

Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции)

В.А. Исаков¹, Д.В. Исаков²

¹ГБОУ ВПО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова” Минздрава РФ,

²Отдел иммунологии и биохимии ФГБУ “НИИ экспериментальной медицины” СЗО РАМН, Санкт-Петербург

В статье обсуждаются современные представления о вирусных урогенитальных инфекциях и подходах к их лечению, включая применение иммуномодуляторов, таких как инозин пранобекс.

Ключевые слова. *Герпесвирусные инфекции, папилломавирусная инфекция, лечение, инозин пранобекс.*

Клин. фармакол. тер., 2014, 23 (1).

Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями. Герпесвирусы (ГВ) широко распространены в человеческой популяции, пантропны, способны поражать различные органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую, хроническую и медленную формы инфекции. Эти факты позволяют рассматривать герпес как общее системное заболевание. Герпесвирусные инфекции (ГВИ) будут определять будущее инфекционной патологии в XXI веке (доклад Европейского бюро ВОЗ, 1987). ВОЗ в 1999 году объявила о пандемии ГВИ в мире, что подчеркивает медицинское и социальное значение ГВИ для здравоохранения [1]. В настоящее время известны 8 антигенных серотипов вирусов семейства *Herpesviridae*: вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, ветряной оспы – опоясывающего герпеса, или вирус варицелла зостер, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирусы герпеса человека 6, 7 и 8 типов. Вирусами простого герпеса 1 типа инфицировано 90% населения Земли, 6-10% взрослого населения страдает генитальным герпесом (ГГ). Рецидивы герпеса встречаются у 2-15% больных, у онкологических больных и пациентов старше 50 лет – в 50% случаев, при СПИДе – в 100% [2-4].

Эпидемиология. Резервуаром и источником инфекции могут быть вирусоносители и больные манифестными, стертыми, латентными формами заболевания. Выделяют несколько механизмов передачи ГВИ: воздушно-капельный (аэрозольный), оральный, контактный и гемоконтактный. При контактном механизме передачи ГВ передаются несколькими путями: энтеральным (при

поцелуях и орогенитальном сексе), парентеральным, половым, интранатальным (родовым), вертикальным (трансплацентарным) и постнатальным [5,6]. Факторами передачи инфекции могут быть слюна, кровь, слезная жидкость, содержимое везикул, сперма, секрет влагалища и цервикального канала, различные органы и ткани, используемые для трансплантации, моча, а также медицинские инструменты, используемые при парентеральных вмешательствах и эндоскопических исследованиях [7,8].

Патогенез. Основными этапами развития ГВИ являются первичная инфекция кожи и слизистых оболочек, колонизация и острая инфекция спинальных и церебральных ганглиев, куда вирус попадает из входных ворот инфекции эндоневрально, периневрально, интрааксонально или по шванновским клеткам. После завершения острой фазы инфекции свободный ВПГ не обнаруживается в чувствительном ганглии. Наступает латентная фаза инфекции, которая характеризуется наличием вирусной ДНК в ядрах нейронов. Репродукция ВПГ происходит параллельно с развитием иммунной реакции хозяина на вирус, что ограничивает его размножение в коже, а клетки ганглия становятся непермиссивными (латентная инфекция). Обнаружение вируса герпеса в ганглиях людей, перенесших в прошлом ВПГ инфекцию, свидетельствует о реактивации инфекции, которая может протекать бессимптомно или поражает слизистые оболочки и кожу. Становление латентной инфекции связано со структурными изменениями в вирусном геноме. Известно, что цикл репликации ВПГ имеет отчетливо выраженные стадии морфологических изменений в инфицированной клетке [3,9,10]. Например, вирус Эпштейна-Барр в латентной фазе инфицирует В-клетки, а в продуктивной – клетки эпителия. При нарушениях иммунного статуса ГВИ развивается чаще и характеризуется более тяжелым течением, что связано с недостаточностью иммунитета или избыточной иммунной реакцией. Таким образом, возникает своеобразный “порочный круг” [8,11,12].

Клиническая картина. Спектр клинических проявлений ГВИ отличается значительным разнообразием. Он зависит от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы

Адрес: Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6-8

больного и антигенного типа вируса. Так, более тяжелое течение заболевания отмечается после первичного инфицирования, когда отсутствуют специфические антитела и Т-клеточный ответ против вируса герпеса, у детей раннего возраста с незрелой иммунной системой, при иммунодефицитных состояниях различного генеза [7,13,14]. Известны различные клинические формы ГВИ: поражение кожи различной локализации, слизистой оболочки рта, половых органов, глаз (до 60-65% патологии роговиты вызвано ГВ), центральной и периферической нервной системы, герпетические ОРЗ, а также висцеральные формы (пневмония, гепатит, энцефалит и др.). Кроме того, выделяют генерализованный герпес, ГВИ новорожденных и ВИЧ-инфицированных.

Первичный ГГ отличается от обострения болезни более тяжелым и продолжительным течением. После примерно 7 дней инкубационного периода пациенты отмечают общую интоксикацию с лихорадкой, слабостью, ознобом, раздражительностью. На этом фоне появляется характерная пузырьковая сыпь с серозным содержимым. ГГ у женщин нередко проявляется покраснением кожи и слизистых оболочек половых органов, отеком тканей, эрозиями различной величины, ощущением тяжести и давления в области промежности и кровянистыми выделениями при половых контактах. При этом поражаются наружные половые органы (половые губы, клитор), слизистая оболочка влагалища и шейки матки, которая является основным местом нахождения вируса герпеса у женщин. Воспалительный процесс может распространяться на мочевой пузырь и уретру. Интенсивность местных симптомов нарастает в первые 7-10 дней. Везикулярные элементы сохраняются до 6-8 дней, вирусы выделяются около 12 дней, а полная эпителизация (заживление) наступает через 18-20 дней. Субъективные ощущения (зуд, жжение, болезненность), сопровождающие герпетические поражения, являются следствием инфекционного воспаления нервов. Важно отметить, что определенные отделы нервной системы, в частности, паравентральные 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. У мужчин поражаются уретра, мочевой пузырь, простата, семенники, у женщин – малые и большие половые губы, промежность, область клитора и преддверия влагалища. При орогенитальных контактах инфицируются миндалины, слизистая оболочка полости рта, при аногенитальных – область ануса, прямая кишка [13,15-17].

Классификация. Общепринятой клинической классификации ГВИ в настоящее время нет. По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10, 2007 г.), выделяют заболевания, вызываемые ВПГ, с поражением урогенитального тракта: А60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (*herpes simplex*; А60.0

Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта; А60.1 Герпетические инфекции кожных покровов перианальной области и прямой кишки; А60.9 Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная.

Различными авторами предложены рабочие классификации ГВИ [2,8,14]. В соответствии с одной из отечественных классификаций выделяют следующие клинические формы ГГ [18]:

1. Первичный клинический эпизод.
2. Рецидивирующая форма:

стихающая – с легким течением (частота рецидивов 1-2 раза в год, ремиссия не менее 6 мес);

аритмичная – с течением средней тяжести (частота рецидивов 3-5-2 раза в год, ремиссия 3 мес.);

монотонная – с тяжелым течением (6 и более рецидивов, ремиссия от нескольких дней до 6 нед);

3. Бессимптомное вирусовыделение.

При оценке течения ГГ учитывают тяжесть рецидивов и состояние иммунной системы [18]: наличие в анамнезе периодически повторяющихся типичных пузырьковых или эрозивных высыпаний в области гениталий, сопровождающихся зудом, жжением, болезненностью; наличие на момент обращения зуда, жжения, дискомфорта в области гениталий, рези при мочеиспускании при отсутствии видимых повреждений кожно-слизистых покровов гениталий; обнаружение ДНК или антигена ВПГ в эпителиальных клетках уретры, цервикального канала, влагалища при отсутствии пузырьковых поражений.

Помимо клинически манифестных форм известны бессимптомные и скрытые формы ГВИ. Считают, что инфицированность вирусами герпеса может служить причиной неразвивающейся беременности в 20% случаев, вторичного бесплодия – в 60%, невынашивания беременности – в 20%, внутриутробного инфицирования – в 20%. Герпетическая инфекция может способствовать наступлению преждевременных родов в 80% случаев, незрелости ребенка – в 60%, неонатальной летальности – в 20%, синдрома дыхательных расстройств – в 12%, развитию атипичной пневмонии на первом году жизни – в 30% [16,20].

Вирусы и онкопатология

В мире ежегодно регистрируют 10 млн случаев рака, причем 30% злокачественных опухолей являются вирусозависимыми. В структуре онкологической заболеваемости населения Санкт-Петербурга доля вирусозависимых опухолей составляют около 40% у мужчин и более 30% у женщин [18,20,21].

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) – единственная группа вирусов, для которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях. ВПЧ принадлежат к роду А семейства *Papovaviridae*. Геном представлен кольцевидной замкнутой двухцепочечной ДНК. Различают более 120 типов ВПЧ, которые обладают видовой и тканевой специфичностью. ВПЧ способны инфицировать клетки плоского

эпителии и реплицироваться внутри них. ВПЧ обнаруживают на коже, слизистых оболочках полости рта, конъюнктивы, пищевода, бронхов, гортани, прямой кишки, в половых органах [15,17]. ВПЧ способствует развитию рака шейки матки в 99,7% случаев, рака вульвы, влагалища, полового члена, предстательной железы, яичка в 10-30%, рака перианальной области в 10-30%, рака гортани и ротовой полости в 10-30%.

Важной особенностью ВПЧ-инфекции являются полиморфизм и многоочаговость поражения кожи и слизистых оболочек генитального тракта в виде клинической, субклинической и латентной форм, что создает определенные трудности при диагностике. Распространенность ВПЧ-инфекции оценивают несколькими путями [17,22,23]:

- клинические проявления с экзофитным ростом (остроконечные кондиломы);
- клинические проявления с эндофитным ростом: субклинические или внутриэпителиальные формы;
- клинические проявления в виде цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и рака шейки матки;
- выявление ДНК ВПЧ в содержимом цервикального канала (вирусоносительство);
- определение признаков ВПЧ при цитологическом исследовании мазков.

В Санкт-Петербурге в 2002 г. от злокачественных опухолей умерло 12762 человека, в том числе 6753 женщины. От рака шейки матки в течение года умирает более 200 человек, от рака прямой кишки – более 350 мужчин и более 430 женщин, от рака предстательной железы – более 340 мужчин, от рака ротовой полости – более 300 мужчин [20,21].

На основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять на разновидности низкого (6,11,42,43,44 тип), среднего (31,33,35,51,52,58) и высокого онкологического риска (14,19). Среди ВПЧ высокого онкогенного риска выделяют 3 филогенетические группы: группа А9 (16,31,33,35,52,58); группа А7 (18,39,45,59); группа А5 и А6 (51,56). В последнее время развитие рака шейки матки (95% случаев) связывают с 15 типами ВПЧ. Среди них наиболее часто выявляют ВПЧ-16 (50%) и ВПЧ-18 (10%). Женщины с подтвержденной ВПЧ-инфекцией должны ежегодно проходить осмотр у гинеколога с кольпоскопией, цитологическим исследованием цервикальных мазков, вирусологическим и иммунологическим обследованием. Считают, что в 50% случаев папилломавирусной инфекции вирус выводится из организма женщины в течение 1 года, а в 85% случаев – в течение 4 лет [15]. В последние годы показана связь ВПЧ с дисплазией и плоскоклеточным раком шейки матки, а также раком кожи головы и шеи [20,21].

Инфекция передается преимущественно половым путем, при медицинских манипуляциях, вертикальным путем, а также при прохождении новорожденного через инфицированные родовые пути матери. Инкубационный период составляет 1-6 месяцев, максимальное

содержание вируса в пораженных тканях обнаружено на шестой месяц. Рак шейки матки – второе по частоте злокачественное заболевание у женщин: ежегодно в мире регистрируется более 500000 случаев.

Лечение герпетической инфекции

Определенные трудности связаны с лечением больных рецидивирующим ГГ, что обусловлено большим разнообразием ГВ и их пантропизмом, сложностью механизмов развития и течения заболевания, формированием резистентных к базовым препаратам штаммов ГВ. В терапии больных рецидивирующего ГГ мы придаем большое значение установлению хорошего психологического климата во взаимоотношениях с больным, подбору оптимальных лекарственных форм и схем лечения, последующему диспансерному наблюдению. Доверительные отношения с пациентом особенно важны, так как у 30-50% больных имеются различные нарушения со стороны психоэмоциональной сферы (депрессия, ограничение контактов, снижение либидо, сексуальная абстиненция, пониженная работоспособность, суицидальные мысли). Поэтому пациенты с рецидивирующим ГГ должны консультироваться специалистами различного профиля: психологами, гинекологами, сексопатологами, психотерапевтами, дерматовенерологами, инфекционистами, иммунологами и др.

За последние 40 лет создан целый ряд эффективных химиотерапевтических средств, обладающих противогерпетической активностью, в том числе ацикловир и препараты второго поколения – валацикловир (Валтрекс) и фамцикловир (Фамвир). Клинический опыт их применения показал, что, быстро и эффективно купируя острые проявления ГГ, эти препараты не предотвращают повторного рецидивирования хронического ГГ, а в ряде случаев даже не снижают частоту рецидивов. Учитывая, что при герпесе, как и при других хронических заболеваниях с длительным персистенцией вируса, развивается недостаточность различных звеньев иммунной системы, для повышения эффективности проводимого лечения в схемы терапии необходимо включать иммуностимулирующие препараты, а также патогенетические средства [14,24,25].

Однако даже современная комплексная терапия рецидивов ГВИ не всегда позволяет избежать обострения заболевания, а в ряде случаев добиться нормализации иммунологических показателей. В связи с этим необходимо продолжать лечение в межрецидивный период с целью закрепления полученного терапевтического эффекта, коррекции остаточных иммунологических нарушений и создания благоприятных условий для проведения заключительного этапа лечения, дающего выраженный противорецидивный эффект, – применения герпетической вакцины. Таким образом, в случае хронического рецидивирующего герпеса необходимо проведение терапии в 4 взаимосвязанных между собой этапа. Длительность, интенсивность и объем терапевтических вмешательств определяются клинической формой заболевания и тяжестью его течения, а также

ЛЕКЦИЯ

ТАБЛИЦА 1. Принципы этапного лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции (Исаков В.А., Ермоленко Д.К., 1991; 1996)

I этап — лечение в остром периоде (рецидив)

1) *Базовая терапия* — противогерпетические препараты (внутривенно, перорально, местно). Обязательное увеличение дозы химиопрепарата (в 2 раза по сравнению с лицами с нормальной иммунной системой) и продолжительности курса лечения и профилактики (недели, месяцы) у лиц с иммунодефицитными состояниями:

- Ацикловир (Зовиракс): дети — внутривенно капельно по 30–60 мг/кг/сут в течение 7–21 дня, у детей старше 3-х лет — внутрь 30–60 мг/кг/сут (до 1000 мг) на 4–5 приемов в течение 10–14 дней; взрослые — 0,2 г 5 раз в сутки или 0,4 г 3 раза в сутки 5 дней. Лечение первичного эпизода можно продолжать до 10 и более дней, если не произошло заживление элементов сыпи.
- Валацикловир (Валтрекс) по 500 мг 2 раза в день 5–7 дней.
- Фамцикловир (Фамвир) по 250 мг 3 раза в день 7 дней.
- Рибавирин (Виразол, Рибамидил) по 200 мг 3–4 раза в сутки 7–10 дней; дети — по 10 мг/кг/сут в 3–4 приема.
- Ганцикловир (Цимевен) — при тяжелых формах, вызванных ацикловирустойчивыми штаммами, внутривенно 1–5 мг/кг каждые 12 часов внутривенно 2–3 недели.
- Фоскарнет (Фоскавир) — при тяжелых формах, вызванных ацикловирустойчивыми штаммами, внутривенно 40–60 мг/кг каждые 8 часов с последующим переходом на поддерживающую дозу 90 мг/кг/сут в течение 2–3 недель.

Противовирусные химиопрепараты применяют в сочетании с иммунобиологическими средствами: препаратами интерферона или его индукторами, иммуномодуляторами, например, Гроприносином (инозин пранобекс), системной энзимотерапией, про- или пребиотиками. Следует отметить, что возможно совместное использование ацикловира и инозина пранобекса с хорошим клиническим и иммунологическим эффектом.

2) *Природные антиоксиданты* (витамины Е и С) в течение 10–14 дней.

3) В случае выраженного экссудативного компонента показаны *ингибиторы простагландинов* (индометацин и др.), курс 10–14 дней.

II этап — терапия в стадии ремиссии после стихания основных клинических проявлений болезни (ранняя реконвалесценция, 8–15-й дни рецидива). Основная цель — подготовка больного к вакцинотерапии.

1) Иммуномодуляторы (те же, что и в остром периоде, например, Гроприносин).

2) Адаптогены растительного происхождения.

3) При выраженной иммуносупрессии — гормоны тимуса коротким курсом. Продолжается коррекция ферментативных нарушений, восстановление нормальной микрофлоры кишечника (системная энзимотерапия, про- или пребиотики).

III этап — специфическая профилактика рецидивов ГВИ с использованием герпетических вакцин (инактивированных, рекомбинантных, через 2–3 месяца после окончания рецидива). Цель вакцинации — активация клеточного иммунитета, его коррекция и специфическая десенсибилизация организма. Этот этап начинают после достижения стойкой клинико-иммунологической ремиссии (если это оказывается возможным). Хороший эффект получен при использовании инактивированной вакцины в сочетании с индукторами интерферона.

IV этап — диспансерное наблюдение и реабилитация (иммунореабилитация) больных рецидивирующим ГГ. Активное наблюдение с клинико-лабораторным мониторингом, санация хронических очагов инфекции, иммунореабилитация. Симптоматическая (патогенетическая) терапия с учетом состояния пациента (системная энзимотерапия, пребиотики, иммуномодуляторы и т.д.). Повторное использование вакцины с целью профилактики рецидивов ГГ.

периодом болезни, возрастом, наличием осложнений и сопутствующей патологии. Лечение следует подбирать индивидуально и проводить под тщательным клинико-иммунологическим контролем (табл. 1) [8,27].

Критериями эффективности лечения являются сокращение сроков везикуляции и эпителизации; уменьшение площади поражения; уменьшение/исчезновение общеинтоксикационного синдрома; увеличение продолжительности ремиссии в 2 раза и более.

В стратегическом плане разработанное и предложенное нами (1991) поэтапное лечение и диспансерное наблюдение больных рецидивирующими ГВИ выдержало испытание временем и поддержано практикующими врачами и учеными [3,27–29].

Принципы комплексного лечения ВПЧ-инфекции

В связи с дисбалансом иммунной системы в схемы лечения в схемы лечения ВПЧ-инфекции необходимо включать иммунокорректирующие препараты, а также патогенетические средства (системная энзимотерапия, антиоксиданты, про- и пребиотики). Если после операции не назначали противовирусную терапию, то рецидивы ВПЧ-инфекции отмечались у 70% больных в первые 3 месяца. Современное лечение не позволяет

избежать рецидивирования ВПЧ-инфекции в 20–30% случаев [13,25,26]. Лечение ВПЧ-инфекции остается довольно трудной задачей, несмотря на значительный арсенал средств и методов терапии. Поскольку полного излечения к настоящему времени достичь невозможно, считается, что целью проводимых лечебных манипуляций должна быть не элиминация возбудителя, а перевод инфекции в стадию устойчивой ремиссии (клинического выздоровления). В связи с этим предлагается следующая тактика ведения пациентов с ВПЧ-инфекцией: 1) разрушение папилломатозных очагов; 2) стимуляция противовирусного иммунитета, т.е. коррекция общего и местного иммунитета; 3) устранение факторов, способствующих рецидивам болезни [22,30–32].

Локальная деструкция очагов при клиническом и субклиническом течении ВПЧ-инфекции, направленная на удаление поверхностного слоя эпидермиса без санации клеток базального слоя, позволяет излечить только участок эпителия, где произошла манифестация инфекции. В окружающих тканях остается резервуар ВПЧ в неактивном состоянии или недиагностированной субклинической форме, который может быть причиной рецидивов болезни. В ходе пятилетнего наблюдения за пациентками с поражением шейки

ЛЕКЦИЯ

матки, обусловленным ВПЧ, в 21,4% случаев отмечен переход латентной папилломавирусной инфекции в клиническую или субклиническую форму. Адекватная иммунотерапия способствует подавлению активности ВПЧ и его полной элиминации, снижает частоту рецидивов и риск развития предраковых заболеваний и рака шейки матки у пациенток с латентной ВПЧ-инфекцией. При остроконечных кондиломах проводится лечение обоих половых партнеров. Рекомендуется воздержание от половых контактов в период приема лекарств и барьерная контрацепция в течение 6 месяцев после завершения терапии. Назначение комплексного противорецидивного лечения способствовало снижению частоты рецидивов до 9-13% [22].

Гроприносин (инозин пранобекс, Гедеон Рихтер, Венгрия) – иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью, представляющий собой комплекс инозина с димепранолом и ацедобеном. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, пранобекс повышает его доступность для лимфоцитов [30,33,34]. Гроприносин сочетает свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широко спектра ДНК- и РНК-вирусов (гриппа А и В, парагриппа, риновирусов и аденовирусов, вирусов простого герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза). Выпускается в таблетках по 500 мг (50 таблеток в упаковке, которые назначают 3-4 раза в сутки. Недавно в РФ появилась новая форма выпуска – таблетки меньшего размера, которые легче глотать (20 и 30 таблеток в упаковке). Инозин пранобекс, связываясь с рибосомами зараженной вирусом клетки, вызывает изменения их конфигурации. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно, или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса, а сниженная скорость транскрипции РНК лимфоцитов повышается. Иммуномодулирующий эффект при использовании Гроприносина проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного интерферона- α и усилением гуморального иммунного ответа (повышает синтез антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита проявляется тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза интерлейкина-2, активация естественных киллеров и фагоцитоза. Доказана высокая безопасность Гроприносина. Он не обладает антигенностью, не вызывает гиперстимуляцию иммунитета и обеспечивает физиологичный иммунный ответ. Препарат не токсичен, хорошо переносится даже при длительных курсах терапии. Совместим с антибиотиками, интерфероном и другими лекарственными препаратами. Гроприносин можно назначать без каких-либо специальных иммуно-

логических исследований, включать в схему лечения, основываясь на клинической симптоматике, и применять у пациентов всех возрастных групп (у детей с 3-х лет).

Гроприносин применяют у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой для лечения заболеваний, вызванных герпесвирусами (ВПГ 1 и 2 типов, ветряной оспы – опоясывающего герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом), вирусами кори, паротита; вирусного бронхита, острого и хронического вирусного гепатита В и С; заболеваний, вызванных ВПЧ, подострого склерозирующего панэнцефалита, хронических инфекционных заболеваний дыхательной и мочевыделительной систем; для профилактики инфекций при стрессовых ситуациях; в период реконвалесценции у послеоперационных больных и лиц, перенесших тяжелые заболевания. Противопоказан при подагре, мочекаменной болезни, аритмии, гиперчувствительности, у детей до 2 лет; во время беременности и кормления грудью (безопасность не установлена).

Результаты европейских и российских исследований подтверждают высокую эффективность Гроприносина в комплексной терапии ГВИ и ВПЧ-инфекции. При назначении Гроприносина происходит быстрое купирование клинических проявлений герпеса, достоверно уменьшается количество рецидивов и частота выделения ВПГ. Устраняются иммунные нарушения, вызванные вирусной инфекцией, и “скрытые” иммунодефицитные состояния [22,35]. В острый период ГВИ взрослым препарат назначают по 1 г 3 раза в день в течение 5-10 дней до исчезновения симптомов заболевания, а в период ремиссии – по 1 г 1 раз в день в течение от 2 до 6 месяцев (иммунореабилитация). При применении Гроприносина при первичных и рецидивирующих формах заболевания полное заживление высыпаний происходит в течение 5-7 дней, если лечение назначено в течение первых 48 часов от начала заболевания. Отмечено достоверное уменьшение сроков исчезновения симптомов и более быстрое уменьшение выраженности зуда, воспаления и отечности. Следовательно, терапию необходимо начинать в первые 48 часов от начала высыпаний, при первой атаке генитального/лабиального герпеса или при первых симптомах (продромальная фаза) до появления высыпаний при рецидивах.

Для купирования рецидива необходимо в самом начале обострения с учетом тяжести назначать максимальную дозу препарата (6-8 таблеток по 500 мг в сутки взрослым), а не ограничиваться малыми дозами. Препарат обладает коротким периодом полувыведения, поэтому его необходимо принимать 3-4 раза в день. Лечение продолжают до исчезновения высыпаний на коже и еще в течение 2 дней. Обычная длительность лечения рецидива герпеса составляет 7-9 дней. После купирования рецидива необходимо продолжать прием Гроприносина в поддерживающей дозе 1 г/сут. При тяжелом течении инфекции длительность поддерживающей терапии составляет 6-12 месяцев, при средне-

тяжелом – 3 месяца, при легком – 1 месяц. Если во время приема иммуномодулирующей дозы возник очередной рецидив ГВИ, пациенту следует вновь назначить максимальную дозу препарата.

Для постоянного циклического супрессивного лечения применяют высокие суточные дозы (3-4 г в 3-4 приема) в течение 5-7 дней, а затем продолжают терапию в дозе 1 г один раз в день до появления первых признаков рецидива. В этом случае дозу вновь увеличивают на 5 дней.

При ВПЧ-инфекции дозу выбирают индивидуально в зависимости от характера и тяжести заболевания. Чтобы добиться противовирусного эффекта, у взрослых препарат применяют в дозе 1 г три раза в день, а у детей старше 3 лет – по 50-100 мг/кг в течение 5-10 дней. Иммуномодулирующая доза составляет 500 мг два раза в сутки у взрослых и 20-50 мг/кг у детей старше 3 лет, длительность лечения – 10-14 дней (при необходимости до 6 месяцев).

Мы наблюдали 70 женщин и мужчин в возрасте от 19 до 50 лет с ВПЧ-инфекцией аногенитальной области, диагностированной на основании характерных клинических проявлений заболевания, цитологического исследования мазков и методом ПЦР [8,26]. Клинически чаще отмечались остроконечные кондиломы, папилломы и плоские бородавки. Лечение проводили в 2 этапа. На первом этапе с помощью химической деструктивной терапии (Солкодерм 2 сеанса с интервалом 4-5 дней) удаляли папилломатозные элементы. На втором этапе 50 больных (36 женщин и 14 мужчин) получали два курса лечения Гроприносином в дозе 3-4 г/сут в 3-4 приема в течение 10 дней с 10-дневным перерывом. Дополнительно применяли рекомбинантный интерферон α -2 (Виферон) в виде ректальных свечей (в каждой свече 1-3 млн МЕ) по стандартной схеме (по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней, затем через день еще в течение 10 дней). Двадцать больных контрольной группы (15 женщин и 5 мужчин) получали только ректальные свечи рекомбинантного интерферона α -2 по той же схеме. У пациентов основной группы наблюдали более быстрое разрешение элементов ВПЧ-инфекции и достоверное увеличение показателей неспецифической резистентности организма (числа CD4+ Т-клеток, NK-клеток, уровня трансферрина и эндогенного интерферона). После завершения лечения достоверно реже выявляли ВПЧ методом ПЦР (14% и 55% в двух группах, соответственно; $p < 0,05$). Применение Гроприносина позволило достоверно снизить частоту рецидивирования ВПЧ-инфекции с 48% до 14% в течение 6 месяцев после курса терапии.

П.С.Русакевич и соавт. [35] обследовали (кольпоскопия, гистология, иммунограмма и др.) 232 женщин в возрасте $30,1 \pm 8,8$ года с различной патологией шейки матки. У 121 (52,2%) пациентки с вирусными инфекциями, подтвержденными гистологически, проводили иммуномодулирующую терапию Гроприносином. Контрольную группу составили 30 пациенток, которым этот препарат не назначали. При генитальной герпетической

инфекции с поражением шейки матки в период ремиссии назначали супрессивную терапию Гроприносином по 1 г/сут в течение от 2 до 6-12 месяцев после удаления очага на шейке матки путем радиоволновой абляции/эксцизии. В отдельных случаях при активности герпетического процесса препарат применяли по 1 г три раза в день в течение 5-7 дней в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными препаратами. Терапия ВПЧ-инфекции была поэтапной. На первом этапе (до абляции или эксцизии) проводили противовоспалительную терапию в сочетании с Гроприносином (50 мг/кг/сут в течение 5 дней, 2-3 курса с интервалом 2-4 недели). На втором этапе выполняли деструкцию папилломатозных элементов. На третьем этапе продолжали иммунотерапию Гроприносином в дозе 1 г/сут в течение 6 месяцев. Применение Гроприносина сопровождалось нормализацией иммунологических показателей в $90,4 \pm 3,1\%$ случаев. Суммарная эффективность этапной терапии с использованием в качестве иммуномодулятора Гроприносина составила $97,2 \pm 1,6\%$ при ВПГ-инфекции, $83,8 \pm 3,4\%$ при ВПЧ-инфекции и $78,2 \pm 1,6\%$ при сочетанных вирусных поражениях шейки матки [24].

В исследованиях М.Ю.Елисеевой и соавт. [30] показано широкое распространение ГВИ и рецидивирующее течение ГГ, который сопровождается психологическим дискомфортом и снижением качества жизни пациентов. Противовирусная терапия не позволяет обеспечить полную элиминацию вируса, так как химиопрепараты не действуют на ГВ в латентной стадии болезни, а при длительном их применении возможно формирование устойчивых штаммов вируса и подавление неспецифической (врожденной) резистентности организма. Применение инозина пранобекса вызывает секрецию интерферона- α и стимулирует естественные механизмы иммунной защиты организма с восстановлением количества и активности Т-лимфоцитов, Т-хелперов, NK-клеток и макрофагов, что обосновывает использование препарата для противорецидивной терапии ГВИ.

М.Ю.Елисеева и О.А.Мынбаев [31] провели мета-анализ эффективности и безопасности инозина пранобекса у 5367 пациентов с ВПЧ-ассоциированными патологическими поражениями кожи и слизистых оболочек [8]. Эффективность плацебо составила 29,3% (95% доверительный интервал [ДИ] 27,0-85,6), а традиционных методов лечения – 59,9% (95% ДИ 45,8-74,0). Эффективность инозина пранобекса оценивали в зависимости от режима его применения. Монотерапия была эффективной в 64,9% случаев (95% ДИ 43,5-86,4), а комбинированная терапия – в 87,4% (95% ДИ 83,7-91,1) больных. Авторы сделали вывод о целесообразности использования инозина пранобекса для вспомогательной иммунотерапии в сочетании с традиционными методами лечения ВПЧ-ассоциированных поражений кожи и слизистых оболочек.

Заключение

Лечение больных рецидивирующими ГВИ и ВПЧ-

инфекцией уrogenитального тракта представляет довольно сложную задачу для практического врача и требует дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также состояния иммунной системы пациента. Важным этапом комплексного лечения таких больных является санация сопутствующих бактериальных инфекций. Использование комбинаций противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм действия, может привести к усилению противовирусного эффекта. Сочетание противовирусных средств с препаратами другого механизма действия (интерфероном, индукторами интерферонов, иммуномодуляторами, антиоксидантами) снижает или предотвращает вероятность появления резистентных мутантов вирусов герпеса и папилломы человека. В клинических исследованиях доказаны высокая терапевтическая эффективность и безопасность инозина пранобекса (Гроприносина) в лечении и иммунореабилитации больных с рецидивирующими герпесвирусными и папилломавирусными уrogenитальными инфекциями [8,22,31,35,36].

1. World Health Organization (WHO) (2004). Adolescent friendly health services: An agenda for change. Protecting young people from HIV and AIDS: The role of health services. <http://www.who.int/whosis/whostat/2004/en/>.
2. Баринский ИФ и др. Герпес. М., Медицина, 1986, 232 с.
3. Баринский ИФ, Махмудов ФР. Герпес. Баку, 2013, 352 с.
4. Исаков ВА, Борисов ВВ, Исаков ДВ. Патогенез и лабораторная диагностика герпеса. СПб., Лань, 1999, 205 с.
5. Бочаров АФ, Кицак ВЯ, Бочаров ЕФ и др. Вирус простого герпеса. Новосибирск, Наука, 1982, 222 с.
6. Исаков ВА, Разнатовский ИМ, Чайцев ВГ, Ястребов ВВ. Лимфомы кожи. Уrogenитальная герпесвирусная инфекция. Серия "Библиотека врача-дерматовенеролога". Под ред. Е.В.Соколовского. СПб, Сатис, 2000, 185 с.
7. Исаков ВА, Ермоленко ДК. Герпесвирусные инфекции человека. В кн. "Руководство по инфекционным болезням". Под ред. Ю.В.Лобзина, К.В.Жданова. СПб, ООО "Издательство Фолиант", 2011, 272-321.
8. Исаков ВА, Архипова ЕИ, Исаков ДВ. Герпесвирусные инфекции человека. Под ред. В.А.Исакова. СПб., СпецЛит., 2013, 670 с.
9. Сафронова ММ. Значение герпесвирусной инфекции в патологии нижнего отдела гениталий. Автореф. докт. дисс. СПб., 2003, 40 с.
10. Jiang X, Chentoufi AA, Hsiang C et al. The herpes simplex virus type 1 latency associated transcript (LAT) can protect neuronal derived C1300 and Neuro2A cells from Granzyme B induced apoptosis and CD8 T-cell killing. *J Virol*. 2010 Dec 22. [Epub ahead of print]; doi:10.1128/JVI.01791-10.
11. Сухих ГТ, Ванько ЛВ, Кулаков ВИ. Иммунитет и генитальный герпес. Н. Новгород, НГМА, 1997, 221 с.
12. Федотов ВП, Рыбалкин СБ, Романцов МГ. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии. СПб., 2005.
13. Марченко ЛА, Лушкова ИП. Дифференцированная тактика ведения больных с генитальным герпесом. *Consilium medicum. Гинекология* 2005;7(3):1-11.
14. Самгин МА, Халдин АА. Простой герпес (дерматологические аспекты). М., МЕДпресс-информ, 2002, 160 с.
15. Козлова ВИ, Пухнер АФ. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М.: Изд-во "Триада-Х", 2003, 439 с.
16. Кохреидзе НА. Оптимизация методов диагностики и терапии женщин с рецидивирующей генитальной герпетической инфекцией. Автореф. канд. дисс. СПб., 23 с.
17. Молочков ВА, Семенова ТБ, Киселев ВИ, Молочков АВ. Генитальные

- вирусные инфекции. М., БИНОМ, 2009, 208 с.
18. Шперлинг НВ, Венгеровский АИ, Шперлинг ИА. Применение циклоферона при генитальном герпесе. СПб.: Тактик-Студио, 2010, 68 с.
 19. Ярославский ВК, Исаков ВА, Семенов АЕ и др. Герпетическая инфекция и беременность: методические рекомендации. СПб., 1996, 32 с.
 20. Сафронникова НР, Мерабишвили ВМ. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции : пособие для врачей. СПб., 2006, 34 с.
 21. Сафронникова НР. Превентивная онкогинекология. СПб, КОСТА, 2007, 207 с.
 22. Исаков ВА, Ермоленко ДК, Ермоленко ЕИ. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. В кн.: "Инфекции, передаваемые половым путем". Под ред. В.А.Аковьяна, В.И.Прохоренкова, Е.В.Соколовского. М., Медиа Сфера, 2007, 448-513.
 23. Семенов ДМ, Занько СН, Дмитраченко ТИ. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). СПб. Диалект, 2008, 83 с.
 24. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и уrogenитальными инфекциями. Клинические рекомендации. Под ред. А.А.Кубановой. М., Деловой Экспресс, 2012, 112 с.
 25. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. Ред. К.Рэдклиф, В.П.Адаскевич. М., Медицинская литература, 2006, 264 с.
 26. Исаков ВА, Ермоленко ДК, Исаков ДВ. Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования. *Терапевтический архив* 2011;11:44-7.
 27. Ершов ФИ, Романцов МГ. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
 28. Брызжикова ТС, Исаков ВА, Юрлова ТИ и др. Варьирующая чувствительность клинических изолятов вируса простого герпеса разных лет выделения к ацикловиру. *Вест РАМН* 1995;9:12-5.
 29. Халдин АА, Самгин МА, Львов АН. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике. *Росс журнал кожных и венерических болезней (приложение Герпес)* 2008;1:21-5.
 30. Елисеева МЮ, Мынбаев ОА, Масихи КН и др. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. *Проблемы репродукции* 2009;1:25-35.
 31. Елисеева МЮ, Мынбаев ОА. Роль вспомогательной иммунотерапии в решении проблем ВПЧ-ассоциированных патологических поражений кожи и слизистых оболочек. *Акушерство и гинекология* 2011;4:104-11.
 32. Семенов ДМ, Занько СН, Дмитраченко ТИ. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). СПб. Диалект, 2008, 83 с.
 33. Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1986;32:383-424.
 34. Masihi KN. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14(3):181-91.
 35. Русакевич ПС, Шмак КИ, Гришанович РВ. Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики. *Медицинские новости* 2010;3:1-7.
 36. Шульженко АЕ, Викулов ГХ, Тутушкина ТВ. Герпетические инфекции – настоящее и будущее. *Трудный пациент* 2003;1(4):6-15.

Pathogenesis and treatment of socially significant urogenital infections (herpes and papillomavirus infection)

V.A. Isakov, D.V. Isakov

The authors discuss the current state of viral urogenital infections and approaches to their treatment including the role of modern immunomodulators such as inosin pranobex.

Key words. *Herpes, papillomavirus infection, treatment, inosin pranobex.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2014, 23 (1).