

© Т. В. Абрамова, И. Б. Мерцалова, 2012
УДК 616.523: [618.1+616.64]-08

Т. В. Абрамова
канд. мед. наук

И. Б. Мерцалова
канд. мед. наук

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Новые возможности терапии генитального герпеса

Приведены современные данные о заболеваемости генитальным герпесом, этиологии, патогенезе, клинической картине и эпидемиологии герпетической инфекции. Обосновывается необходимость включения местного противовирусного средства — крема «Девирс» в комплексную терапию обострений герпетического процесса. Входящий в его состав рибавирин обладает высоким терапевтическим потенциалом среди местных средств из группы противовирусных лекарств. Данный препарат в качестве монотерапии может назначаться при обращении пациента на стадии обострения, а также в сочетании с системными противовирусными средствами, начиная с предвестников рецидива, что значительно повышает эффективность лечения.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, генитальный герпес, рибавирин, местная противовирусная терапия

В настоящее время герпесвирусная инфекция (ГВИ) является одной из распространенных вирусных инфекций человека [1–3], характеризующейся разнообразием проявлений и хроническим течением с тенденцией к прогрессированию.

Простой герпес вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, ВПГ-2). По данным серологических исследований [4], у 80–90 % взрослого населения выявляются антитела к обоим типам ВПГ, причем в 6–10 % слу-

УНИКАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ РИБАВИРИНА
В ФОРМЕ КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

ДЕВИРС®
рибавирин
крем для наружного применения 7,5 % 15 г



- Синергический эффект в отношении возбудителя (при совместном применении с системной терапией)
- Преодоление резистентности к основной терапии
- Быстрое купирование рецидива
- Отсутствие резорбтивного действия

чаев течение ГВИ сопровождается клиническими проявлениями [5]. Герпесвирусы способны поражать практически все органы и системы макроорганизма, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Высокая частота инфицирования ВПГ урогенитального тракта, потенцирование онкологических процессов половой системы, вероятность вертикальной передачи от матери к плоду позволяют рассматривать ГВИ как серьезную медико-социальную проблему.

По оценкам ВОЗ, заболеваемость генитальным герпесом (ГГ) растет, опережая темпы прироста населения. В России официальную статистику ГГ стали проводить только с 1993 г. За период 1977–2008 гг. заболеваемость возросла с 14,1 до 23,0 случаев на 100 тыс. населения. По данным официальной медицинской статистики МЗ РФ, за последние три года в целом по России отмечается снижение заболеваемости большинством инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), исключение составляют вирусные инфекции. В 2009 г. их прирост по РФ по сравнению с 2003 г. составил: ГГ — 6,7 %, аногенитальными бородавками — 10,5 % [6].

Рост заболеваемости в значительной мере связан с распространением бессимптомной и недиагностированной форм герпеса. Многие носители вируса ГГ не подозревают о своем носительстве до тех пор, пока не заразят полового партнера. Менее чем в 20 % случаев типичные симптомы заболевания не развиваются, а клиническая манифестация инфекции имеет тенденцию протекать более доброкачественно у мужчин, чем у женщин [2].

Особенностью ВПГ является то, что после первичной инфекции он остается в организме в латентном состоянии. ВПГ-1 чаще всего является возбудителем лабиального герпеса, ВПГ-2 — генитального [7], хотя эта точка зрения, по мнению ряда специалистов, требует пересмотра.

Раньше считалось, что штаммы ВПГ-1 чаще удается выделить при поражении кожи лица, рук, а штаммы ВПГ-2 — при генитальной локализации очагов, хотя прямой связи между антигенной специфичностью и локализацией очага не обнаруживалось. В настоящее время установлено, что ГГ, вызываемый ВПГ-1, стал обнаруживаться чаще. В Великобритании, например, подсчитано, что в 50 % случаев первичный ГГ вызывается ВПГ-1. Генитальная инфекция, вызванная ВПГ-1, рецидивирует гораздо реже, чем

генитальная инфекция, вызванная ВПГ-2. Последняя составляет 95 % от общего числа больных рецидивирующим ГГ [2, 7].

Вирусы обоих типов при ГГ обнаруживают не только географические, возрастные, но и социально-экономические особенности. Так, ВПГ-1 чаще выявляется у женщин 16–20 лет, страдающих рецидивирующим ГГ (55 %); у пациентов с низким социально-экономическим статусом ВПГ-1 при рецидивирующем ГГ регистрируется в 10 % случаев, у пациентов средних социальных слоев — в 50 % [8].

Согласно имеющимся данным, только у 20 % инфицированных ВПГ диагностирован симптомный ГГ, у 60 % — нераспознанный симптомный герпес (атипичная форма) и у 20 % — бессимптомный герпес. Установлена также возможность выделения вируса у мужчин и женщин при отсутствии симптомов. Кроме риска передачи инфекции половому партнеру, выделение вируса у женщин при отсутствии симптомов, очевидно, является важным источником неонатальной инфекции [2].

Источником герпетической инфекции являются люди, инфицированные ВПГ, у которых заболевание протекает как в манифестной форме, так и латентно (вирусоносители). При манифестной форме вирус обнаруживается в крови и моче (в период вирусемии), в различных биологических жидкостях в зависимости от локализации поражения: содержимом везикул, отделяемом эрозий и язв, носоглоточной слизи, конъюнктивальном секрете, слезе, менструальной крови, околоплодных водах, вагинальном и цервикальном секретах, сперме. При латентной форме ВПГ также может присутствовать в биологических материалах, но в меньшем количестве [3, 8].

При ГГ вирус передается половым путем, и большинство людей инфицируется с началом половой жизни. Группами риска заражения являются лица с множественными и случайными половыми контактами. Пути передачи двух типов ВПГ от человека к человеку различны, хотя во многих случаях провести четкие границы не представляется возможным. Ранее считалось, что ВПГ-1 поражает только верхнюю половину тела, а ВПГ-2 — нижнюю, однако в настоящее время выяснилось, что четкой закономерности нет. Заражение людей ВПГ-1 начинается в детстве при прямом контакте с инфицированными и достигает 70–90 % инфицированности у взрослых людей. Для ВПГ-2 характерна передача вируса при половом контакте, и распространенность связана с сексуальной активностью. При проникновении вируса в ткани и органы возможно

их повреждение. ВПГ оказывает цитопатическое действие — разрушает клетки, в которых размножается. Зараженные клетки также приобретают новые антигенные свойства и могут стать объектом атаки *T*-киллеров [9].

При ГВИ, как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Сохраняющиеся в течение всей жизни, иногда в довольно высоких титрах, вируснейтрализующие антитела хотя и препятствуют распространению инфекции, но не предупреждают возникновения рецидивов. По мере прогрессирования иммуносупрессии, активация вируса становится более частой, в процесс вовлекаются новые ганглии, меняется локализация и увеличивается распространенность очагов поражения кожи и слизистой оболочки [10, 11].

При тяжелом иммунодефиците поражаются различные органы: головной мозг, легкие, печень. Процесс принимает генерализованный характер, что наблюдается при ВИЧ-инфекции, терапии иммунодепрессантами, лучевой терапии. ВПГ, вероятно, совместно с цитомегаловирусом индуцирует процессы атеросклероза. Отмечается также роль ВПГ-2 в ассоциации с папилломавирусами, цитомегаловирусами, хламидиями, микоплазмами в развитии рака шейки матки и рака предстательной железы [3].

ВПГ не только снижает качество жизни женщин, но и серьезно вмешивается в функционирование репродуктивной системы, вызывая стойкие вульвовагиниты, хронические эндометриты. На основании исследования, проведенного Л.А. Марченко, И.П. Лушковой [12], был сделан вывод о том, что пожизненная персистенция в дорсальных ганглиях возбудителей вируса герпеса с периодической его реактивацией на фоне относительного иммунодефицита является одним из триггерных механизмов формирования патологии в мочеполовом тракте, предрасположенности к инфицированию возбудителями ИППП, а также формирования аутопроцессов в органах малого таза, которые представлены, в основном, развитием наружновнутреннего эндометриоза у каждой второй больной.

Е. Е. Брагина, Е. Э. Арифудин, П. О. Хафизова и др. [13] считают, что внутриклеточное герпетическое инфицирование сперматозоидов может иметь как эпидемиологическое значение (горизонтальная передача ВПГ при бессимптомном носительстве), так и играть роль в нарушении

фертильности (отсутствие зачатия и аномалии развития беременности).

Подтверждением тому служит работа Л. Ф. Курило и соавт. [14], в которой авторы исследовали эякулят 100 мужчин. Показано, что ВПГ в эякуляте пациентов с бесплодием выявляется чаще, чем в сперме мужчин без нарушений репродукции. При этом в эякуляте ВПГ-инфицированных пациентов наблюдают снижение концентрации сперматозоидов, а также увеличение частоты встречаемости аномальных гамет — сперматозоидов с микроголовками и с цитоплазматической каплей на шейке. На основании полученных данных авторы предположили, что ВПГ может приводить к нарушению формирования и дифференциации сперматозоидов. Суммируя результаты работ, можно заключить, что бессимптомно протекающая ВПГ-инфекция может приводить к снижению фертильности у мужчин как следствие негативного влияния вируса на сперматогенез.

Неблагоприятное, а порой, и фатальное влияние герпесвирусы оказывают на течение беременности и родов, вызывают множественную патологию плода и новорожденных. Деструктивно воздействуя на ткани и органы плода, вирус герпеса приводит к привычному невынашиванию беременности. Внутриутробное инфицирование женщин с первичной ВПГ-инфекцией на поздних сроках беременности в 50–65 % случаев может привести к молниеносной диссеминированной инфекции у новорожденного, зачастую заканчивающейся летально [8, 15].

В период вирусемии у беременных женщин происходит заражение плода гематогенным путем, во время родов — контактным. Внедрение вируса происходит через слизистую оболочку и кожные покровы, в дальнейшем наблюдается поэтапное вовлечение в патологический процесс сначала наружных половых органов, затем влагалища, шейки матки, мочевого пузыря, матки и ее придатков у женщин, уретры, мочевого пузыря, предстательной железы и семенников — у мужчин. У мужчин и женщин при орогенитальных контактах поражаются миндалины, слизистая оболочка полости рта, а при аногенитальных контактах — область ануса и прямая кишка [2].

Помимо этого, герпетическая инфекция является кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа.

Частота клинически активных случаев ГГ связана с рядом факторов: половой принадлежностью (женщины болеют чаще), числом половых

партнеров (прямо пропорционально), социально-бытовым уровнем жизни (обратно пропорционально), возрастом (пик инфекции приходится на возраст 40 лет) [16].

Факторами, способствующими проявлению и рецидивирующему течению герпеса, являются снижение иммунорезистентности организма, переохлаждение, перегревание, интеркуррентные заболевания, медицинские манипуляции, в том числе аборт, введение внутриматочных контрацептивов.

Клинические проявления ГГ ярче всего наблюдаются при первичном инфицировании. После инкубационного периода (около 7 дней) на половых органах возникают отек и гиперемия, затем появляются везикулезные высыпания на головке и стволе полового члена, на внутренней поверхности крайней плоти, на коже мошонки; у женщин — на больших и малых половых губах, влагалище, промежности. Сыпь, как правило, обильная, пузырьки быстро лопаются, образуя экссудативные и эрозивно-язвенные поверхности. Практически всегда появлению высыпаний предшествуют зуд, жжение и болезненность слизистой оболочки. При ГГ возможно образование обширных эрозий и отека половых органов. При орогенитальных и аногенитальных контактах могут возникнуть герпетические тонзиллиты, фарингиты, уретриты и проктиты [7, 8].

За счет вовлечения в процесс тазовых нервов наблюдаются парестезия кожи бедер, голеней, болевой синдром в пояснично-крестцовой области. У большинства больных возникают дизурические явления. В некоторых случаях отмечаются лихорадка, головная боль, общая слабость.

Проявления рецидивирующего ГГ могут быть различными: от бессимптомного выделения вируса или легких симптомов до очень болезненных сливных изъязвлений с четкими границами. К факторам, провоцирующим рецидив, относят стресс, переутомление, менструацию, активную половую жизнь. В большинстве случаев формирования рецидива клиническая картина менее выражена и длительность проявлений меньше. Рецидивирующий ГГ часто сопровождается регионарным лимфаденитом, приводящим к лимфостазу и слоновости половых органов. Частота, длительность и интенсивность рецидивов во многом зависят от полноценного и специфического противогерпетического иммунитета, а также от общего иммунного статуса. Частота рецидивов у мужчин и женщин одинакова, однако у мужчин они более длительны, а у женщин характеризуются более острой симптоматикой [7, 17].

Лечение больных с ГВИ представляет определенные трудности и зависит от механизма заражения, формы течения, тяжести инфекционного процесса и локализации поражений. Ни один из известных противовирусных химиопрепаратов не способен элиминировать ВПГ из организма [1, 2, 18]. Наиболее реальные перспективы контроля ГВИ связывают с использованием для лечения больных ациклических нуклеозидов. В мире существуют многочисленные варианты лечения (что является косвенным свидетельством отсутствия единого надежного лечебного подхода). В основном, все они направлены на временное искусственное повышение иммунитета, стимуляцию интерферонового статуса, что, как и всякая искусственная стимуляция, чревато отдаленными негативными последствиями [1, 2].

Возникновение частых рецидивов, вызывающих дискомфорт в области поражения, низкая эффективность многих назначенных схем лечения нередко приводят к значительному ухудшению физического и психического состояния пациентов.

Поскольку простой герпес является пожизненной инфекцией и элиминации возбудителя в настоящее время достичь невозможно, в тактике лечения выделяют следующие задачи: ослабление выраженности клинических симптомов инфекции (зуд, жжение, боль, лихорадка); сокращение срока полной эпителизации поражений; уменьшение частоты и тяжести рецидивов; предупреждение передачи инфекции половому партнеру [20]. Для достижения этих задач в настоящее время используют принцип комплексного подхода к ведению пациентов с генитальной формой ГВИ.

Настоящим прорывом в лечении простого герпеса стало создание в 1974 г. в Великобритании ацикловира — первого синтетического ациклического аналога нуклеозида гуанозина. Являясь аналогом дезоксигуанозина, ацикловир должен пройти фосфорилирование для приобретения биологической активности. Собственно фосфорилирование происходит в три этапа с последовательным образованием ацикловирмоно-, ди- и трифосфата. При этом ключевым является именно первый этап фосфорилирования, осуществляемый вирусным ферментом тимидинкиназой, причем этот процесс происходит только в инфицированных клетках, что обеспечивает высокую степень избирательности действия ацикловира и низкую токсичность препарата. В результате ошибки вирусной ДНК-полимеразы ацикловиртрифосфат встраивается в поли-

нуклеотидную цепь герпетической ДНК и прерывает дальнейший синтез молекулы, блокируя, тем самым, репродукцию вируса [7].

Бесспорными преимуществами ацикловира являются его высокая избирательность и низкая токсичность, а недостатками — неодинаковая эффективность при различных герпетических инфекциях, воздействие только на реплицирующийся вирус и возможность формирования резистентности к препарату.

После многочисленных исследований, подтвердивших высокую клиническую эффективность пероральной формы препарата при купировании рецидивов инфекции, была разработана мазь, а затем крем на основе ацикловира. Первые опыты их применения как у нас в стране, так и за рубежом дали, в целом, неплохие результаты. Вместе с тем, со временем стали появляться работы, свидетельствующие об увеличении резистентности к местному лечению ацикловиrom [21].

Л. М. Алимбарова и соавт., Т. Watson, D. Jones и соавт. [22, 23] при исследовании цитокинового и иммунного профилей у больных с ГВИ не выявили ответа при проведении базисной терапии, что явилось предиктором резистентности к ацикловиру. Это требует коррекции схемы эмпирической этиотропной терапии и целесообразности проведения комбинированной терапии у больных с часто рецидивирующей ГВИ. В настоящее время описаны три основных механизма формирования резистентности к ацикловиру. Наиболее известный из них обусловлен отсутствием индукции вирусом специфической тимидинкиназы. Второй механизм связан с генетическим изменением продуцируемой тимидинкиназы, в результате чего этот фермент не может фосфорилировать ацикловир. Третий — с мутацией в гене ДНК-полимеразы, вызывающей снижение чувствительности к тормозящему действию ацикловиртрифосфата [24].

В клинической практике ацикловир заслужил репутацию безопасного препарата, однако его низкая биодоступность (20 %) и комплаентность стали причиной разработки препаратов второго поколения — валацикловира и фамцикловира. Все они являются ациклическими аналогами гуанозина и проникают, преимущественно, в инфицированные вирусами клетки [23, 25].

По данным литературы [24–26], многие формы вирусных инфекций поддаются местному лечению, причем зачастую местное применение химиотерапевтических препаратов более эффективно, чем системное, поскольку обеспечивает более высокую концентрацию действующего вещества непосредственно в очаге инфекции без токсического воздействия на организм в целом.

Не так давно на отечественном рынке, наряду с хорошо известной таблетированной формой рибавирина, появилось новое местное противогерпетическое средство — крем для наружного применения «Девирс» (ЗАО «Вертекс»), который содержит 7,5 % рибавирина.

Рибавирин (1-*D*-рибофуранозил-1-*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) — синтетический аналог гуанозина с выраженным прямым противовирусным действием. Это нуклеозидное производное отличается уникально широким спектром противовирусного действия и эффективностью при заболеваниях, вызываемых различными ДНК- и РНК-содержащими вирусами, в том числе ВПГ.

Рибавирин обладает тройным механизмом действия и воздействует на несколько этапов репродукции вируса, что способствует резкому подавлению развития вируса в очаге поражения:

- ингибирует фермент инозин монофосфатдегидрогеназу (ИМФДГ), тем самым сокращая пул гуанозина. Обнаружено, что рибавирин весьма эффективно подавляет репликацию герпесвирусов в комбинации с ацикловиrom за счет воздействия на разные мишени в процессе воспроизведения вируса. Подавление ацикловиrom репликации герпесвирусов резко усиливается после уменьшения запасов ГТФ в результате ингибирования ИМФДГ [27];

- влияет на системный и локальный иммунный ответ, в том числе на пролиферацию митоген- и антиген-активированных *T*- и *B*-лимфоцитов, индуцирует переход иммунного ответа *Th2* типа в *Th1* тип, увеличивает содержание *IL-2*, *TNF α* , *IFN γ* , тем самым запуская противовирусный клеточно-опосредованный иммунный ответ;

- способен вызывать прямые мутации в ДНК вируса, индуцируя, тем самым, продукцию дефектных частиц вируса герпеса.

Использование топического средства — 7,5 % крема «Девирс» при купировании обострений ГВИ патогенетически обосновано. Доказательством этому служат проведенные исследования состояния местного иммунитета в местах традиционных высыпаний, а также изучение биологии вируса при формировании везикул. Так, в ряде работ было показано, что, наряду с системным иммунодефицитом, лежащим в основе реактивации ВПГ, наблюдается снижение местной резистентности кожи и слизистой оболочки, материальным субстратом которой являются, главным образом, *B*- и *T*-лимфоциты, макрофаги, нейтрофильные лейкоциты и кератиноциты. Результатом же депрессии локального иммунитета являются незавершенный фагоцитоз вирусов и умень-

шение продукции, в первую очередь, *IFN α* — естественного «противовирусного антибиотика», активно участвующего в цитолизе инфекционного начала [28]. Также в ряде работ при электронной микроскопии гистологических биоптатов кожи были получены данные о наличии возбудителя в виде провируса в местах традиционных клинических проявлений в период ремиссии заболевания. Изучение механизмов персистенции и репликации ГВИ показало, что, возможно, полный цикл репродукции ВПГ и выход полноценных вирионов происходят именно в эпителиальных клетках, то есть в процессе формирования везикул, когда возбудитель проявляет свое цитопатическое действие [28].

В ряде работ при электронно-микроскопическом исследовании было показано, что у больных рецидивирующим ГГ первые 24–36 ч наблюдается межклеточный отек эпителиоцитов, разрыв десмосом, истончение и разрыв базальной мембраны, микроабсцессы, состоящие из нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. Именно в коже ВПГ проходит все три стадии развития: от внутриклеточной репродукции в ядре эпителиоцитов (капсид, нуклеокапсид) до вирионов, находящихся как в цитоплазме эпителиоцита зернистого слоя, так и внеклеточно. Установлено, что у больных с легким течением ГГ обнаруживают, как правило, незрелые формы ВПГ (капсиды и нуклеокапсиды), не обладающие выраженной инфекционностью, а при тяжелом течении — зрелые формы (вирионы). Таким образом, у больных с тяжелым течением ГГ наблюдают угнетение местного клеточного иммунитета, преобладание зрелых форм возбудителя (вирионов) и незавершенного фагоцитоза [29].

В работе С. В. Батыршиной [30] показано, что ВПГ оказывает влияние на иммунный профиль пациентов, вызывая его существенное изменение на системном и местном уровнях. У пациентов с ГВИ достоверно снижены уровни сывороточных *IFN γ* , *CD16+*, *CD3+*, соотношения *CD4+*/*CD8+* и секреторного *sIgA*, а повышен супрессорный цитокин *IL-10*, что свидетельствует о блокировании адаптивного противовирусного и антиинфекционного иммунитета.

Существуют достоверные данные, свидетельствующие о том, что выраженность нарушений местного иммунитета прямо коррелирует с системным иммунодефицитом и требует соответствующей коррекции [11].

Клиническая эффективность местной терапии герпетической инфекции препаратами рибавирина подтверждена рядом международных

исследований, среди которых есть и двойные слепые плацебо-контролируемые [31, 32].

В первом [31] выявлена эффективность сочетанного применения рибавирина при наружном (5 % мазь) и внутреннем (капсулы 800 мг внутрь) способах применения при опоясывающем герпесе, развившемся на фоне химиотерапии у 74 пациентов. Во втором [32] продемонстрирована высокая эффективность сочетанного применения рибавирина при приеме *per os* (капсулы) и *per cutis* (7,5 % крем) по сравнению с плацебо у 60 пациентов с опоясывающим герпесом при лечении постгерпетической невралгии. В этом исследовании применение рибавирина приводило к статистически достоверному уменьшению интенсивности болевого синдрома более чем в 5 раз по сравнению с плацебо.

В исследовании G.F. Nicollini и соавт. [33] подтверждена клиническая эффективность рибавирина при сочетанном приеме внутрь (капсулы 800 мг) и наружно (крем 8 %) у пациентов с генитальным и/или опоясывающим герпесом на фоне химиотерапии острых лейкозов

Еще одно клиническое исследование, проведенное в Италии [34], показало эффективность наружного применения 7,5 % крема рибавирина в виде аппликаций на участки кожи и слизистую оболочку, пораженные ГГ.

Клинические исследования с применением рибавирина для наружного применения (мазь/крем) в концентрации 7,5 % позволяют сделать вывод о его эффективности, безопасности и хорошей переносимости у пациентов с опоясывающим и ГГ.

Все эти факты обосновывают необходимость включения местного противовирусного средства — крема «Девирс» в комплексную терапию обострений герпетического процесса.

По современным представлениям, местное лечение ГВИ оправдано в том случае, когда период продромы (явлений предвестников рецидива) уже упущен и имеет место пик обострения, то есть 2–3-й день рецидива. Это связано с тем, что к этому моменту репликация ВПГ в паравертебральных ганглиях уже произошла и назначение системных ациклических синтетических нуклеозидов не имеет смысла. Именно в данной ситуации местные противовирусные средства способны дать эффект, заключающийся в сокращении сроков регресса герпетических высыпаний либо за счет активации местного иммунитета, либо посредством нивелирования цитопатического действия самого вируса на эпителиальные клетки.

Помимо применения в качестве монотерапии в вышеизложенных случаях, препарат для местного лечения ГВИ — крем «Девирс» целесообразно назначать как вспомогательное средство в комплексе с системными противовирусными препаратами, начиная с момента появления предвестников рецидива. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что комбинированная терапия рецидивов ГВИ дает более высокие клинические результаты и позволяет полностью купировать клинические симптомы обострения на стадии предвестников или эритемы у большинства пациентов. Монотерапия наружными средствами целесообразна при обращении пациента в период обострения для сокращения длительности кожных проявлений ГВИ [24].

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что крем «Девирс» обладает высоким терапевтическим потенциалом среди местных средств из группы противовирусных препаратов. Механизм противовирусного действия рибавирина серьезно отличается от такового у препаратов ацикловиrowого ряда, что обуславливает синергию противовирусного эффекта при их совместном применении.

Данный препарат в качестве монотерапии может назначаться при обращении пациента в период обострения, а также в сочетании с системными противовирусными средствами, начиная с предвестников рецидива, что значительно повышает эффективность лечения.

Литература

1. *Клиническая дерматовенерология* / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М., 2009.
2. *Шадыев Х.К., Сиразитдинова В.Ф., Дмитриев Г.А.* Инфекции, передаваемые половым путем, у детей. М.: БИНОМ, 2011.
3. *Diaz-Ramon J.L., Diaz-Perez J.L.* Herpes simplex and zoster // *Eur. J. Dermatol.* 2008 (Jan.-Feb). Vol. 18. № 1. P. 108–111.
4. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К и др.* Дерматовенерология по Фитцпатрику. М., 2007.
5. *Кубанова А. А., Кисина В. И.* Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. М., 2005.
6. *Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и др.* Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации // *Вестн. дерматол.* 2010. № 5. С. 4–21.
7. *Гранитов В.М.* Герпесвирусная инфекция. М.: Мед. книга; Н/Новгород: НГМА, 2001.
8. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпесвирусные инфекции человека: Рук. для врачей. СПб.: Спецлит, 2006.
9. *Кравченко Л.В.* Состояние иммунной системы у детей первых месяцев жизни с герпесвирусной инфекцией // *Педиатрия (журн. им. Г.Н. Сперанского).* М.; 2008. № 1. С. 52–58.
10. *Баскакова Д.В., Халдин А.А., Брико Н.И.* Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса (обзор литературы) // *Рос. журн. кож. и вен. бол. (Прилож. «Герпес»).* М., 2006. № 2. С. 26–30.
11. *Krug A., Laker G.D., Barchet W. et al.* Herpes simplex virus type 1 activates murine natural interferon-producing cells through toll-like receptor 9 // *Blood.* 2004. Vol. 103. № 4. P. 1433–1437.
12. *Марченко Л.А., Лушкова И.П.* Генитальный герпес и носительство антигенов главного комплекса гистосовместимости класса I // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2009. № 2. С. 4–11.
13. *Брагина Е.Е., Арифудин Е.Э., Хафизова П.О. и др.* Инфицирование эякулята при нарушениях фертильности // В сб.: *Материалы IV Междисциплинар. науч.-практич. конф. «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия»* (17–18 марта 2011, М.; 23–24 марта 2011, СПб.). М., 2011. С. 14–15.
14. *Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., Куш А.А. и др.* Бессимптомная форма генитального герпеса и бесплодие у мужчин // *Урология.* 2007. № 3. С. 56–58.
15. *Жабборов У.У.* Оптимизация ведения женщин с рецидивирующим генитальным герпесом и репродуктивными потерями в анамнезе: Автореф. дис. канд. мед. наук. Ташкент, 2009.
16. *Губанова Е.И., Масюкова С.А., Яцуха М.В.* Результаты анонимного обследования больных рецидивирующим генитальным герпесом // *Актуальные проблемы дерматол. и венерол.* М., 2000. № 2. С. 126.
17. *Никонов А.П., Асцатурова О.Р.* Простой герпес генитальный и беременность // *Рос. журн. кож. и вен. бол. (Прилож. «Герпес»).* М., 2006. № 1. С. 19–24.
18. *Архипова Т.У.* Герпесвирусная инфекция: диагностика и лечение: Метод. рекоменд. / Под ред. Т.У. Архиповой. М., 2010.

19. Халдин А.А., Самгин М.А. Дифференцированный подход к лечению и вторичной профилактике рецидивов простого герпеса // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2004. № 4. С. 38.
20. Чернова Н.И. Преимущества супрессивной терапии генитального герпеса // Герпес. 2010. № 1. С. 48–52.
21. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес: дерматологические аспекты. М., 2002.
22. Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Львов Н.Д., Баринский И.Ф. Цитокиновый и иммунный профили у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией на фоне проведения комбинированной противовирусной терапии // В сб.: Материалы IV Междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия» (17–18 марта 2011, М.; 23–24 марта 2011, СПб.). М., 2011. С. 9–10.
23. Watson-Jones D., Wald A., Celum C. et al. Use of acyclovir for suppression of human immunodeficiency virus infection is not associated with genotypic evidence of herpes simplex virus type 2 resistance to acyclovir: analysis of specimens from three phase III trials // J. clin. Microbiol. 2010. (Oct). T. 48. № 10. P. 3496–3503.
24. Халдин А.А., Самгин М.А., Баскакова Д.В. Местная терапия простого герпеса: PRO и CONTRA // Рос. журн. кож. и вен. бол. (Прилож. «Герпес»). 2007. № 2. С. 4–10.
25. Халдин А.А. Эффективность и профиль безопасности Панавира при профилактике рецидивов простого герпеса // Вестн. последиплом. мед. образования. М., 2009. № 1. С. 67–68.
26. Носоченко Г.Ф., Кусов В.В., Парфенов В.В. и др. Опыт лечения больных рецидивирующим герпесом мазью Виферон // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2000. № 1. С. 35–38.
27. Pancheva S.N. Potentiating effect of ribavirin on the anti-herpes activity of acyclovir // Antiviral Res. 1991. Vol. 16 (2). P. 151–161.
28. Каламкарян А.А., Делекторский В.В., Гребенюк В.Н. и др. Некоторые особенности местного иммунитета у больных генитальным герпесом // Вестн. дерматол. 1982. № 4. С. 4–6.
29. Гребенюк В.Н. Рецидивирующий генитальный герпес. Клиника, особенности, иммунореактивность, лечение: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1983.
30. Батыршина С.В. Папилломавирусная и герпетическая инфекции: клиничко-патогенетические особенности, реабилитационные технологии // В сб.: Тезисы науч. работ. III Всерос. конгресс дерматовенерологов (27–30 октября, 2009). Казань, 2009. С. 73.
31. Fernandez H. Ribavirin: A summary of clinical trials — Herpes genitalis and measles // In: Smith R.A., Kirkpatrick W. (eds.). Ribavirin: A broad spectrum antiviral agent. Academic Press, London, New York, 1980. P. 215–230.
32. Romero P.L.A., Navarrete F.G. Treatment of the herpes zoster with oral and topical ribavirin vs Placebo. Effect about the incidence of postherpetic neuralgia. Study blind double // Rev. Cent. Dermatol. Pascua. 2000. Vol. 9 (1). P. 39–42.
33. Niccolini G.F. et al. Ribavirina in interno (800 mg per os) ed esterno (crema 7,5 %) per pazienti con herpes zoster/genitale, coinvolgenti nelle chemioterapia per leucosis acuti // Bol. Soc. It. Mal. Inf., 1996. P. 13–16.
34. Marchezi M. et al. Ribavirina per uso esterno (7,5 % crema) per terapia dei pazienti con herpes genitale: attivita e nonpericolosita // It. Riv. Derm. 1999. Vol. 3. P. 18–22.

T. V. Abramova, I. B. Mertsalova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

New possibilities in the treatment of genital herpes

Modern data on the incidence of genital herpes, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and epidemiology of herpes infections are presented. The necessity of inclusion of local antiviral agent — Devirs cream in the complex therapy of acute exacerbations of herpetic process is suggested. Included in its composition ribavirin has a high therapeutic potential of topical agents from a group of antiviral drugs. This drug may be administered as monotherapy for treatment of a patient at an altitude of exacerbation, as well as in combination with systemic antiviral agents, starting with the precursors of relapse, which greatly increases the effectiveness of treatment

Key words: *herpes infection, genital herpes, ribavirin, a local antiviral therapy*