

Герпес-вирусная инфекция: эпидемиология, диагностика, терапия

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова[✉]

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»
Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Генитальный герпес является распространенным заболеванием, диагностируемым у 90% людей, и характеризуется рецидивирующим пожизненным течением. Клинические проявления разнообразны и обнаруживаются у 20% инфицированных. «Золотым стандартом» диагностики остаются выявление культуры вируса и метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Проведение пероральной противовирусной терапии значительно снижает продолжительность, тяжесть заболевания и риск инфицирования полового партнера. При первичном эпизоде генитального герпеса необходимо проводить системную противовирусную терапию с максимально ранним ее стартом. Эффективность применения ацикловира, валацикловира и фамцикловира сопоставима, но только у валацикловира доказана эффективность двукратного ежедневного дозирования. Для пациентов с шестью и более эпизодами обострений в год показано проведение супрессивной терапии, препаратом выбора является валацикловир. При частоте рецидивов менее 6 в год достаточно проведение эпизодической противовирусной терапии. Клинические испытания продемонстрировали сопоставимую эффективность ацикловира, фамцикловира и валацикловира. Трехдневный курс валацикловира (500 мг 2 раза в день) наиболее приемлем в связи с высокой биодоступностью и быстрым купированием вiremии.

Ключевые слова: генитальный герпес, вирус простого герпеса, беременность, противовирусная терапия, валацикловир, внутриутробное инфицирование.

[✉]katyanikitina@mail.ru

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Герпес-вирусная инфекция: эпидемиология, диагностика, терапия. Гинекология. 2017; 19 (5): 20–25.
DOI: 10.26442/2079-5696_19.5.20-25

Herpes-viral infection: epidemiology, diagnosis, therapy

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova[✉]

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Genital herpes is a common disease diagnosed in 90% of people and is characterized by a recurring lifelong course. Clinical manifestations are diverse and manifest in 20% of infected people. The gold standard for diagnosis is the detection of virus culture and polymerase chain reaction in real time. Conducting oral antiviral therapy significantly reduces the duration, severity of the disease and the risk of infection of the sexual partner. At the initial episode of genital herpes it is necessary to carry out system antiviral therapy with its earliest start. The effectiveness of the use of acyclovir, valaciclovir and famciclovir is comparable, but only with valaciclovir the efficacy of two-fold daily dosing is proved. For patients with 6 or more episodes of exacerbations per year, suppressive therapy is indicated, the drug of choice is valaciclovir. With a relapse rate of less than 6 per year, it is sufficient to conduct episodic antiviral therapy. Clinical trials have demonstrated comparable efficacy of acyclovir, famciclovir and valaciclovir. The three-day course of valaciclovir (500 mg 2 times a day) is most suitable in view of the high bioavailability and rapid relief of viremia.

Key words: genital herpes, herpes simplex virus, pregnancy, antiviral therapy, valaciclovir, intrauterine infection.

[✉]katyanikitina@mail.ru

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Herpes-viral infection: epidemiology, diagnosis, therapy. Gynecology. 2017; 19 (5): 20–25. DOI: 10.26442/2079-5696_19.5.20-25

Герпес-вирусные инфекции – это группа заболеваний, вызываемых представителями семейства *Herpesviridae*. На сегодняшний день открыто более 100 типов вирусов герпеса, из них только 8 патогенны для людей (см. таблицу) [1].

Герпетическая инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса (ВПГ), является одной из значимых проблем современного здравоохранения. Это связано с резким повышением заболеваемости, широким спектром клинических проявлений, возможностью бессимптомного течения и высокой контагиозностью возбудителя. Доказана вероятность внутриутробной передачи ВПГ, значительно ухудшающей перинатальные исходы. Свыше 90% людей в мире инфицированы ВПГ, и только у 20% он проявляется клинически [1, 2].

ВПГ 1 и 2-го типов относятся к подсемейству α -герпес-вирусов, представляют собой двухцепочечные ДНК-вирусы и гомологичны почти на 50%. Оба типа чрезвычайно распространены во всем мире и могут вызывать развитие генитальных высыпаний [1, 2].

Большинство случаев рецидивирующего генитального герпеса связаны с ВПГ 2-го типа [3, 4]. В 2010 г. были установлены превалярование среди всех пациентов с генитальным герпесом в возрасте от 14 до 49 лет, серопозитивных к ВПГ 2-го типа (на 16%), и преимущественное поражение женского населения (21% против 12%) [5–7]. Инфицирование ВПГ 1-го типа в популяции встречается примерно в 3 раза чаще, чем ВПГ 2-го типа, и ассоциировано с большей частотой последующего заражения инфекциями, передающимися половым путем [8, 9].

Патогенез герпетической инфекции

Попадая в организм человека, вирус герпеса пожизненно персистирует в нем, периодически вызывая рецидивы различной тяжести. Паравертебральные сенсорные ганглии

становятся тем местом, в котором вирусы находятся в латентном состоянии. У 3/4 всех пациенток заболевание протекает без симптомов или нетипично, но в то же время выделение вируса происходит. Заболевание передается преимущественно половым путем от больного генитальным герпесом или носителя.

Классификация

По клиническому течению выделяют первичный и рецидивирующий генитальный герпес, который может быть манифестным (с классическим, атипичным и abortивным течением) и субклиническим [10].

Первичный генитальный герпес

Первичное заражение чаще всего протекает бессимптомно, с формированием латентного носительства ВПГ или рецидивирующей формы генитального герпеса. Однако в случаях клинически выраженного дебюта заболевание проявляется после 2–12-дневного инкубационного периода и отличается тяжелым и продолжительным течением [10, 11]. Первичный генитальный герпес всегда ассоциируется с вiremией.

Вспышка ВПГ определяется как первичная, если пациент был серонегативным для ВПГ 1 и 2-го типов до эпизода генитальных поражений. В отсутствие подавляющей противовирусной терапии средняя частота рецидивов после первого эпизода инфекции ВПГ 2-го типа составляет 4 в год, до 40% пациентов имеют по меньшей мере 6 рецидивов и 20% – более 10 [12, 13]. Рецидивы при инфицировании ВПГ 1-го типа встречаются гораздо реже (примерно 1 раз в год), со временем их частота и выраженность уменьшаются [14, 15].

Типичная клиническая картина заболевания характеризуется образованием на слизистых оболочках половых ор-

Патогенные для человека типы вирусы герпеса			
Вирус	Аббревиатура	Синоним	Клинические проявления
ВПГ 1-го типа	ВПГ-1 (HSV-1, α -герпес-вирус)	Простой герпес, пузырьковый лишай	Орально-фарингеальное поражение, афтозно-язвенный стоматит, лабиальный герпес, герпетическая экзема, дерматит, кератит, конъюнктивит, энцефалит
ВПГ 2-го типа	ВПГ-2 (HSV-2, α -герпес-вирус)	Генитальный герпес	Поражение слизистых оболочек гениталий, менингит
Вирус ветряной оспы, вирус герпеса 3-го типа (<i>Varicella zoster</i>)	ВПГ-3 (VZV, HZV, α -герпес-вирус)	Опоясывающий лишай	Ветряная оспа, опоясывающее поражение по ходу чувствительных нервных окончаний, пре- и перинатальная инфекция
ВЭБ, вирус герпеса 4-го типа	ВЭБ (HHV-4, γ -герпес-вирус)	Вирус инфекционного мононуклеоза	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, лимфоэпителиома слюнной железы, гепатит
ЦМВ, вирус герпеса 5-го типа	ЦМВ (CMV, HHV-5, β -герпес-вирус)	Цитомегалия	Перинатальная инфекция, тератогенный эффект, иммунодефицит, поражение печени, почек, легких, глаз, лимфоузлов, ЦНС
Вирус герпеса 6-го типа	ВГЧ-6 (HHV-6, β -герпес-вирус)	Human B-lymphotropic virus	Экзантема у детей, мононуклеозоподобный синдром, синдром хронической усталости, энцефаломиелит, кофактор ВИЧ, оральной и цервикальной карцином
Вирус герпеса 7-го типа	ВГЧ-7 (HHV-7, β -герпес-вирус)		Внезапная экзантема у детей, синдром хронической усталости
ГВСК, вирус герпеса 8-го типа	ГВСК-8 (HHV-8, γ -герпес-вирус)	Human B-lymphotropic virus	Саркома Капоши, первичная распространенная лимфома
Примечание. ГВСК – герпес-вирус, связанный с саркомой Капоши.			

ганов и прилежащих участках кожи сгруппированных везикул на гиперемизированном основании. Субъективно появление высыпаний сопровождается болью внизу живота, зудом, повышением температуры тела, отеком половых губ и регионарным лимфаденитом [10]. Продолжительность острого периода при первичном генитальном герпесе может достигать 3–5 нед.

Экстрагенитальные осложнения первичного эпизода ВПГ 2-го типа встречаются редко и могут быть представлены асептическим менингитом (8%), острой задержкой мочи из-за дисфункции сакральной вегетативной нервной системы (2%) и поражением кожи вне половых органов (20%) [10]. ВПГ 2-го типа также может вызывать повторяющиеся эпизоды менингита (менингит Молларета) при отсутствии генитальных проявлений вируса.

Рецидивирующая инфекция

Средняя продолжительность высыпаний при рецидивирующем ВПГ не превышает 10 дней, а в среднем обычно составляет от 2 до 5 дней [7]. Рецидив не является результатом экзогенного инфицирования, а возникает вследствие реактивации эндогенной инфекции. Его возникновению всегда предшествует продромальная симптоматика, характеризующаяся гиперестезией, невралгической болью и недомоганием. Примерно у 50% больных наблюдаются зуд, боль, дизурия и лимфоаденопатия. Заболевание приобретает рецидивирующий характер у 70–85% от общего числа инфицированных пациенток.

По характеру клинического течения рецидивирующего генитального герпеса выделяют манифестную, атипичную, abortивную и субклиническую формы.

Манифестная форма характеризуется типичным развитием герпетических элементов в очаге поражения. Постоянными признаками заболевания являются пузырьки, эрозии, язвочки, экссудация, рецидивирующий характер высыпаний. Больные часто отмечают недомогание, головную боль, иногда субфебрильную температуру, нарушение сна, нервозность. Обычно в начале заболевания отмечается чувство жжения, зуда и боли в области гениталий. Пораженное место слегка отекает, краснеет, затем на гиперемизированном основании появляется группа мелких пузырьков величиной 2–3 мм. Их прозрачное содержимое впоследствии мутнеет. Через несколько дней пузырьки вскрываются, покрываются тонкими корочками, которые по мере эпителизации отпадают, оставляя временную гиперемию или вторичную пигментацию [1, 9].

К атипично протекающему рецидивирующему генитальному герпесу относятся отечная и зудящая формы. Очаг поражения может быть представлен глубокими рецидивирующими трещинами слизистой оболочки вульвы, которые эпителизируются в течение 4–7 дней [2].

Абортивная форма развивается у пациентов, получивших ранее противовирусное лечение и вакцинацию. Очаг поражения может проявляться в виде зудящего пятна или папулы, разрешающихся за 1–3 дня. К abortивным формам относят эритематозную, папулезную и пруриго-невротическую, при которых отсутствуют везикулы [2].

Для субклинической формы генитального герпеса характерна микросимптоматика (кратковременное появление на слизистой оболочке наружных гениталий поверхностных трещинок, сопровождающихся незначительным зудом) или полное отсутствие каких-либо проявлений.

Влияние на течение и исход беременности

При первичном эпизоде генитального герпеса у матери во время беременности риск передачи вируса плоду составляет 50%, рецидиве – 4%. Инфицирование плода может произойти антенатально (5%), интранатально (90%) и постнатально (5%). Внутриматочное инфицирование развивается крайне редко, составляет 1 случай на 2500 родов и всегда проявляется развитием тяжелого диссеминированного поражения у плода [1].

Клинические формы неонатального герпеса представлены локальной формой с поражением кожи и слизистых (кожа, глаза, ротовая полость), локальной формой с поражением центральной нервной системы – ЦНС (энцефалит) с летальностью до 50% и диссеминированной формой (гепатит, энцефалит, пневмония) с летальностью до 90% [1, 3].

Диагностика герпетической инфекции

Клинический диагноз генитального герпеса должен быть подтвержден лабораторно культуральным исследованием, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), флуоресцентным анализом или специфическими серологическими тестами [16]. Клеточная культура и тестирование на основе ПЦР являются предпочтительными при наличии активных высыпаний.

Чувствительность культурального метода составляет 50%, что связано с быстрым уменьшением количества вирусных частиц в везикуле [16]. Образцы для культуры должны быть непосредственно помещены в вирусные культуральные среды и быстро транспортироваться в лабораторию. Вирусные изоляты растут в культуре тканей 5 дней.

Проведение ПЦР является методом выбора в связи с его высокой специфичностью, чувствительностью и информативностью даже в случае бессимптомной пролиферации ВПГ [17].

Серологическое исследование с использованием поверхностных гликопротеинов (gG2 и gG1 для ВПГ 2-го и ВПГ 1-го типа соответственно) позволяет дифференцировать первичную и рецидивирующую инфекцию [18]. Положи-

тельные результаты серологии указывают на наличие острой или перенесенной ранее инфекции. Тестирование с определением иммуноглобулинов (IgM)-антител неинформативно для выявления первичных или рецидивирующих эпизодов инфекции [16].

Для определения антител к антигенам ВПГ в настоящее время используют иммуноферментный анализ. В течение 1–2 нед относительно медленно повышаются титры IgG-антител, что не всегда происходит с титрами IgM- и IgA-антител. Серологическая диагностика первичной вирусной инфекции основывается на выявлении сероконверсии (появление специфических IgM- и IgG-антител) или на четырехкратном приросте специфических IgG-антител в парных сыворотках с интервалом в 3–4 нед. Выявление IgA-антител не является диагностически значимым [17].

Лечение вирусной инфекции

Основой лечения является раннее начало системной терапии противовирусными препаратами. Минимально рекомендуемая длительность лечения составляет 5 дней, при первичном эпизоде – 7–10 дней. Терапия уменьшает длительность заболевания и показана во всех случаях, даже при легком течении.

Рекомендуемые схемы лечения первичного эпизода ВПГ [4, 18]:

- ацикловир по 200 мг 5 раз или 400 мг 3 раза в сутки 7–10 дней;
- валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки 7–10 дней;
- фамцикловир по 250 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней.

При тяжелом течении герпетической инфекции с поражением ЦНС (асептический менингит, энцефалит, поперечный миелит), внутренних органов (гепатит, пневмония), диссеминированной форме показано проведение парентеральной терапии: ацикловир 5–10 мг/кг внутривенно каждые 8 ч 2–7 дней или дольше, пока не подтвердится клиническое улучшение, а затем переход на пероральную противовирусную терапию по крайней мере в течение 10 дней [4].

Рецидивирующий генитальный герпес

При рецидивирующем характере течения заболевания проводят эпизодическое лечение (в продромальном периоде в первые часы клинических проявлений) [4]:

- ацикловир по 400 мг 2 раза в день 5 дней или по 200 мг 5 раз в день 5 дней;
- валацикловир по 500 мг 2 раза в день 3 дня или по 1000 мг 1 раз в день 5 дней;
- фамцикловир по 1000 мг 2 раза в день 1 день, или 125 мг 2 раза в день 5 дней, или 500 мг 1 раз, затем 250 мг 2 раза в день 2 дня в течение 5 дней.

При часто рецидивирующем генитальном герпесе возможно применение непрерывной (супрессивной) терапии, которая снижает частоту рецидивов у 75% пациентов. Препаратом выбора для проведения супрессивной терапии является валацикловир.

- Валацикловир по 500 мг 1 раз в день или 1000 мг 1 раз в день.
- Фамцикловир по 250 мг 2 раза в день.
- Ацикловир по 400 мг 2 раза в день или по 200 мг 5 раз в день.

Качество жизни у женщин с частыми рецидивами генитального герпеса значительно снижено. Проведение непрерывной супрессивной терапии позволяет не только сократить частоту рецидивов, но и исключить психологическое напряжение пациента, живущего в постоянном ожидании появления новых высыпаний [19, 20].

Эффективность супрессивной терапии доказана в многоцентровом открытом рандомизированном кроссоверном исследовании с участием 225 пациентов, в ходе которого оценивалось применение валацикловира для эпизодического (500 мг 2 раза в день 5 дней) и непрерывного лечения (500 мг в день непрерывно) [20]. Результаты показали, что вероятность развития рецидива генитального герпеса снижалась на 78% у пациентов, получавших курс супрессивной терапии. За 48-недельный период исследования не было сообщений о развитии токсических реакций.

Длительная противовирусная терапия ацикловиром, фамцикловиром или валацикловиром хорошо переносится. Хотя исследования хронического супрессивного лечения не показали значимой токсичности, в большинстве исследований длительное наблюдение было ограничено одним годом [21, 22]. Мы предпочитаем назначение валацикловира по 500 мг 1 раз в день для супрессивной терапии при частоте обострений до 6 раз в год. Для пациентов с частотой рецидивов более 10 раз в год необходимо увеличить дозу валацикловира на 1000 мг в день [23]. Согласно данным одного прямого сравнительного исследования была продемонстрирована большая эффективность применения валацикловира по сравнению с фамцикловиром [24].

На российском рынке представлен противовирусный препарат Валвир (валацикловир), содержащий активное вещество валацикловира гидрохлорида гидрат в дозировке 500 или 1000 мг. В организме человека валацикловир быстро и полностью превращается в ацикловир и L-валин под воздействием валацикловиргидролазы. Активация ацикловира происходит специфическим вирусным ферментом тимидинкиназа, который присутствует в пораженных вирусом клетках и объясняет селективность действия препарата. Препарат обладает специфической ингибирующей активностью в отношении ВПГ 1 и 2-го типов, V. zoster, вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа. Лечебный эффект достигается за счет ингибирования синтеза вирусной ДНК. Резистентность к валацикловиру встречается крайне редко (менее 0,1%), но возможна у пациентов с иммунодефицитом, трансплантатом костного мозга, на фоне химиотерапии и у ВИЧ-инфицированных.

После приема внутрь валацикловир хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, при приеме в дозе от 1 г биодоступность препарата составляет 54% и не зависит от приема пищи. Ацикловир быстро распределяется по тканям организма, проникает в секрет влагалища, цереброспинальную жидкость и жидкость герпетических пузырьков. Валацикловир выводится с мочой, главным образом в виде ацикловира (более 80%) и его метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанина. В неизменном виде препарат не определяется в плазме матери, грудном молоке и моче ребенка. При беременности фармакокинетические характеристики валацикловира не меняются, его применение возможно, в случае если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

Лечение во время беременности

Применение ацикловира разрешено с первого дня беременности в связи с отсутствием доказанных тератогенных и эмбриотоксических свойств. Использование валацикловира возможно при наличии показаний. Фамцикловир во время беременности не применяется в связи с отсутствием информации о его безопасности [1].

При развитии первичного эпизода или рецидива генитального герпеса беременным назначается ацикловир по 400 мг 3 раза в сутки или валацикловир 500 мг 2 раза в сутки 5–10 дней [10].

Беременным с рецидивирующим генитальным герпесом с 36 нед в течение 4 нед может быть проведена супрессивная терапия ацикловиром (400 мг 3 раза в сутки или по 200 мг 5 раз в сутки) с целью предотвращения обострения заболевания накануне родов [1, 10].

Выбор противовирусного препарата

Своевременное начало пероральной противовирусной терапии в течение 72 ч после появления высыпаний может уменьшить продолжительность и тяжесть заболевания [25]. Кроме того, лечение позволяет снизить риск развития осложнений первичной инфекции (менингит, сакральный радикулит) [26]. Проведение местной терапии не имеет доказанной эффективности, и она не должна использоваться [27].

Ацикловир, фамцикловир и валацикловир имеют схожую эффективность для лечения первичного генитального герпеса и предотвращения его рецидивов [28, 29]. Однако

фамциклови́р и валациклови́р обладают большей биодоступностью, чем ациклови́р.

Было проведено несколько исследований для определения наиболее эффективной схемы терапии как по выбору препарата, так и по продолжительности его приема. Все работы, посвященные эффективности применения ациклови́ра, валациклови́ра и фамциклови́ра в сравнении с плацебо, показали высокую эффективность лекарственных средств [15, 30].

Фамциклови́р по сравнению с ациклови́ром имеет большую биодоступность и значительно более длительный период полувыведения. Это позволяет уменьшить кратность введения препарата. Оба препарата обладают сравнимой эффективностью для лечения первичного генитального герпеса. В трех отдельных контролируемых двойных слепых исследованиях несколько различных режимов дозирования фамциклови́ра (125, 250, 500, 750 мг) сравнивали с ациклови́ром в течение 5 или 10 дней приема в общей сложности у 951 пациента [31]. Была доказана высокая и схожая эффективность препаратов, за исключением применения 125 мг фамциклови́ра.

Валациклови́р и ациклови́р одинаково эффективны, однако применение валациклови́ра более удобно и дает лучшую комплаентность в связи с более удобной дозой и меньшей кратностью применения. В большом многоцентровом сравнительном рандомизированном исследовании 643 взрослых пациентам с первичным эпизодом генитального герпеса были назначены 10-дневные курсы терапии ациклови́ром (по 200 мг 5 раз в день) или валациклови́ром (500 мг 2 раза в день) [32]. Не было выявлено существенных различий по срокам излечения, купированию болевых ощущений и продолжительности вирусемии. Однако приверженность пациентов терапии валациклови́ром была больше, и зафиксирована меньшая частота отказа от продолжения лечения в группе получавших данный препарат.

Заключение

Проведение пероральной противовирусной терапии значительно снижает продолжительность, тяжесть заболевания и риск инфицирования полового партнера. Любой из трех доступных лекарственных средств можно использовать, так как эффективность их сравнима [4, 33]. Наиболее частое назначение валациклови́ра обосновано меньшей кратностью применения препарата и высокой его биодоступностью.

Герпетическая инфекция является крайне распространенным заболеванием, передающимся половым путем и характеризующимся рецидивирующим пожизненным течением.

Ациклови́р, фамциклови́р и валациклови́р обладают сходной противовирусной активностью и безопасностью, хотя два последних препарата имеют большую биодоступность.

Для пациентов с первичным эпизодом генитального герпеса необходимо проводить системную противовирусную терапию с максимально ранним ее стартом (класс 1А). Клинические испытания продемонстрировали сопоставимую эффективность применения ациклови́ра, валациклови́ра и фамциклови́ра, но только у валациклови́ра доказана эффективность двухкратного ежедневного дозирования.

Для пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом объем терапии определяется частотой рецидивов в год. Для больных с 6 эпизодами и более в год и/или тяжелым течением болезни показано проведение длительной супрессивной антивирусной терапии, а не эпизодического лечения (класс 2В). Препаратом выбора в этом случае является валациклови́р в связи с более удобным режимом приема в сравнении с ациклови́рами.

При частоте рецидивов менее 6 в год или умеренном течении заболевания достаточно проведение эпизодической противовирусной терапии (класс 2В). Клинические испытания продемонстрировали сопоставимую эффективность ациклови́ра, фамциклови́ра и валациклови́ра. Трехдневный курс валациклови́ра (500 мг 2 раза в день) наиболее приемлем в связи с высокой биодоступностью.

Литература/References

- Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 344.
- Schillinger JA, McKimney CM, Garg R et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 and characteristics associated with undiagnosed infection. *New York City, 2004. Sex Transm Dis* 2008; 35: 599.
- 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: 964.
- Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1.
- Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2. United States, 1999–2010. *J Infect Dis* 2014; 209: 325.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14–49 years. United States, 2005–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 456.
- Sizemore JM, Jr, Lakeman F, Whitley R et al. The spectrum of genital herpes simplex virus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *J Infect Dis* 2006; 193: 905.
- Langenberg AG, Corey L, Asbley RL et al. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. *Cbiron HSV Vaccine Study Group. N Engl J Med* 1999; 341: 1432.
- Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 797.
- Jin F, Prestage GP, Mao L et al. Transmission of herpes simplex virus types 1 and 2 in a prospective cohort of HIV-negative gay men: the health in men study. *J Infect Dis* 2006; 194: 561.
- Kimberlin DW, Rouse DJ. Clinical practice. Genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1970.
- Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet* 2007; 370: 2127.
- Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983; 98: 958.
- Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999; 131: 14.
- Mertz GJ, Critchlow CW, Benedetti J et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. *JAMA* 1984; 252: 1147.
- Johnston C, Magaret A, Selke S et al. Herpes simplex virus viremia during primary genital infection. *J Infect Dis* 2008; 198: 31.
- Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet* 2007; 370: 2127.
- Gupta R, Wald A, Krantz E et al. Valacyclovir and acyclovir for suppression of shedding of herpes simplex virus in the genital tract. *J Infect Dis* 2004; 190: 1374.
- Fife KH, Almekinder J, Ofner S. A comparison of one year of episodic or suppressive treatment of recurrent genital herpes with valacyclovir. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 297.
- Mills J, Mindel A. Genital herpes simplex infections: some therapeutic dilemmas. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 232.
- Lebrun-Vignes B, Bouzamondo A, Dupuy A et al. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 238.
- Fife KH, Crumacker CS, Mertz GJ et al. Recurrence and resistance patterns of herpes simplex virus following cessation of > or = 6 years of chronic suppression with acyclovir. *Acyclovir Study Group. J Infect Dis* 1994; 169: 1338.
- Reitano M, Tyring S, Lang W et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. *International Valaciclovir HSV Study Group. J Infect Dis* 1998; 178: 603.
- Wald A, Selke S, Warren T et al. Comparative efficacy of famciclovir and valacyclovir for suppression of recurrent genital herpes and viral shedding. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 529.
- Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1137.
- Corey L, Fife KH, Benedetti JK et al. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. *Ann Intern Med* 1983; 98: 914.
- Corey L, Benedetti J, Critchlow C et al. Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with acyclovir: results of

- topical, intravenous and oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (Suppl. B): 79.
28. Perry CM, Wagstaff AJ. Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1995; 50: 396.
29. Perry CM, Faulds D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1996; 52: 754.
30. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med* 1983; 308: 916.
31. Loveless M, Sacks SL, Harris JRW. Famciclovir in the management of first episode genital herpes. *Infect Dis Clin Pract* 1997; 6: S12.
32. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T et al. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 481.
33. Wald A, Benedetti J, Davis G et al. A randomized, double-blind, comparative trial comparing high- and standard-dose oral acyclovir for first-episode genital herpes infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 174.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: katyankitina@mail.ru