

ОБЛАСТНОЙ ЦЕНТР ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И БОРЬБЫ СО СПИД И ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ТОМСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР

Простой рецидивирующий герпес **(диагностика, лечение и профилактика)**

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ТОМСК - 2005

ОБЛАСТНОЙ ЦЕНТР ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И БОРЬБЫ СО СПИД И ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ТОМСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР

«Согласовано»
Главный дерматовенеролог
Департамента здравоохранения
Администрации Томской области
« 26 » _____ 2005



«Утверждаю»
Начальник Департамента
Здравоохранения Администрации
Томской области, проф. А.Т. Адамян
« _____ » _____ 2005



Простой рецидивирующий герпес (диагностика, лечение и профилактика)

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ТОМСК - 2005

В разработке пособия для врачей принимали участие ведущие специалисты томского областного центра по профилактике и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями, кафедры дерматовенерологии Сибирского государственного медицинского университета, томского областного кожно-венерологического диспансера. В них подробно, с современных позиций изложены принципы диагностики, лечения и профилактики простого рецидивирующего герпеса. Авторы помимо собственных исследований использовали материалы ведущих отечественных и зарубежных ученых в этой области.

Представлены методики и результаты терапии у больных с простым рецидивирующим герпесом генитальной локализации препаратами Амиксин (ЗАО «Мастерлек», Россия) и Фамвир (Novartis Pharma, Швейцария)

Пособие предназначено для дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, урологов, андрологов и врачей других специальностей.

Авторы: д.м.н., профессор каф. дерматовенерологии СибГМУ А.В. Зув
главный врач ОЦПБС и ИЗ А.С. Чернов
главный врач ГУЗ ТОКВД Е.А. Крук
врач Е.Б. Братчикова

Рецензент: д.м.н., профессор каф. дерматовенерологии Московской
медицинской академии им. И.М. Сеченова А.А. Халдин

Введение

Простой рецидивирующий герпес генитальной локализации представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Около 90% людей земного шара инфицировано вирусом простого герпеса (ВПГ) и до 20% из них имеют те или иные клинические проявления инфекции. Вирус простого герпеса поражает кожу и слизистые оболочки (чаще всего на лице и в области половых органов), центральную нервную систему (менингиты, энцефалиты), глаза (конъюнктивиты, кератиты). Иногда этим заболеванием обусловлена патология беременности и родов, нередко приводит к “спонтанным” абортам и гибели плода, или вызывает генерализованную инфекцию у новорожденных; отмечается связь генитального герпеса с раком шейки матки и раком предстательной железы.

Вызывается двумя серотипами вируса простого герпеса: ВПГ-1 и ВПГ-2; наиболее часто ВПГ-2. Заболевание передается преимущественно при сексуальных контактах от больного генитальным герпесом. Нередко генитальный герпес передается от лиц, не имеющих симптомов заболевания на момент полового контакта или даже не знающих о том, что они инфицированы. Риск неонатального инфицирования новорожденного зависит от формы генитального герпеса у матери и составляет от 0,01 до 75%. Факторами, способствующими проявлению и/или рецидивированию генитального герпеса, являются: снижение иммунологической реактивности, переохлаждение и перегрев организма, интеркуррентные заболевания, медицинские манипуляции, в том числе аборт и введение внутриматочной спирали, а также некоторые психические и физиологические состояния.

Рецидивирует у 10-20% от общего числа инфицированных и характеризуется определенными клиническими проявлениями. Первое проявление герпес-вирусной инфекции, как правило, протекает более бурно, чем последующие рецидивы.

Характерная локализация генитального герпеса у женщин - малые и большие половые губы, вульва, клитор, влагалище, шейка матки; у мужчин - головка полового члена, крайняя плоть, уретра. В продромальном периоде больные отмечают зуд, жжение или боль, затем появляются высыпания в виде отдельных или сгруппированных везикулезных элементов величиной 2-3 мм на эритематозном основании, имеющих тенденцию к возвратным проявлениям на том же месте. Высыпания могут сопровождаться нарушением общего состояния: недомоганием, головной болью, субфебрильной температурой, нарушением сна. В дальнейшем везикулы вскрываются с образованием эрозивной поверхности неправильных очертаний.

Лабораторная диагностика

- *вирусологические методы обнаружения и идентификации вирусов простого герпеса;*
- *полимеразная цепная реакция;*
- *методы выявления антигенов вирусов простого герпеса: иммунофлюоресцентный и иммуноферментный анализ;*
- *выявление антител с помощью ИФА;*
- *цитоморфологические методы;*
- *методы оценки иммунного статуса.*

Для повышения выявляемости ВПГ рекомендуется проведение повторного исследования (2-4 раза в течение 5-7 дней) материала из различных очагов инфекции (у женщин - на 18-20-й день менструального цикла)

Принципы лечения генитального герпеса

Лечение больных генитальным герпесом, особенно хронических рецидивирующих форм, представляет значительные методические и практические трудности. Это объясняется персистенцией вируса герпеса в организме, развитием иммунодефицитного состояния, обусловленного недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Следует иметь в виду, что частые обострения заболевания, наличие поражений в области гениталий, низкая эффективность многих испытанных пациентом методов лечения приводят к значительному ухудшению физического и психического состояния больных, выраженному снижению качества их жизни.

Рекомендуется тщательное анамнестическое и клинко-лабораторное обследование пациента с целью оценки состояния иммунной системы и сопутствующей патологии. Длительность, интенсивность и объем терапии больных генитальным герпесом определяются клинической формой, стадией и тяжестью течения процесса.

Противовирусные препараты обеспечивают частичный контроль симптомов и признаков герпетических рецидивов, если используются для лечения первого клинического эпизода, рецидивирующих эпизодов или в качестве ежедневной супрессивной терапии. Однако эти препараты не уничтожают латентный вирус и не влияют на риск, частоту и тяжесть рецидивов после прекращения лечения.

Современные методы этиотропной терапии

Исследования последних лет показали, что препаратом первого выбора для лечения острых и рецидивирующих форм генитального герпеса, вызванного вирусами типов 1 и 2, является ацикловир (зовиракс и его аналоги), фамцикловир (фамвир), валацикловир (валтрекс).

Ацикловир - синтетический ациклический аналог дезоксигуанозина, природного компонента ДНК.

Во время первичного эпизода и рецидивов генитального герпеса у больных с неизменной иммунной системой ацикловир назначают per os, а дозе 200 мг 5 раз в день в течение 5-10 дней или до разрешения клинических проявлений.

У больных с выраженным иммунодефицитом, а также пациентов с первичным эпизодом герпетического проктита, дозу ацикловира повышают до 400 мг 4-5 раз в сутки в течение 5-10 дней. Эффективность терапии ацикловиром тем выше, чем раньше начато лечение - в продромальном периоде или в первые сутки развития клинических проявлений.

Лечение ацикловиром для предупреждения рецидивов генитального герпеса проводится в дозе 400 мг 2 раза в день с интервалом 12 часов в течение месяцев и даже нескольких лет. Ежедневная супрессивная терапия предупреждает развитие рецидивов у 60-90% больных, а 25-30% пациентов надолго избавляются от последующих эпизодов генитального герпеса. 5%-ный крем ацикловира назначают больным простым герпесом с умеренно выраженной клинической симптоматикой на коже в ранние сроки развития заболевания 5 раз в сутки в течение 5-7 дней.

Альтернативным препаратом является фамцикловир. Он эффективен при генитальном герпесе, обусловленном ацикловирустойчивыми штаммами ВПГ.

Фамвир (фамцикловир) - трансформируется в организме в активное противовирусное соединение - пенцикловир и эффективен в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и других герпесвирусов. Фамвир назначают при острой герпетической инфекции по 0,25 г 3 раза в сутки в течение 7 дней. Больным с повышенным риском развития постгерпетической невралгии рекомендовано принимать препарат по 0,5 г 3 раза в сутки в течение 7 дней. В период беременности и лактации препарат можно назначать только по жизненным показаниям.

Фоскарнет (фоскавир) - взаимодействует с ДНК-полимеразой и, в меньшей степени, с РНК-полимеразой, связывается с пирофосфатом и частично ингибирует нуклеозидтрифосфат, являясь конкурентным ингибитором пирофосфата. Применяется при герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек, а также половых органов, в виде аппликаций 3%-ной мази на места поражений. При тяжелом течении заболевания возможно в/в медленное (в течение 2 часов) капельное введение препарата по 60 мг/кг массы тела 3 раза в сутки в течение 10-14 дней.

Валтрекс (валацикловир) - ацикловир второго поколения представляет собой L-валиловый эфир ацикловира. Препарат обеспечивает высокий уровень всасывания ацикловира при per os применении, повышает его биодоступность в 4-5 раз и сохраняет высокий уровень его безопасности и переносимости. При генитальном герпесе препарат назначается per os по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 5-10 дней. Эффективность валтрекса при лечении генитального герпеса выше эффективности зовиракса на 25%, а при профилактике - на 44%.

Местная терапия

Алпизарин. Экспериментальные исследования свидетельствуют об ингибирующем действии алпизарина на начальные этапы репродукции ВПГ в клетке. Алпизарин применяется для лечения герпетических поражений различной локализации. Аппликации 2%-ной мази производятся на слизистые оболочки 4-6 раз в сутки в течение 5-10 дней, 5%-ная мазь наносится на кожные покровы 4-6 раз в сутки 5-10 дней. При более тяжелом течении герпетической инфекции алпизарин (0,1 г) назначают per os по 1-3 таблетки 3-4 раза в сутки в течение 7-10 дней.

Вира-МП (видарабина фосфат) - 10%-ный гель. Наносится на пораженные участки 4 раза в день в течение 7 дней.

Гелпин (бривудин) - таблетки 0,125 г, по 1 таблетке per os 4 раза в сутки в течение 5-7 дней (после еды с большим количеством жидкости).

Тромантадин. Препарат в виде 1 %-ной мази наносят на пораженные участки 3 раза в сутки в течение 7-10 дней. Для более успешного использования тромантадина его назначают при появлении первых признаках герпеса.

Риодоксол. Применяется при нетяжелом течении герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек в виде аппликаций 0,25%-, 0,5%- или 1 %-ной мази (в зависимости от локализации процесса и характера заболевания) в течение 5-10 дней.

Оксолин. 1%- или 2%-ная мазь наносится на пораженные участки 3 раза в день.

Флакозид - флавоноид, получаемый из листьев бархата амурского и бархата Лавалея, применяется per os после еды по 0,1-0,5 г 3 раза в сутки в течение 10 дней

Хелепин в виде 1 %-ной мази наносится на пораженные слизистые обо-

лочки 3 раза в сутки в течение 7-10 дней. При поражениях кожи применяется 5%-ная мазь. В тяжелых случаях хелепин (0,1 г) назначают per os по 3 таблетки в сутки в течение 10-15 дней

Эпиген-интим (водный экстракт корня солодки). Применяется 6 раз в день в течение 5-10 дней

Иммунокорректирующая терапия

В последние годы накоплен определенный опыт применения различных интерферонов в качестве заместительной терапии (реоферон, интерлок) или индукторов интерфероногенеза (полудан, ларифан, пирогенал, продигиозан и др.). Эффективность последних выражена при сохраненной функции интерфероногенеза у больных генитальным герпесом.

Лейкинферон - при тяжелом течении вирусной инфекции в сочетании с человеческим лейкоцитарным интерфероном по 0,1-1 млн. МЕ в/м 1-2 раза в неделю.

Интрон А - при генерализованных формах ВПГ - по 3 млн. МЕ в/м 2 раза в неделю, в течении 2-3 недель.

Виферон - свечи по 3 млн. МЕ ректально 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Кипферон - свечи по 3 млн. МЕ (ректально, вагинально), крем на кожу - 2 раза в сутки в течение 5 - 10 дней.

Амиксин - таблетки по 0, 125. Первые двое суток по 0,125г, затем через 48 часов по 0,125 г. Курсовая доза от 1,25 до 2,5 г

Вакцинопрофилактика рецидивов

Отечественная герпетическая поливакцина включает циклы вакцинации (1-2 в год), состоящие из внутрикожных введений препарата по 0,2 мл каждые 5-10 дней, всего на цикл 5 инъекций.

Лечение беременных

Обязательно при развитии диссеминированных форм герпетической инфекции (энцефалиты, гепатиты и т. п.) - используется ацикловир в стандартных дозировках. Кесарево сечение в качестве профилактики неонатального герпеса показано при наличии герпетических высыпаний на гениталиях или при первичной генитальной герпетической инфекции у матери в течение 1 месяца до родов. В остальных случаях возможно естественное родоразрешение.

Описание метода

Материально-техническое обеспечение метода

1. Амиксин (Tilorone), таблетки 125 мг №10. Регистрационный номер: РН №00816\02-2002. Производитель: ОАО «Дальхимфарм» (г. Хабаровск), по заказу ЗАО «Мастер-лек», Россия
2. Фамвир (Famciclovir), таблетки 250 мг №21. Регистрационный номер: П №011999\01-2000. Производитель: SmithKline Beecham Pharmaceuticals (Великобритания) для Novartis Pharma AG (Швейцария).

Описание технологии использования метода

Амиксин – таблетки, прием первые 2 дня в суточной дозе 0,125 г, затем по 0,125 через 48 часов в течение 18 дней.

Фамвир – таблетки, прием по 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Под наблюдением находилось 69 пациентов с рецидивирующей формой генитального герпеса (ГГ), средний возраст – $34,1 \pm 2,0$ года. Средняя длительность ГГ — $9,8 \pm 1,8$ лет. Среднее количество обострений в год — $5,3 \pm 1,5$ (т.е. для исследования подбирались пациенты с часто рецидивирующей формой герпеса генитальной локализации). В исследования включались больные с клинически выраженными проявлениями ГГ. Обязательным условием служило отсутствие в анамнезе длительной иммуномодулирующей терапии. В зависимости от методов лечения все пациенты были разделены на 2 группы (по 39 и 30 человек). Первая группа (39 пациентов) вместе с этиотропным лечением (Фамвир по 250 мг 3 раза в сутки в течении 7 дней) получала Амиксин первые 2 дня в суточной дозе 0,125 г, затем по 0,125 через день в течение 18 дней. Пациенты второй группы (30 человек) на фоне этиотропного лечения Амиксин не получали. Больные осматривались сразу после окончания лечения, а так же спустя 1, 2 и 3 месяца после завершения терапии.

Для оценки эффективности лечения использовались следующие методы:

1. сбор анамнеза;
2. детальное исследование кожных покровов и гениталий;
3. исследование на инфекции, передаваемые половым путем (ПИФ, ПЦР);
4. иммуноферментный анализ на ВПГ (1-2);
5. исследование иммунного статуса.

Показания

Хронический рецидивирующий герпес генитальной локализации

Противопоказания

Амиксин – повышенная чувствительность к препарату. Период беременности и лактации. Детский возраст (до 7 лет).

Фамвир – повышенная чувствительность к фамцикловиру, пенцикловиру.

Возможные осложнения и их купирование

При приеме Амиксина - первые 2 дня в суточной дозе 0,125 г, затем по 0,125 через 48 часов в течение 18 дней осложнений не наблюдалось. В качестве побочного действия редко могут наблюдаться аллергические реакции, диспепсические явления, кратковременный озноб.

При приеме Фамвира по 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней осложнений не наблюдалось. В качестве побочного действия редко может наблюдаться рвота, головокружение, кожная сыпь.

Эффективность использования метода

После проведенного лечения у пациентов 1-й группы (получавших на фоне этиотропной терапии Амиксин) субъективные ощущения наблюдались в течении $2,1 \pm 0,29$ дней, гиперемия и отек – $3,6 \pm 0,22$ дней, свежие пузырьковые высыпания появлялись в сроки $1,3 \pm 0,27$ дней от начала лечения. Длительность манифестации в этой группе составила $7,6 \pm 0,38$ дней.

В группе пациентов не получавших Амиксин субъективные ощущения проходили в течении $4,2 \pm 0,22$ дней, гиперемия и отек – $5,8 \pm 0,34$ дней, свежие пузырьковые высыпания появлялись в сроки $2,7 \pm 0,27$ дней от начала лечения. Разрешение всех высыпаний в этой группе составила $10,2 \pm 0,33$ дней.

Через 1 месяц после окончания лечения рецидивы герпетической инфекции зарегистрированы у 12% больных в группе не получавших в качестве иммуномодулятора Амиксин. В группе пациентов, получавших Амиксин, рецидивы зарегистрированы лишь у 5% больных.

Через 2 месяца было обследовано 87% от исходного количества пациентов. Рецидивы зарегистрированы у 19% больных не получавших Амиксин. У пациентов, получавших в комплексном лечении Амиксин, рецидивы отмечены только у 9% больных.

Через 3 месяца после окончания лечения рецидивы герпетической инфекции зарегистрированы у 28% больных в группе не получавших Амиксин. В группе пациентов, получавших Амиксин, рецидивы зарегистрированы лишь у 12% больных.

Анализируя показатели ИФА к ВПГ1-2, у пациентов, использовавших Амиксин, отмечалась стойкая тенденция к снижению титра иммуноглобулинов М и G во время рецидивов заболевания.

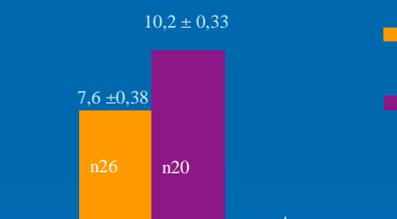
При оценке клинической эффективности Амиксина оценивался характер высыпаний при рецидивах. Все пациенты отмечали резкое снижение количества высыпаний, почти полное отсутствие продромов, уменьшения болезненности и зуда в местах высыпаний, длительности манифестаций.

Выводы.

Применение Амиксина в комплексном лечении пациентов с часто рецидивирующими формами генитального герпеса является целесообразным ввиду высокой терапевтической эффективности препарата - в 88% случаев.

Анализ клинических, лабораторных и иммунологических показателей дает основание для назначения Амиксина у пациентов с частотой рецидивов более 4-х раз в год.

Рецидивирующий генитальный герпес Лечение Амиксином Длительность манифестации

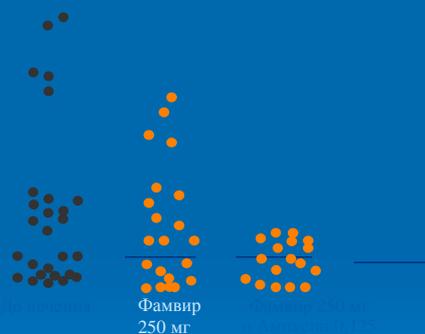


Амиксин 0,125 мг через сутки существенно уменьшает продолжительность высыпаний

Зуев А.В. и соавт., 2004

Рецидивирующий генитальный герпес Лечение Амиксином

Максимальная зона эрозирования*



* - на графике средние величины

Амиксин 0,125 мг через день существенно уменьшает размеры эрозий

Зуев А.В. и соавт., 2004

Литература

1. Покровский В.В., Ермак Т.М., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР – Медицина, 2000, 496с.
2. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (Дерматологические аспекты). – М: Медпрессинформ, 2002, 138с-140с.

3. Мутаев А.А. Место психотерапии в лечении больных хроническими дерматозами. – М.: Медиа Сфера Российский журнал кожных и венерических болезней, 2003, №4, 31с-33с.
4. Адаскевич В.П., Дубова В.П., Пуртов А.В., Индекс качества жизни в дерматологических исследованиях. – М.: Медиа Сфера, Российский журнал кожных и венерических болезней, 2000, №4, 43с.
5. Руководство по лечению заболеваний, передаваемых половым путем. – М.: Ассоциация САНАМ, Инфекции передаваемые половым путем, 2003, 6с, 14с-17с.
6. Халдин А.А., Самгин М.А. Дифференцированный подход к лечению и вторичной профилактике рецидивов простого герпеса. – М.: Русский медицинский журнал, том 12, №4, 2004, с.1.
7. Иванов О.Л., Львов А.М., Остришко В.В., Новоселов В.С., Колесников Д.Б. Психодерматология: история, проблемы, перспективы. М: Медиа Сфера, Российский журнал кожных и венерических болезней, 1999, №1, 36с.