простого герпеса, вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, химиотерапия.

The results of the investigation were based on the clinical, history, and molecular biological studies, enzyme immunoassays, and immune fluorescence studies of 122 patients with genital herpes virus infection. The laboratory studies included the detection of DNA or antigen of herpes simplex virus (HSV) types 1 and 2, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus (EBV) by polymerase chain reaction and immunofluorescence.

Analysis of the etiological structure of causative agents in recurrent genital herpes indicated that the disease was induced by HSV in as many as 30 (42%) patients. EBV monoinfection was established in 18 (25%) patients; there was a combination of HSV and EBV in 24 (33%).

For the treatment of patients with recurrent genital herpes caused by EBV (monoinfection or in combination with HSV), famcyclovir (Famvir) was used by the regimen as recommended for the primary episode of the

disease — 250 mg, thrice daily for 7-10 days. After the treatment, the duration of a remission increased to 5—7 months in 77.8% of the patients and to 3-4 months 22.8% (before this investigation, it had been not more than 1.5 months). Key words: herpes simplex virus, Epstein virus, cytomegalovirus, chemotherapy

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

Герпетическая болезнь характеризуется клиническим полиморфизмом, ее проявления варьируют от ограниченных поражений кожи и слизистых до генерализованных форм [6]. В литературе, помимо классической (типичного картины генитального герпеса, описаны и abortивно протекающие формы — эритематозная и папулезная, при которых отсутствуют везикулезные элементы [1]. Также выделяют атипичную форму генитального герпеса, при которой очаг поражения может быть представлен глубокими рецидивирующими трещинами на слизистой оболочке пульпы и тканях малых и больших половых губ. на слизистой оболочке и коже полового члена. К атипичным проявлениям генитального герпеса относят и эрозивно-язвенную форму поражений [5, 7]. Клинические проявления генитального герпеса могут изменяться при иммунодефицитных состояниях, при сочетанном вирус-вирусном инфицировании [4, 8, 10], при бактериально-вирусном поражении [3]. В таких случаях искажается клиническая картина, что может пролонгировать постановку диагноза и препятствовать своевременному назначению противовирусных препаратов.

В литературе имеются отдельные сообщения, указывающие на возможность инфицирования слизистой уrogenитального тракта γ -лимфотропным герпес-вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ) с появлением на половых органах эрозивно-язвенных элементов, клиническое течение которых сходно с таковым при генитальном герпесе [12—14]. Однако до сих пор нет единого мнения о причинной взаимосвязи различных типов герпес-вирусов и формой клинического течения генитального герпеса. Нет определенности в отношении диагностической ценности различных методов лабораторной диагностики заболевания. Остаются неясными рекомендации по лечению и профилактике рецидивов.

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

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 122 больных генитальной герпес-вирусной инфекцией, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении в государственном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию за период с 2001 по 2004 г.

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

Клиническая группа больных с установленным диагнозом рецидивирующего генитального герпеса (наличие пузырьковых и/или эрозивных высыпаний в области гениталий при лабораторном подтверждении этиологии заболевания путем идентификации ДНК или антигена вирусов герпеса в содержимом пузырьков, эрозий) включала 72 человека (54 женщины и 18 мужчин) с давностью заболевания от 1 года до 10 лет. Типичные проявления генитального герпеса наблюдались у 53 больных, атипичная клиническая картина отмечалась у 19 пациентов.

Группа сравнения состояла из 50 человек (36 женщин и 14 мужчин) с субклинической формой генитального герпеса, которая характеризовалась отсутствием в анамнезе пузырьковые и/или эрозивных высыпаний на гениталиях, наличием субъективных жалоб и ощущений в виде жжения, зуда в области половых органов, резей при мочеиспускании, объективными признаками воспаления в мочеполовых органах, лабораторно подтвержденным присутствием ДНК и антигена вируса простого герпеса (ВПГ) в эпителиальных клетках мочеполовых органов, а также наличием рецидивирующего генитального герпеса у полового партнера.

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

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

При клиническом анализе полученного материала учитывались следующие анамнестические данные: продолжительность рецидивов в днях; частота рецидивов за год; эффективность/неэффективность ранее проводимой терапии.

Принимались во внимание и другие признаки, свидетельствующие об активности вирусной инфекции: температурная реакция, наличие хрониче-

Клиническое течение рецидивирующего генитального герпеса у пациентов с моноинфекцией (ВЭБ или ВПГ) и сочетанием (ВПГ + ВЭБ) инфекцией								
Критерии оценки	Пациенты, инфицированные						P_1	P_2
	ВЭБ (n=18)		ВПГ-1 или ВПГ-2 (n=30)		ВПГ+ ВЭБ (n=24)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Продолжительность текущих рецидивов более 10 дней	14	77,7	15	50,0	20	83,3	0,05	0,01
Частота рецидивов более 6 раз в год	2	11,1	13	43,3	18	75,0	0,3	0,03
Наличие клинико-анамнестическ признаков вирусной инфекции	13	72,2	10	33,3	14	58,3	0,02	0,05
Неэффективность стандартной терапии при предшествующих рецидивах	12	66,6	8	26,6	15	62,5	0,03	0,04

Примечание. p_1 — статистическая значимость различий между данными при моноинфицировании ВЭБ и ВПГ-1, ВПГ-2; p_2 — статистическая значимость различий между данными при моноинфицировании ВПГ-1 или ВПГ-2 и сочетанием инфицирования ВПГ и ВЭБ.

ских воспалительных очагов в рото- и носоглотке, симптомы астении. Мы рассматривали их как проявления герпетической инфекции. Перечисленные показатели использовались в качестве критериев оценки течения рецидивирующего генитального герпеса, обусловленного различными этиологическими агентами.

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

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

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

Полученные данные обрабатывали с применением методов вариационной статистики. Достоверными считали различия при $p < 0.05$. Статистическую достоверность различий между группами

определяли с помощью двустороннего критерия Фишера. Математическую обработку проводили на персональном компьютере, используя программы Biostat. Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ этиологической структуры возбудителей при рецидивирующем генитальном герпесе показал, что только у 30 (42%) больных заболевание было обусловлено ВПГ. У 18 (25%) установлено моноинфицирование ВЭБ, у 24 (33%) — сочетание ВПГ и ВЭБ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что сходные клинические проявления болезни вызывают не только ВПГ-1 и ВПГ-2, но и ВЭБ. Указанное обстоятельство послужило поводом к рассмотрению особенностей клинического течения рецидивирующего генитального герпеса в зависимости от этиологического фактора на основании выделенных критериев оценки (табл. 1).

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

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

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

У пациентов, инфицированных ВЭБ, в большем числе случаев, чем у пациентов, инфицированных ВПГ, отмечалась неэффективность лечения предшествующих рецидивов ($p = 0,03$). При сочетанной инфекции наблюдалась сходная картина: стандартная терапия была неэффективна более чем у половины пациентов.

Анализ клинического течения заболевания показал, что у 53 (73,6%) пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом наблюдались типичные пузырьковые и/или эрозивные высыпания на коже и слизистых гениталий. У 19 (26,4%) больных проявления генитального герпеса были атипичными (эрозивно-язвенные элементы, герпетиформные, с фестончатыми краями, единичные или множественные трещины, элементы мягкие, болезненные при умеренно болезненные при пальпации, часто с налетом беловатого, беловато-желтоватого цвета).

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

Нами установлено, что результативность идентификации вирусов герпес-группы наиболее высо-

Таблица 2

Распределение пациентов с типичным и атипичным течением генитального герпеса в зависимости от типа герпес-вирусов

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

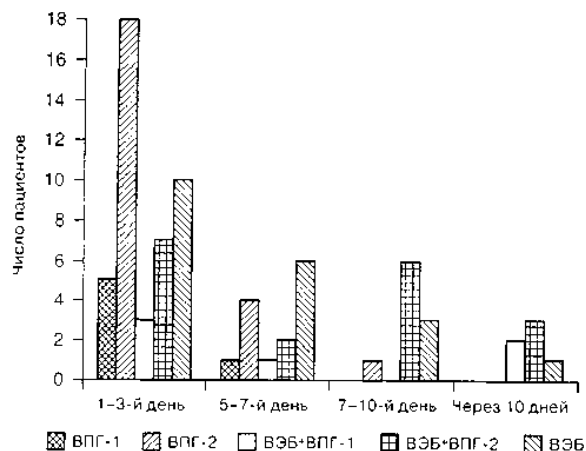
* Различия статистически значимых ($p < 0,05$).

ка в течение первых 3 дней от момента появления высыпаний. ВЭБ, однако, продолжал определяться и в более поздние сроки — спустя 10 дней и более (см. рисунок).

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

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

Клиническая практика и специальные исследования показали, что клиническая эффективность препарата зависит от его биодоступности, чувствительности к нему герпес-вируса, правильности назначения дозы и продолжительности курса терапии, а также сроков начала лечения. В плане тропности к ферментам герпес-вирусов фамцикловир существенно отличается от ацикловира и валацикловира. Фамцикловир — пролекарственная форма пенцикловира, является аналогом гуанина и имеет тот же механизм действия. Однако фамцикловир в 75—100 раз более активно, чем ацикловир (валацикловир), фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, что способствует значительному преобладанию синтетического нуклеозида над естественным. Кроме того, стабильность фосфорилирован-



Результативность выявления вирусной ДНК у пациентов с клинически выраженной формой генитального герпеса при различных сроках обследования от момента появления высыпаний.

ного пенцикловира превосходит стабильность фосфорилированного ацикловира в инфицированных клетках в 10 раз. Химические структурные отличия фамцикловира обеспечивают его более высокую биодоступность, а также клиническую эффективность не только при поражении ВПГ.

Для лечения больных рецидивирующим генитальным герпесом, обусловленным ВЭБ (в моноинфекции или в сочетании с ВПГ), мы использовали фамцикловир (фамвир, новартис), применяя схему, рекомендованную при первичном эпизоде болезни, т. е. 250 мг 3 раза в сутки в течение 7—10 дней.

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

Таким образом, предложенная схема лечения оказалась эффективной и в случае инфицирования гениталий ВЭБ: длительность текущих рецидивов уменьшилась до 4—5 дней (т. е. в 2,5 раза), межрецидивный период увеличился в среднем в 3—4 раза. С учетом того что достаточно часто наблюдается сочетанное инфицирование гениталий разными типами герпес-вирусов, разработка рациональных схем лечения является актуальной и необходимой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герпес (этиология, диагностика, лечение) / Баринский И. Ф., Шубладе А. К., Каспаров А. А. и др. — М., 1986.
2. Герасимова Н. М., Кузовкова Т. В. // Клин. лаб. диагн. — 2000. - № 10. — С. 34-35.
3. Гладыко О. В. Оптимизация терапии рецидивирующего генитального герпеса: Автореф. лис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003.

4. *Наби-Заде К. Т.* Комплексная противовирусная и иммунозаместительная терапия сочетанной герпетической инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
5. *Потекаев Н. С., Самгин М. А.* // Сов. мед. — 1983. — № 6. - С. 79-83.
6. *Самгин М. А., Халдин А. А.* Простой герпес (дерматологические аспекты): Руководство для врачей. — М., 2002.
7. *Халдин А. А.* // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2002. — № 2. - С. 42-45.
8. *Черноусое А. Д., Голубкова О. В., Гомберг М. А.* // Инфекции, перед. пол. путем. — 2003. - № 3. — С. 28 — 30.
9. *Koutsky L. A., Stevens C. E., Holmes K. K.* et al. // N. Engl. J. Med. - 1992. - Vol. 326. - P. 1533-1539.
10. *McKenna G., Edwards S., Cleland H.* // Genitourin. Med. — 1994. - Vol. 7. - P. 356-357. I 1.
11. *Meriz G. J., Schimdt O., Jourden J. L.* et al. // Sex. Transm. Dis. - 1985. - Vol. 12. - P. 3-39.
12. *Sisson B. A., Click L.* // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. - 1998. - Vol. 11. - P. 1S5--1S7.
13. *Taylor S., Drake S. M.* et al. // Sex. Transm. Infect. — 1998. - Vol. 74. - P. 296—298.
14. *Torok L., Domjan K., Farago E.* // Acta Dermato-Venerol. — 2000. - Vol. 9. N 1. - P. 2014.
15. *Wald A.* // Herpes. J. IHMF. - 1997. - Vol. 4. - P. 30-35.
16. *Wald A., Warren T., Hu H.* et al. // The 38 Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — San Diego. 1998. - P. 24-27.