

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ**

Москва - 2015

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю "Дерматовенерология", раздел «Генитальный герпес»:

1. Рахматулина Маргарита Рафиковна – заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.
2. Перламутров Юрий Николаевич – заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
3. Чернова Надежда Ивановна – доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.
4. Соколовский Евгений Владиславович - заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:
поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:
доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10

A60

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Генитальный герпес - хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем, которое вызывается вирусом простого герпеса II и/или I типа.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возбудитель генитального герпеса - вирус простого герпеса (ВПГ) II и/или I типа.

Генитальный герпес - наиболее распространенное эрозивно-язвенное заболевание гениталий. Сероэпидемиологические исследования указывают на повсеместное распространение генитальной герпетической инфекции. Ежегодно генитальным герпесом заболевают около 500 000 человек. У большинства из них инфекция остается недиагностированной вследствие частых субклинических и атипичных форм заболевания. Генитальный герпес вызывается ВПГ как I, так и II типа, при этом частота выявления ВПГ II типа выше.

В эпидемиологии генитального герпеса важное значение имеет бессимптомное вирусовыделение: до 70% случаев передачи генитального ВПГ происходит при бессимптомном течении инфекционного процесса у больного.

Частота инфицирования вновь приобретенным ВПГ II типа составляет 5,1 случаев на 100 человек в год. В Российской Федерации показатель заболеваемости генитальным герпесом в 2014 году составил 14,2 случаев на 100000 населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет – 0,1 случаев на 100000 населения, у лиц в возрасте 15-17 лет - 8,5 случаев на 100000 населения, у лиц в возрасте старше 18 лет - 17,2 случаев на 100000 населения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

A60.0 Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта

A60.1 Герпетическая инфекция перианальных кожных покровов и прямой кишки

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

У взрослых лиц:

- половой контакт (инфицирование происходит при любых формах половых контактов с больным герпетической инфекцией как при наличии клинической симптоматики герпетической инфекции у партнера, являющегося источником заболевания, так и при ее отсутствии, но в период выделения вируса);

– аутоинокуляция.

У детей:

– трансплацентарный (редко);

– перинатальный;

– половой контакт;

– контактно-бытовой (при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми);

– аутоинокуляция.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В клинической практике различают:

– первый клинический эпизод генитального герпеса;

– рецидивирующий генитальный герпес.

Субъективные симптомы

– болезненные высыпания в области половых органов и/или в перианальной области;

– зуд, боль, парестезии в области поражения;

– болезненность во время половых контактов (диспареуния);

– при локализации высыпаний в области уретры - зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);

– при вагинальной локализации высыпаний - слизисто-гнойные вагинальные выделения;

– общие симптомы интоксикации (повышение температуры тела, головная боль, тошнота, недомогание, миалгия, нарушения сна), возникающие чаще при первом эпизоде заболевания, чем при его рецидиве.

Тяжесть и продолжительность клинических проявлений при рецидивах генитального герпеса менее выражены, чем при первом эпизоде заболевания.

Рецидивы при инфицировании ВПГ II типа возникают раньше и чаще, чем при инфицировании ВПГ I типа.

Объективные симптомы

Манифестная (типичная) форма генитального герпеса:

– гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых оболочек в области поражения: у мужчин – в области полового члена, мошонки, лобка, промежности, перианальной области; у женщин - в области вульвы, клитора, влагалища, шейки матки, лобка, промежности, перианальной области;

– единичные или множественные везикулезные элементы полициклической фестончатой формы с прозрачным содержимым, нередко билатеральные, на гиперемизированном основании, локализующиеся в области поражения;

– после вскрытия везикулезных элементов образуются поверхностные, покрытые сероватым налетом эрозии размером 2-4 мм соответственно числу бывших пузырьков или сплошная эрозия с гладким дном и неподрытыми краями, окруженными ярко-красным ободком. При

присоединении вторичной инфекции отмечается появление гнойного экссудата;

- увеличение и болезненность паховых лимфатических узлов.

Атипичные формы генитального герпеса:

- гиперемия и отечность области поражения при отсутствии патологических высыпаний;
- рецидивирующие трещины слизистой оболочки наружных половых органов, которые самостоятельно эпителизируются в течение 4 - 5 дней;
- единичные или множественные везикулезные элементы с геморрагическим содержимым (геморрагическая форма);
- очаг поражения в виде зудящего пятна или папулы при отсутствии везикулезных элементов (абортивная форма);
- кратковременное появление на слизистой оболочке наружных половых органов поверхностных трещинок, сопровождающихся незначительным зудом.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений.

Лабораторные методы исследования используются для уточнения этиологии заболевания, при атипичных формах заболевания, а также с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

Содержимое везикул, смывы с тканей и органов, мазки-отпечатки, соскобы, биологические жидкости и секреты организма (слизь, моча, секрет предстательной железы) исследуются молекулярно-биологическими методами с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации.

С целью выявления циркулирующих в сыворотке крови или других биологических жидкостях и секретах организма больного специфических противогерпетических антител (IgM, IgG,) может использоваться метод иммуноферментного анализа (ИФА).

При частоте рецидивов более 6 раз в год показано обследование для исключения ВИЧ-инфекции.

Консультации других специалистов рекомендованы по показаниям в следующих случаях:

- акушера-гинеколога - при ведении беременных, больных генитальным герпесом;
- неонатолога и педиатра - при ведении новорожденных, больных герпетической инфекцией;
- иммунолога - при наличии иммунодефицитных состояний и рецидивировании заболевания.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, сопровождающимися эрозивно-язвенными высыпаниями на половых органах (сифилисом, мягким шанкром, паховой гранулемой, трихомонадным баланопоститом, плазмноклеточным баланитом Зуна, болезнью Крона, болезнью Бехчета), а также некоторыми дерматозами (чесоткой, фиксированной эритемой, эритроплазией Кейра, контактным дерматитом, стрептококковым импетиго, шанкриформной пиодермией).

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению эпизодического лечения генитального герпеса является наличие клинических проявлений заболевания.

Показаниями к назначению супрессивной терапии являются: тяжелое, с частыми рецидивами (более 6 раз в год) и осложнениями течение заболевания; тяжелые продромальные симптомы; выраженная иммуносупрессия; нарушение психоэмоционального состояния в связи с возможностью передачи ВПГ.

Наличие циркулирующих в сыворотке крови или других биологических жидкостях и секретах организма больного специфических противогерпетических антител не является показанием для назначения терапии.

Цели лечения

- купирование клинических симптомов генитального герпеса;
- уменьшение частоты рецидивов заболевания и улучшение качества жизни пациентов;
- предупреждение развития осложнений;
- снижение риска инфицирования полового партнера или новорожденного.

Общие замечания по терапии

Основным направлением в лечении является применение высокоспецифичных противовирусных препаратов – ациклических нуклеозидов, которые блокируют репликацию ВПГ.

Ни один из препаратов не имеет преимуществ в эффективности воздействия на течение заболевания (А) [1-3].

Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания. Применение ациклических нуклеозидов сокращает длительность эпизода и уменьшает выраженность симптомов. Однако лечение не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту и тяжесть развития рецидивов в последующем.

Показания к госпитализации

Диссеминированная герпетическая инфекция у новорожденных.

Схемы лечения

Лечение первичного клинического эпизода генитального герпеса:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 7-10 дней (А) [1, 4]
или
- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7-10 дней (В) [1,4-5]
или
- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7-10 дней (А) [2, 5]
или
- фамцикловир 250 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7-10 дней (А) [3, 8].

Лечение рецидива генитального герпеса:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5 дней (А) [1,5]
или
- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 5 дней (В) [5]
или
- ацикловир 800 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2 дней (В) [7]
или
- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (А) [7-11]
или
- валацикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня (В) [2]
или
- фамцикловир 125 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (А) [3, 12, 13]
или
- фамцикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня (В) [12].

Супрессивная терапия:

- валацикловир 500 мг 1 раз в сутки перорально (А) [16]
или
- фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки перорально (А) [15]
или
- ацикловир 400 мг 2 раза в сутки перорально (В) [16, 17]

Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально. При достижении стойкого улучшения супрессивная терапия может быть прекращена. Эффективность супрессивной терапии оценивают как минимум по двум рецидивам. В случае ухудшения течения заболевания в дальнейшем может быть принято решение о продолжении супрессивной терапии.

Профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового полового партнера

- валацикловир 500 мг перорально 1 раз в сутки в течение 12 месяцев при регулярных половых контактах (А) [18].

Особые ситуации

Лечение беременных

Беременным с высокой частотой рецидивов (более 6 раз в год) и тем, у кого в I или во II триместре возник первичный клинический эпизод, рекомендован прием ацикловира в последние 4 недели беременности. Такая тактика снижает риск возникновения рецидива заболевания [19-24].

Кесарево сечение в качестве профилактики неонатального герпеса необходимо планировать всем беременным, у которых первичный эпизод возник после 34-й недели беременности, т.к. в этом случае существует значительный риск вирусывыделения во время родов. Если родоразрешение через естественные родовые пути неизбежно, необходимо проводить лечение у матери и ребенка.

- ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально в течение 5-10 дней (А) [25] или
- ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально в течение 5-10 дней (А) [25].

Лечение герпеса в периоде новорожденности

- ацикловир 20 мг на кг массы тела внутривенно 3 раза в сутки в течение 10-21 дней (А) [26].

Требования к результатам лечения

- ускорение разрешения клинических проявлений;
- уменьшение частоты рецидивов генитального герпеса.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Рекомендуется назначение других препаратов или методик (курсовых) лечения.

При рецидивирующем течении заболевания рекомендовано применение интерферона системного действия - интерферона гамма 500000 МЕ 1 раз в сутки подкожно через день, на курс 5 инъекций (В) [28-30].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, et al. Efficacy of oral aciclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* 1982;ii:571-3
2. Spruance SL, Tyring TK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K and the Valaciclovir study group. A large-scale, placebo controlled, dose ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. *Arch Intern Med* 1996;156:1729-35.
3. Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD, for the Canadian Famciclovir Study. Patient-initiated, twice daily, oral famciclovir for early recurrent genital herpes: a randomized, double-blind multicenter trial. *JAMA* 1996;276:44-9
4. Corey L, Benedetti J, Critchlow C, et al. Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with aciclovir: results of topical, intravenous and oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 1983;12(suppl B):79-88.
5. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, DeGregorio B, Roth R. Valaciclovir versus aciclovir 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;24:481-6.
6. Mertz GJ. Management of genital herpes. *Adv Exp Med Biol.* 1996;394:1-10. Review.
7. Wald A, Carrell D, Remington M, et al. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis* 2002 34(7):944-8
8. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F, Gross G, Gao J, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2006;42:8-13
9. Abudalu M, Tyring S, Koltun W, Bodsworth N, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valaciclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis* 2008;47:651-8
10. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valaciclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34:958-62.
11. Strand A, Patel R, Wulf HC, Coates KM and The International Valaciclovir Study Group. Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir. *Sex Transm Infect* 2002;78:435-9
12. Bodsworth N, Bloch M, McNulty A, 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study, *Sexual Health* 2008 5(3)219-225
13. Рахматулина М.Р. Эпизодическая терапия рецидивирующей герпетической инфекции: результаты проспективного постмаркетингового исследования. *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2009. - №5. – С. 120-124.
14. Lebrun-Vignes B et al. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:238-46
15. Geretti AM. Genital herpes. *Sex Transm Infect* 2006;82 Suppl 4:iv31-4.
16. Mertz GJ, Jones CC, Mills J et al. Long-term aciclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial. *JAMA* 1988;260:201-6
17. Mindel A, Faherty A, Carney O, Patou G, Freris M, Williams P. Dosage and safety of long-term suppressive aciclovir therapy for recurrent genital herpes. *Lancet* 1988;331:926-8
18. Corey L, Wald A, Patel R et al. Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:11-20
19. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2003;102(6):1396–1403.

20. Watts DH, Brown ZA, Money D, et al. A doubleblind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of Herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):836–843
21. Scott LL, Hollier LM, McIntire D, Sanchez PJ, Jackson GL, Wendel GD Jr. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10(2):71–77
22. Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, et al. A randomised placebo-controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(3):275–280
23. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD Jr. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol.* 1996;87(1):69–73
24. Braig S, Luton D, Sibony O, et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(1):55–58
25. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1
26. A. M. Kesson, “Management of neonatal herpes simplex virus infection,” *Paediatric Drugs*, vol. 3, no. 2, pp. 81–90, 2001. View at Scopus
27. Cantin E, Tanamachi B., Openshaw H. Role for gamma interferon in control of herpes simplex virus type 1 reactivation. *J. Virol.* 1999; 73: 3418-3423
28. Sainz B. Jr., Halford W.P. (2002) Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. *J. Virol.*, 76(22): 11541–11550.
29. Рахматулина М.Р. Интерферон-гамма в терапии генитального герпеса // *Инфекционные болезни.* - 2007. - № 3. - С. 76-79.
30. Sundmacher R., Mattes A., Neumann-Haefelin D. et al. (1987) The potency of interferon-alpha 2 and interferon-gamma in a combination therapy of dendritic keratitis. A controlled clinical study. *Curr. Eye Res.*, 6(1): 273–276.