

Особенности генитального герпеса у женщин

Е.В.Дворянкова^{1,2}, Л.Р.Сакания³, О.Р.Бабаев³, В.В.Шахзадов³, И.М.Корсунская^{✉1}

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН. 119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 38а, к. 1;

²Семейный медицинский центр «Пангея». 107061, Россия, Москва, ул. Большая Черкизовская, д. 5, к. 8, стр. 1;

³ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 17

✉marykor@bk.ru

В работе представлен современный взгляд на течение и клинику герпетической инфекции у женщин. Описаны клинические проявления и характер течения атипичных форм герпеса. Рассмотрены виды терапии вируса простого герпеса и приведены собственные рекомендации по ведению пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом.

Ключевые слова: генитальный герпес, валацикловир, атипичные формы герпеса, рецидивирующий герпес.

Для цитирования: Дворянкова Е.В., Сакания Л.Р., Бабаев О.Р. и др. Особенности генитального герпеса у женщин. Гинекология. 2018; 20 (4): 55–59. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.55-59

Short survey

Features of genital herpes in women

E.V.Dvoriankova^{1,2}, L.R.Sakaniiia³, O.R.Babaev³, V.V.Shakhzadov³, I.M.Korsunskaiia^{✉1}

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 38a, k. 1;

²Family Medical Center "Pangea". 107061, Russian Federation, Moscow, ul. Bol'shaia Cherkizovskaia, d. 5, k. 8, str. 1;

³Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Venereology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow. 119071, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 17

✉marykor@bk.ru

Abstract

The paper presents a modern view of the current and the clinic of herpetic infection among women. The clinical manifestations and character of the course of atypical forms of herpes are described. The types of therapy of herpes simplex virus are considered and their own recommendations are given on the management of patients with recurrent genital herpes.

Key words: genital herpes, valaciclovir, atypical forms of herpes, recurrent herpes.

For citation: Dvoriankova E.V., Sakaniiia L.R., Babaev O.R. et al. Features of genital herpes in women. Gynecology. 2018; 20 (4): 55–59. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.55-59

Поражение кожи и слизистых оболочек вирусом простого герпеса (ВПГ) является одним из наиболее распространенных в мире вирусных заболеваний, передаваемых половым путем [1]. При этом ВПГ 2-го типа (ВПГ-2) наиболее часто вызывает поражение половых органов и почти всегда передается половым путем. ВПГ 1-го типа (ВПГ-1) пациенты обычно инфицируются еще в детстве, неполовым путем. Однако в последние годы именно ВПГ-1 является основным возбудителем генитального герпеса в развитых странах [1, 2].

С конца 1970-х годов распространенность ВПГ-2 среди населения США увеличилась на 30%, в результате чего считается, что 1 из 5 взрослых заражен этой инфекцией [1]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ВПГ-2 наблюдаются в Африке к югу от Сахары, где этот показатель среди взрослых женщин составляет 30–80% и 10–50% среди мужчин [1, 2]. Распространенность ВПГ в общей популяции азиатских стран имеет более низкие значения – 10–30% [3]. Серопревалентность ВПГ у пациентов, посещающих клиники, специализирующиеся на диагностике и лечении инфекций, передаваемых половым путем, колеблется от 17% в Италии (6% в общей популяции) до 40% в Австралии (14% у беременных) [4].

Возраст и пол являются важными факторами риска, связанными с инфицированием ВПГ-2. Соответственно, распространенность этого типа вируса очень низка в детском и раннем подростковом возрасте, но она увеличивается с возрастом, достигая максимума примерно к 40 годам.

Что касается распространенности ВПГ в зависимости от пола, то эта инфекция чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Однако в подавляющем большинстве случаев инфицированность ВПГ ассоциирована с количеством сексуальных партнеров. Кроме этого, факторами риска развития ВПГ-инфекции у женщин до беременности являются этническая принадлежность, нищета, злоупотребление алко-

лем и наркотическими средствами, раннее начало половой жизни, активное сексуальное поведение и бактериальный вагиноз [1].

Наибольшая распространенность ВПГ наблюдается у женщин репродуктивного возраста, что стало серьезной проблемой здравоохранения в связи с потенциальной опасностью передачи вируса от матери к плоду или новорожденному. Вирусемия у женщин во время беременности может явиться причиной гибели плода, мертворождения: герпес-вирусы вызывают до 30% спонтанных абортос, на ранних сроках беременности и свыше 50% поздних выкидышей, занимают второе место после вируса краснухи по тератогенности [5].

Генитальный герпес может протекать с развернутой клинической симптоматикой либо бессимптомно. Первичный генитальный герпес обычно является наиболее серьезным событием для больного и определяется как первый эпизод генитального герпеса, когда у пациента нет антител к ВПГ-1 и ВПГ-2.

Первичный генитальный герпес клинически проявляется после инкубационного периода в течение 2–20 дней, который может быть и пролонгированным до 21 дня. У женщин в области наружных половых органов и шейки матки возникают пузырьки и эрозии, иногда язвочки, сопровождающиеся интенсивной болезненностью, дизурией, влажными выделениями и лимфаденопатией, преимущественно в паховой области. Также везикулярные и язвенные высыпания могут локализоваться на коже внутренней поверхности бедер, ягодиц, промежности, периаанальной области. Первичная ВПГ-инфекция может осложняться системными симптомами, такими как лихорадка, головная боль и миалгия (примерно у 68% женщин), а иногда менингитом и вегетативной невропатией, приводящей к задержке мочи [6]. Однако наличие антител к ВПГ-1, которым пациентка могла страдать ранее, может облегчить клинические проявления

впоследствии приобретенного ВПГ-2 [1]. В некоторых случаях системные клинические проявления могут быть единственными симптомами инфекции, и более чем у 1/2 больных первичная инфекция остается незамеченной [6].

Атипичные формы генитального герпеса

С развитием вирусологических методов исследований стали появляться сведения о «бессимптомных» и «атипичных» формах болезни. Диагноз «бессимптомная форма генитального герпеса» ставится на основании результатов вирусологического обследования при выделении ВПГ из отделяемого урогенитального тракта, при этом симптомы поражения кожи и видимых слизистых оболочек гениталий отсутствуют.

Атипичные формы герпеса наружных гениталий у женщин встречаются чаще, чем у мужчин. Диагноз «атипичная форма генитального герпеса» ставится при хроническом воспалительном процессе внутренних гениталий (вагинит, вульвовагинит, эндоцервицит и т.д.) только при лабораторном подтверждении герпетической инфекции.

Рецидивирующее течение ВПГ-инфекции характеризуется наличием антител против того же типа вируса и сопровождается более легкими и менее продолжительными (7–10 дней) клиническими проявлениями. Предшествующие симптомы, такие как зуд, покалывание и невралгия, могут возникать за несколько часов или дней до появления герпетических высыпаний. Большинство рецидивов генитального герпеса связано с ВПГ-2, поскольку этот тип вируса активируется чаще, чем ВПГ-1 [4].

При отечной форме рецидивирующего генитального герпеса очаг поражения на слизистой оболочке вульвы представлен гиперемией и диффузным отеком. Также встречается форма рецидивирующего генитального герпеса, для которой характерно периодическое локальное появление выраженного зуда и/или жжения в области наружных гениталий при незначительной гиперемии слизистой оболочки вульвы в очаге.

К атипичным формам рецидивирующего герпеса относятся и ВПГ-инфекция, проявляющаяся единичными глубокими трещинами слизистой оболочки и подлежащих тканей малых и больших половых губ с резко выраженной болезненностью.

Субклиническая (малосимптомная) форма рецидивирующего герпеса проявляется кратковременным (менее суток) появлением одной или нескольких микротрещин и незначительным зудом. Иногда субъективные ощущения отсутствуют и пациент не обращается к специалисту. Субклиническая форма выявляется обычно при вирусологическом обследовании половых партнеров пациентов с каким-либо заболеванием, передаваемым половым путем, или при обследовании супружеских пар с нарушением фертильности.

Клинический диагноз при описанных выше формах герпетической инфекции затруднен и может быть поставлен только при вирусологическом обследовании пациента. С точки зрения эпидемиологии атипичные и бессимптомные формы ВПГ наиболее опасны: отсутствие выраженной симптоматики позволяет больным вести активную половую жизнь и инфицировать половых партнеров.

Период ремиссии у больных ВПГ также является весьма важным в прогностическом отношении в связи с тем, что ВПГ может периодически реактивироваться в латентно инфицированных клетках сенсорных ганглиев, перемещающихся через нейрональные аксоны обратно к слизистой оболочке гениталий, не вызывая каких-либо клинических признаков или симптомов. Этот механизм известен как бессимптомное выделение вируса [4]. Большинство случаев передачи ВПГ половым путем происходит именно в периоды ремиссии, когда происходит бессимптомное выделение вируса. Кроме этого, было показано, что бессимптомное выделение ВПГ выше у женщин с инфекцией ВПГ-2 по сравнению с женщинами с ВПГ-1 (7% против 2% соответственно) [4].

Вовлечение в инфекционный процесс нервной системы встречается у каждой третьей пациентки, страдающей герпетической инфекцией, что обусловлено нейротропизмом

ВПГ и тем фактом, что ВПГ постоянно находится именно в ганглиях вегетативной нервной системы. Следует подчеркнуть и особую роль болевого синдрома при рецидивирующем генитальном герпесе, так как это заставляет пациентку обращаться к гинекологу, при этом отсутствие воспалительных процессов не позволяет выявить объективную причину обращения. Зачастую пациентки предъявляют жалобы на периодически возникающие тянущие боли внизу живота, в области проекции яичников, иррадиирующие в поясничную область и прямую кишку, боли в промежности. В ряде случаев болевой синдром может имитировать клиническую картину острого живота. Длительно существующий болевой синдром приводит к снижению половой активности и качества жизни пациенток. Болевой синдром может быть обусловлен специфической герпетической невралгией тазового нервного сплетения и определяется свойствами нервных образований, вовлеченных в инфекционный процесс. Раздражение парасимпатических волокон вызывает у больных субъективные ощущения в виде жжения, являющегося патогномичным симптомом при рецидивах генитального герпеса.

Несмотря на то, что существует небольшой риск вертикальной передачи ВПГ-инфекции, рецидивирующей генитальной герпес следует рассматривать как наиболее распространенную причину неонатальных инфекций, а прохождение через инфицированный родовой канал является наиболее вероятным путем передачи вируса новорожденному [7]. При этом инфицирование новорожденного ВПГ матерью с бессимптомным выделением вируса имеет большее значение, так как ребенок приобретает инфекцию, которая протекает латентно, без выраженных клинических проявлений. При рецидивирующем течении инфекции, сопровождающемся клиническими симптомами, риск неонатального заражения резко снижается путем проведения кесарева сечения для родоразрешения [8].

Диагностика

Достоверно поставить диагноз ВПГ-инфекции позволяет только вирусологическое исследование. Постановка диагноза ВПГ-инфекции основывается на результатах вирусологического исследования, которое можно проводить двумя путями:

- выделение и идентификация ВПГ или выявление антигена возбудителя из инфицированного материала;
- выявление вирус-специфических антител в сыворотке крови [9].

В качестве исследуемого материала возможно использование содержимого везикул, соскоба со дна эрозии, слизистой уретры, стенок влагалища, канала шейки матки, ануса, отделяемого урогенитального тракта, ампулы прямой кишки [10].

Чаще вирус удается выделить из отделяемого канала шейки матки, реже – из влагалища и уретры. Вирус редко определяется одновременно во всех образцах, полученных от больной, поэтому для уменьшения диагностических ошибок необходимо исследовать максимальное число образцов от одной пациентки.

Частота выделения ВПГ у женщин в значительной мере зависит от фазы менструального цикла. Более чем у 70% пациенток, страдающих простым герпесом, ВПГ выделяется в начале лютеиновой фазы. В это же время отмечается усиление клинических проявлений ВПГ-инфекции у основного числа больных. Реже ВПГ выделяется в пред- и постменструальном периодах (у 12–30% больных). Частота выявления ВПГ у больных в остальные дни менструального цикла снижается до 5–8% [11]. Значительный разброс в выявлении антигена ВПГ у женщин в разные дни менструального цикла показывает, что отрицательный результат однократного вирусологического исследования не может полностью исключить диагноз генитальный герпес. При подозрении на ВПГ-инфекцию необходимо проводить повторное 1 раз в 7 дней 2–4 раза в течение месяца вирусологическое исследование отделяемого мочеполовой системы у пациенток.

Эффективность серологического метода исследования при герпетической инфекции различна и зависит от

формы инфекции (первичная, рецидивирующая), состояния реактивности организма больного, длительности заболевания и ряда других факторов [12].

В ответ на внедрение ВПГ в организме начинается продукция специфических иммуноглобулинов (Ig) класса М, которые определяются на 4–6-й день после инфицирования и достигают максимального значения на 15–20-е сутки. С 10–14-го дня начинается продукция специфических IgG, несколько позднее – IgA, IgM и IgA сохраняются в организме человека недолго (1–2 мес), IgG – в течение всей жизни (серопозитивность) [13, 14].

Диагностическое значение при первичной герпетической инфекции имеет выявление IgM и/или четырехкратное увеличение титров специфических IgG в парных сыворотках крови, полученных от больной с интервалом 10–12 дней.

Рецидивирующий герпес обычно протекает на фоне высоких показателей IgG, свидетельствующих о постоянной антигенной стимуляции организма больного. Появление IgM у такой пациентки говорит об обострении болезни [14].

Для установления ВПГ-инфекции в диагностически сложных случаях необходимо комплексное вирусологическое обследование больных, включающее обнаружение антигена и анализ серологических показателей в динамике. Постановка диагноза ВПГ-инфекций только на основании серологического исследования может повлечь за собой диагностическую ошибку, так как низкие титры противогерпетических IgG не всегда доказывают отсутствие активной герпетической инфекции. Выявление же титров IgG выше средних является показанием к дополнительному обследованию пациентки с целью подтверждения или исключения диагноза ВПГ-инфекции.

Принципы терапии

На сегодняшний день можно выделить два основных направления терапии ВПГ:

- использование этиопатогенетической противовирусной терапии, основное место в которой отводится ациклическим нуклеозидам – ацикловиру, валацикловиру, фамцикловиру;
- комплексный метод лечения, включающий иммунотерапию (специфическую и неспецифическую) в сочетании с противовирусной терапией.

Валвир – валацикловир европейского [20] производства для лечения первичного и рецидивирующего генитального герпеса и его пролонгированной терапии [15]. Валацикловир системно и специфически воздействует на причину заболевания [15], а также имеет удобный режим приема: уменьшает кратность приема и количество таблеток на курс лечения по сравнению с ацикловиру [16, 17, 21].

По сравнению со своим предшественником ацикловиру валацикловир имеет высокую биодоступность, превышающую аналогичный параметр ацикловира в 2–3 раза. При пероральном применении препарата его уровень в плазме крови достигает высоких величин, сравнимых со значениями, полученными при введении ацикловира в вену. Данное свойство валацикловира объясняется его химической структурой. Валацикловир представляет собой соединение L-валина и ацикловира эфирной связью, что позволяет доставлять проацикловир в неизменном виде в плазму крови. При метаболизме в печени валацикловир распадается на валин и ацикловир, который, в свою очередь, уже обладает антивирусным эффектом. Также часть валацикловира гидролизует в тонком кишечнике с высвобождением активной формы ацикловира. Особенности фармакокинетики данного препарата позволяют назначать его вне зависимости от приема пищи. Это и возможность двукратного приема препарата против необходимости приема ацикловира 3–5 раз в день значительно повышают комплаентность проводимой терапии валацикловиру.

Выделяют два основных способа применения противовирусных препаратов: эпизодическое назначение (по мере необходимости, при обострениях ВПГ) и пролонгированная терапия. В первом случае препарат назначают коротким курсом в течение 3–5 дней (может быть про-

длен до 10 дней при тяжелом течении), во втором пациенты принимают препарат ежедневно в течение нескольких месяцев или лет, не только для купирования данного рецидива, но и для профилактики последующих обострений [18, 19].

Наш опыт наблюдения и лечения герпес-вирусной инфекции у женщин показывает, что острые проявления встречаются достаточно редко. Пациентки обращаются к специалистам в основном с рецидивирующими формами заболевания, с жалобами на периодически возникающий зуд, раздражение, болезненность при мочеиспускании. В поле зрения дерматологов подобные пациентки попадают в качестве половых партнеров мужчин с острыми проявлениями ВПГ или же самостоятельно с жалобами на герпетические высыпания в области ягодиц и бедер.

Клинический случай. В нашей практике имелся случай рецидивирующего генитального герпеса у пациента Д. 39 лет. Рецидивы происходили ежемесячно, случайных половых связей пациент не имел. Жена пациента Д. ранее обращалась к гинекологу по поводу болевого синдрома поясничной области, обостряющегося в середине менструального цикла, при осмотре специалистом патологии выявлено не было, в связи с чем в дальнейшем наблюдалась у невропатолога. При серологическом обследовании пары выявлены повышенные титры специфического IgG. Назначение партнерам валацикловира в дозе 500 мг/сут в течение 4 мес привело к отсутствию рецидивов герпетической инфекции и исчезновению болевого синдрома у женщины.

Терапия подобных клинических случаев носит противорецидивный характер. Валацикловир назначается при проявлениях инфекции по 500 мг 1 раз в день, длительность курса терапии составляет от 4 до 12 мес [15]. Данная схема позволяет достичь длительной ремиссии, что, несомненно, повышает качество жизни пациенток. Кроме того, подобная схема может применяться у пациенток, планирующих беременность, в качестве профилактики обострения герпес-вирусной инфекции.

Валацикловир является оптимальным выбором в терапии рецидивирующей герпетической инфекции ввиду удобного режима приема, что немаловажно при длительном лечении. В то же время при острых формах герпеса данный препарат в кратчайшие сроки снимает выраженную симптоматику и восстанавливает прежний уровень качества жизни пациентов.

Литература/References

1. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006; 296 (8): 964–73.
2. Kularatne RS, Muller EE, Maseko DV et al. Trends in the relative prevalence of genital ulcer disease pathogens and association with HIV infection in Johannesburg, South Africa, 2007–2015. *PLoS One* 2018; 13 (4): e0194125.
3. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes* 2004; 11 (Suppl. 1): 24A–35A.
4. Cusini M, Gbislanzoni M. The importance of diagnosing genital herpes. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Suppl. T1): 9–16.
5. Кузьмин В.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (6): 55–60. / Kuz'min V.N. *Sovremennyi vzglad na klinicheskoe techenie, diagnostiku i terapiyu genital'nogo gerpesa u zhenshchbin*. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (6): 55–60. [in Russian]
6. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007; 196 (2): 89–94.
7. Baker DA. Consequences of herpes simplex virus in pregnancy and their prevention. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20 (1): 73–6.
8. Enright AM, Prober CG. Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention. *Semin Neonatol* 2002; 7 (4): 283–91.
9. Fatabzadeh M et al. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 737–6.

10. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Centres for Disease Control, www.cdc.gov (2015, accessed 12 November 2015).
11. Patton DL, Thwin SS, Meier A et al. Epithelial cell layer thickness and immune cell populations in the normal human vagina at different stages of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (4): 967–73. DOI: 10.1067/mob.2000.108857
12. Xu F. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006; 296 (8): 964–73.
13. Vauloup-Fellous C. Genital herpes and pregnancy: serological and molecular diagnostic tools. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017; 45: 655–63.
14. Asbley RL. Genital herpes. Type-specific antibodies for diagnosis and management. *Dermatol Clin* 1998; 16 (4): 789–93. XIII–XIV.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валвир. / Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Valvir. [in Russian]
16. Горячкина М.В., Белоусова Т.А., Эпизодическая и супрессивная терапия простого герпеса ациклическими нуклеозидами. *Клин. дерматология и венерология*. 2014; (4): 68–74. / Goryachkina MV, Belousova TA, Epizodicheskaya i supressivnaya terapiya prostogo gerpesa aciklicheskimi nukleozidami. *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2014; (4): 68–74. [in Russian]
17. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. *Genitourin Med* 1997; 73: 105–9.
18. Клинические рекомендации по ведению больных с генитальным герпесом. М., 2012. / *Klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bolnyh s genitalnym gerpesom*. М., 2012. [in Russian]
19. Patel R, Alderson S, Geretti A et al. IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011; 22 (1): 1–10.
20. Произведено в Болгарии [15].
21. Имеется ввиду снижение кратности/частоты приема по сравнению с ацикловиром.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дворянкова Евгения Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ, врач-консультант СМЦ «Пангея»

Сакания Луиза Руслановна – врач ГБУЗ МНПЦДК

Бабаев Орхан Рауфович – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог, ГБУЗ МНПЦДК

Шахзадов Вартан Владленович – врач-дерматовенеролог, ГБУЗ МНПЦДК

Корсунская Ирина Марковна – д-р. мед. наук, проф., зав. лаб. физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. E-mail: marykor@bk.ru