

Использование презерватива сокращает передачу вируса простого герпеса 2 типа от мужчины женщине

Анна Волд, врач, магистр в области общественного здравоохранения
 Андрия Дж. М. Лангенберг, врач
 Кетерин Линкс, магистр наук
 Аллен Е. Изу, магистр наук
 Рода Эшли, доктор наук
 Терри Ворен, средний медицинский работник
 Стивен Тайринг, врач, доктор наук
 Джон М. Дуглас младший, врач
 Лоренс Кори, врач

Согласно последним оценкам, 22% жителей США старше 12 лет инфицированы вирусом простого герпеса 2 типа (HSV-2). Кроме редких случаев передачи в перинатальном периоде, вирус простого герпеса 2 типа передается через инфицированную секрецию во время половых контактов. Вирус может передаваться как через слизистую оболочку, так и через поверхность кожи. Так, был поднят вопрос по поводу способности презерватива сократить передачу вируса половым путем.

Последние исследования, касающиеся получения вакцины для предотвращения заражения вирусом простого герпеса 2 типа, подтвердили невозможность защиты от вируса людей, получивших вакцину, относящихся к сексуально активным парам, в которых один из партнеров заражен вирусом простого герпеса 2 типа, а второй – нет⁴. Мы использовали демографические данные и поведенческую информацию, полученную в результате исследований факторов риска, способных привести к заражению вирусом простого герпеса 2 типа 528 человек, принимавших вакцину или плацебо и являвшихся моногамными партнерами людей, у которых наблюдался рекуррентный симптоматический генитальный вирус простого герпеса 2 типа. В результате долгосрочного исследования дискордантных пар, в которых один из партнеров заражен вирусом простого герпеса 2 типа, исследование позволило изучить эффективность способов предотвращения заражения.

Предыстория. Вирус простого герпеса 2 типа (HSV-2) является одной из самых распространенных инфекций, передающихся половым путем в Соединенных Штатах Америки. Ранее не проводились исследования, касающиеся способности презервативов сократить передачу вируса простого герпеса 2 типа.

Цель. Оценить факторы риска передачи вируса простого герпеса 2 типа и способность предотвращения передачи вируса при использовании презерватива.

Дизайн. Анализ данных, полученных в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом испытании, проводившемся с 13 декабря 1993 г. по 28 июня 1996 г., незараженных пациентов, наблюдаемых в течение 18 месяцев.

Учреждения. Восемнадцать клинических баз проведения испытания в Соединенных Штатах.

Участники. Всего 528 моногамных дискордантных пар, в которых один из партнеров заражен вирусом простого герпеса 2 типа, включая уязвимых пациентов, в число которых входят 261 мужчина и 267 женщин.

Основные критерии эффективности. Передача вируса простого герпеса 2 типа уязвимым партнерам, по сравнению с теми, кто не заразился вирусом, принимая во внимание демографические характеристики, сексуальную активность и использование презервативов.

Результаты. Двадцать шесть женщин (9.7%) и пять мужчин (1.9%), 8,9% и 1,5% соответственно заразились вирусом простого герпеса 2 типа в случае 10000 половых актов (эпизодов половых контактов) ($P < .001$). При комплексном анализе, в более молодом возрасте заражение наступает чаще (скорректированное отношение рисков [HR] за 5 лет скорректированное отношение рисков составило 1.14 – 4.82), при повышенной сексуальной активности (скорректированное отношение рисков составило 1.10, а при доверительном интервале, составляющем 95%, скорректированное отношение рисков составило 1.01-1.19), при которой наблюдался повышенный риск заболевания вирусом простого герпеса 2 типа. Использование презерватива при более чем 25% половых актов обеспечивало защиту от вируса простого герпеса 2 типа у женщин (скорректированное отношение рисков составило 0.085, а при доверительном интервале, составляющем 95%, скорректированное отношение рисков составило 0.01-0.67), но не у мужчин (скорректированное отношение рисков составило 2.02, а при доверительном интервале, составляющем 95%, скорректированное отношение рисков составило 0.32-12.50). Риск передачи вируса простого герпеса 2 типа снизился с 8.5 на 100 человек в первоначальный 150 дневный интервал до 0.9 на 100 человек в последний 150 дневный интервал ($P=.002$), одновременно со снижением сексуальной активности и отказом от половых контактов тогда, когда у партнера-носителя наблюдалось поражение гениталий.

Выводы. Использование презервативов обеспечивает защиту от инфицирования вирусом простого герпеса у женщин. Изменения сексуального поведения, согласуемые с рекомендациями об отказе от секса тогда, когда у партнера наблюдалось поражение гениталий, привело к сокращению заражения вирусом простого герпеса со временем. Эти данные свидетельствуют о том, что выявление дискордантных пар может сократить передачу вируса простого герпеса 2 типа, особенно у гетеросексуальных пар, в которых инфекцией вируса простого герпеса заражен мужчина.

Сведения о принадлежности авторов и раскрытие финансовой информации представлено в конце данной статьи.

Автор, которому следует направлять корреспонденцию: Анна Волд, врач, магистр в области общественного здравоохранения, Университет Вашингтона, клиника по борьбе с вирусами, 1001, Бродвей, офис 320, Сиэтл, Вашингтон, 98122, электронный адрес: annawald@u.washington.edu.

МЕТОДЫ.

Исследуемая группа.

Предметом данного исследования являются участники одного из двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых испытаний, субъединичной вакцины против вируса простого герпеса (содержащую гликопротеины D и В вируса простого герпеса второго типа) для защиты от вируса³. Кратко, участники исследования приняли в нем участие получив приглашения, разосланные 18 клиническими центрами. В среднем, каждый центр пригласил 19 человек, а 2 центра пригласили 41% участников. Экспертный совет выдал разрешение каждому из центров, а все участники дали письменное информированное согласие.

Здоровые участники, у которых отсутствует вирус простого герпеса и ВИЧ были отобраны для участия в эксперименте, при условии, что они минимум в течение 6 месяцев состоят в моногамных отношениях с носителем рекуррентного генитального герпеса. При скрининговом визите было проведено первоначальное серологическое исследование. Производился одноразовый осмотр участников-носителей вируса, при этом была задокументирована история генитального герпеса и серологический статус. Предрасположенные к заражению партнеры 11 раз наносили запланированные визиты в течение исследования, длящегося 18 месяцев. Регистрация участников исследования и первая вакцинация проводилась в течение месяца, во время первого скринингового визита. Процедуры, проводившиеся во время визита, включали иммунизацию (производимую на 0, 1 и 6 месяце), а также оценку безопасности и эффективности вакцины. Во время каждого визита производился забор образцов сыворотки крови для определения наличия антител вируса простого герпеса. Критерии отбора требовали, чтобы 25% уязвимых партнеров

были женщинами, имеющими отрицательную реакцию на вирус простого герпеса 1 и 2 типов, поскольку в результате предыдущих исследований было обнаружено, что риск заражения вирусом простого герпеса 2 типа был очень высоким. В начале исследования были собраны стандартные демографические данные и анамнез половой жизни. В течение всего исследования уязвимые партнеры вели журнал ежедневного учета половых контактов с партнером-носителем вируса и другими партнерами, который использовался для того, чтобы проанализировать сексуальную активность в период между визитами. Собранная информация включала сведения о том, сколько раз субъект вступал в половой контакт (определенный, как вагинальный или ректальный), использовались ли презервативы, количество сексуальных контактов в тот момент, когда у партнера-носителя наблюдалось поражение половых органов, использование ацикловира партнером-носителем и количество новых партнеров. Дневники проверялись во время каждого визита, а информация суммировалась и заносилась в регистрационную карту пациента. Во время каждого визита, лечащие врачи советовали участникам воздерживаться от половых контактов в том случае, если у партнера наблюдался генитальный герпес, а также пользоваться презервативами. Однако, использование презерватива мужчиной-носителем вируса или женщиной уязвимым партнером, не требовалось для участия в исследовании. Для лечения рецидивов у партнера-носителя вируса проводилась эпизодическая антивирусная терапия. Ежедневная антивирусная терапия, проводимая для партнера-носителя вируса, исключалась в ходе исследования и только 18 (3,4%) участников заявили о том, что она применяется в отношении их партнера во время исследования. Эти сведения были использованы для проведения анализа.

В клинике производилось наблюдение за уязвимыми партнерами, и фиксировались все их жалобы. При подозрении на генитальный герпес, были получены вирусные культуры и проведен серологический анализ во время визита и спустя шесть недель.

Обнаружение генитального герпеса служило конечной точкой исследования.

Лабораторные методы.

Вестерн-блоттинг применялся для обнаружения вируса простого герпеса на начальной стадии, при получении результатов сероконверсии.

Образцы сыворотки крови, полученные у участников, имеющих отрицательную реакцию на вирус простого герпеса, были обработаны посредством гранул сефарозы 4 В (Сигма, Сент-Луис, Миссури), содержащих гликопротеиды В₂ и D₂ для того, чтобы удалить антитела белковой вакцины, как было описано ранее^{4,9}. Все серологические тесты были выполнены в Университете Вашингтона, в Сиэтле. В местных лабораториях было произведено культивирование вируса с определением типа, посредством стандартной методики^{10,11}.

Статистические методы.

Время заражения вирусом простого герпеса 2 типа определялось, как дата получения первой позитивной культуры или дата проведения сероконверсии посредством вестерн-блоттинга, рассчитанная как средняя точка между датой последних отрицательных реакций и первых позитивных результатов вестерн-блоттинга. При проведении данного исследования, мы оценили все случаи заражения вирусом простого герпеса 2 типа, начиная с проведения скрининга и до окончания исследования, независимо от того, была ли проведена иммунизация. Так, например, для 16 человек, зараженных вирусом простого герпеса, не была исследована эффективность вакцины, при этом у 9 из них вирус был обнаружен в самом начале исследования, а у 7 – в процессе эксперимента, среди них 3 человека в начале эксперимента заявили, что не

являются моногамными партнерами. Для проведения анализов, мы разделили время наблюдения на 4 интервала по 150 дней: с 0 по 150 день, с 151 по 300 день, с 301 по 450 день и с 451 дня до конца исследования. Наблюдение за последним участником длилось до 641 дня, хотя 98% участников были обследованы до 604 дня, при этом, временные интервалы длились равное количество времени. Указанная частота половых контактов использовалась для расчета возможного риска заражения в течение интервала, длящегося 150 дней, когда пациент принимал участие в исследовании. Поскольку активный контакт с генитальными язвами, предположительно, был фактором возможной передачи вируса, мы классифицировали каждый временной интервал в исследовании относительно того, наблюдалась ли сексуальная активность во время поражения гениталий. Использование презервативов во время каждого временного интервала наблюдалось более чем в 25% случаев. Данная цифра была получена в результате опроса. Использование партнером-носителем ацикловира, по сообщению уязвимого партнера, отмечалось как да или нет в каждом из временных интервалов. В результате предварительных анализов⁴ было доказано, что прием вакцины или плацебо не влиял на искомую переменную ($P=0.53$), его результаты не учитывались. График Каплана-Майера и критерий Кокса использовался для исследования влияния базовых переменных на время, в течение которого происходило заражение вирусом простого герпеса 2 типа. Участники, которые не заразились вирусом простого герпеса 2 типа и продолжали состоять в моногамных половых отношениях с партнером-носителем, проверялись в день их визита в медицинский центр. Уязвимые пациенты, которые поменяли или добавили партнеров или прервали

отношения, проверялись после разрыва моногамных отношений, даже если у нового партнера наблюдался генитальный герпес. Это происходило потому, что новый партнер не появлялся в клинике для прохождения серологического исследования. Модель пропорциональных рисков использовалась с двумя целями: для подтверждения исходных данных и независимых переменных, связанных со временем, которые менялись в течение каждого 150-дневного интервала с появлением новых случаев заражения. Модели были разделены по половому признаку, поскольку предположение о возможных рисках не подтверждалось данной переменной. Пуассоновская регрессия для сгруппированных данных о выживаемости была использована для анализа тенденции к снижению заражения со временем. Доверительные интервалы (CIS) соответствуют 95%, а величина P зависит от критерия отношения правдоподобия (LR). Статистический анализ проводился при помощи компьютера, при использовании программного обеспечения для статистики S-PLUS (Версия 4.5, корпорация МатСофт, Сизтл, Вашингтон). Все сообщаемые величины P являются двойными.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Пятьсот двадцать восемь моногамных пар приняли участие в исследовании. Общее количество пациентов, уязвимых к вирусу простого герпеса 2 типа, состоит из 261 мужчины и 267 женщин. Средний возраст уязвимых к вирусу пациентов составляет 36 лет, большинство из них белые (92%), также большинство из них состоит в моногамных отношениях (98%). Сорок один процент уязвимых участников имеют отрицательную реакцию на вирус простого герпеса 2 типа, а 59% имеют антитела к вирусу простого герпеса 1 типа. По условиям исследования, пары должны были состоять в моногамных отношениях в течение 6 месяцев

до его начала, при этом большинство пациентов пребывали в длительных отношениях, которые в среднем длились 18 месяцев. На исходном уровне пары сообщали, что в среднем, за месяц до начала исследования у них наблюдалось 2 сексуальных контакта в неделю. Когда их попросили сообщить, сколько раз они пользовались презервативами, половина сообщила, что пользовалась презервативами в 10% случаев либо меньше.

Среди партнеров-носителей вируса, у 392 (62%) наблюдался только вирус простого герпеса 2 типа, а у 199 (38%), наблюдались оба вируса простого герпеса, первого и второго типа. В 3 случаях наблюдался рецидив вируса простого герпеса 2 типа (допустимый диапазон 0-26) в течение года до начала исследований. 100 (19%) участников закончили отношения с партнером-носителем вируса или начали отношения с другим партнером до последнего визита. Из всех пар 428 (81%) остались моногамными, 90% участвовали в исследовании в течение 12 месяцев, а 85% - в течение 18 месяцев.

Заражение вирусом простого герпеса 2 типа

Тридцать один человек (5.9%), заразился вирусом простого герпеса за период наблюдения. Как было указано ранее^{6,12}, число заражений среди женщин было большим, чем среди мужчин. Так, среди заразившихся пациентов 26 были женщинами (9.7%) и только 5 – мужчинами (1.9%) ($P<0.01$) (Таблица 1). Уязвимые партнеры, как мужчины, так и женщины, заявили об одинаковой сексуальной активности во время исследований, соответствующей двум половым актам в неделю. Что касается зависимости от сексуальных контактов, среди женщин количество заразившихся вирусом было почти в 6 раз выше, чем среди мужчин: 8.9% против 1.5% за 10000 половых актов (Таблица 1).

	Количество заразившихся/Общее количество (%)	Уровень заболеваемости вирусом простого герпеса 2 типа	
		100 человек/год	10000 половых актов
Женщины	26/267 (9.74)	8.6	8.9
Мужчины	5/261 (1.92)	1.5	1.5
Всего	31/528 (5.87)		

*HSV-2 обозначает вирус простого герпеса 2 типа.

Сравнительные характеристики	Отношение рисков (доверительный интервал – 95%)	
	Одномерная модель	Скорректировано
Женщины по сравнению с мужчинами	5.51 (2.12-14.4)	...
Для людей, моложе на 5 лет риск возрастает	1.48 (1.17-1.88)	1.57 (1.22-2.04)
Черные по сравнению с белыми	2.68 (1.03-6.99)	...
Уязвимые пациенты, не зараженные вирусом простого герпеса 1 типа по сравнению с пациентами, зараженными вирусом простого герпеса 1 типа	1.52 (0.75-3.08)	...
Партнеры, зараженные одновременно вирусом простого герпеса 1 и 2 типа по сравнению с партнерами, зараженными только вирусом простого герпеса 2 типа	2.38 (1.17-4.86)	2.34 (1.14-4.82)
Рецидив вируса простого герпеса у партнера $\geq 4 \leq 3$ раза в течение года до начала исследования	1.83 (0.90-3.73)	...
Основные данные об использовании презервативов $>50\%$ по сравнению с $\leq 50\%$ при половых актах	0.18 (0.02-1.32)	0.08 (0.01-0.60)
Риск заражения в результате дополнительного полового акта в неделю в течение месяца до начала исследований	1.12 (1.03-1.21)	1.10 (1.01-1.19)

*HSV-1 обозначает вирус простого герпеса 1 типа, HSV-2 обозначает вирус простого герпеса 2 типа, HR обозначает отношение рисков, CI обозначает доверительный интервал. Скорректированные оценки относятся к модели с разбивкой по половому признаку, возрасту, серологическому статусу партнера и количеству половых актов в неделю. Многоточие означает параметры, которые не были включены в модель.

Основные факторы заражения вирусом простого герпеса 2 типа

Факторы заражения вирусом простого герпеса 2 типа были проверены при помощи одномерной и многомерной модели. При одномерном анализе основных характеристик, риск заражения у женщин был большим, чем у мужчин, с отношением рисков, составляющим 5.51 (при доверительном интервале, составляющим 95%, 2.12-14.4) (Таблица 2). Молодой возраст был связан с более высоким риском заражения (отношение рисков составило 1.48, а при доверительном интервале 95%, отношение рисков составило 1.17-1.88 для людей, моложе на 5 лет). Для представителей не белой расы наблюдался более высокий риск заражения вирусом простого герпеса 2 типа (отношение рисков составило 2.68, а при доверительном интервале 95%, отношение рисков составило 1.03-6.99). Партнеры-носители обоих вирусов простого герпеса, 1 и 2 типа, чаще передавали вирус простого герпеса 2 типа, чем носители одного вируса герпеса 2

типа (отношение рисков составило 2.38, а при доверительном интервале 95%, отношение рисков составило 1.17-4.86). Сообщение о более частых половых актах в течение месяца, предшествующего исследованию, означало больший риск заражения вирусом простого герпеса 2 типа (отношение рисков составило 1.12, а при доверительном интервале 95%, отношение рисков составило 1.03-1.21) во время дополнительного полового акта. Частое обострение генитального герпеса у партнера-носителя при редком использовании презервативов обозначало большую вероятность заражения уязвимого партнера, хотя данные ассоциации не имеют статистической значимости. При мультивариантном анализе, при разделении по половому признаку статистически значимыми факторами заражения были серологический статус, возраст и частота половых актов партнера-носителя. Кроме того, чем чаще использовался презерватив, тем ниже была вероятность заражения вирусом простого герпеса 2 типа (отношение рисков составило

0.08, а при доверительном интервале 95%, отношение рисков составило 0.01-0.60) у участников, которые пользовались презервативами более чем в 50% случаев.

Сексуальное поведение во время исследования.

Информация о частоте половых актов, в том числе при наличии очагов поражения, использовании презерватива и проведении антивирусной терапии для партнера-носителя поступала от уязвимого партнера во время каждого визита в течение исследования. Из 528 участников, была доступна информация о 502 участниках (95%). Отсутствовала информация о 9 участниках, которые заразились вирусом простого герпеса 2 типа в период между скринингом и последующими визитами, а также о 17 участниках, которые прекратили последующие визиты. Переменные величины, характеризующие сексуальную активность, изменились в ходе исследования. В период исследования сексуальная активность снизилась с 2.3 половых актов в течение первых

2001. Американская медицинская ассоциация. Все права защищены.

150 дней, до 2.0, 1.7 и 1.5 половых актов в течение последующих 150 дневных периодов. Также, количество участников, вступающих в половые отношения с партнером, у которого наблюдались поражения половых органов, снизилось с 20% до 13% во время периода исследования (P=001, тест Мак-

Ньюмара). Половые отношения при наличии поражения половых органов были редкими, такая информация поступала в период до заражения вирусом простого герпеса 2 типа 23% от общего количества зараженных.

Во время исследования пациенты редко пользовались презервативами. Только 61% пар

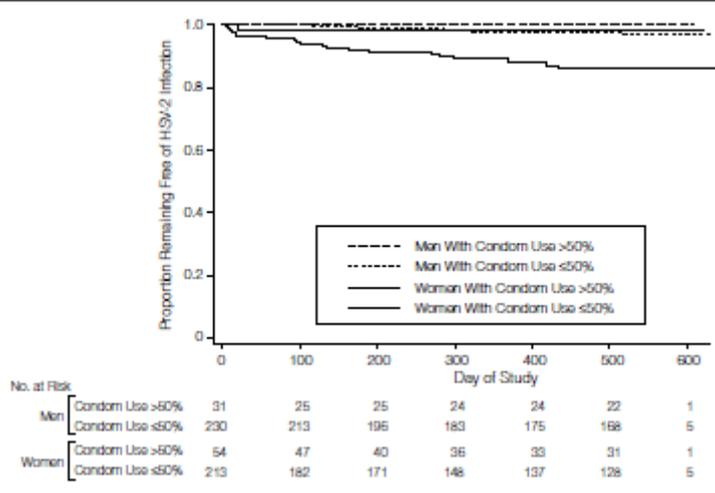
сообщили о том, что пользовались презервативами во время исследования, хотя во время каждого визита они получали рекомендации по поводу использования презервативов (Таблица 3).

Таблица 3. Использование презервативов участниками исследования**

Частота использования презервативов	Заражение вирусом простого герпеса 2 типа		
	Заразились (количество=22)	Не заразились (количество=480)	Всего
Никогда	10 (45.5)	188 (39.2)	198 (39.4)
Половые акты, %			
1-25	8 (36.4)	142 (29.6)	150 (29.9)
25-50	2 (9.1)	34 (7.1)	36 (7.2)
51-99	1 (4.6)	77 (16.0)	78 (15.5)
Всегда	1 (4.6)	39 (8.1)	40 (8.0)

*Величины выражены в числах (процентах). HSV-2 обозначает вирус простого герпеса 2 типа. Данные по поводу использования презерватива были получены у 22 из 31 человека, которые заразились вирусом простого герпеса во время исследования и у 480 из 497 человек, которые не заразились.

Рисунок. Заражение вирусом простого герпеса 2 типа (HSV-2)



Результаты разделены по половому признаку и основаны на данных об использовании презервативов, полученных в ходе исследования

Proportion remaining free of HSV-2 Infection	Процент участников, не заразившихся вирусом простого герпеса 2 типа
Men with condom use	Мужчины, пользующиеся презервативами
Women with condom use	Женщины, пользующиеся презервативами
No. at risk	Количество участников, попадающих в группу риска
Men	Мужчины
Women	Женщины
Condom use	Использование презерватива
Day of study	День исследования

Из 304 пар, которые сообщили об использовании презерватива, 13% пользовались презервативами во время каждого полового акта, 26% пользовались презервативами во время 51-99% половых актов, 12% пользовались презервативами во время 26-50% половых актов, а 49% пользовались презервативами во время 25% или менее половых актов. Среди 118 участников, которые пользовались презервативами во время более чем 50% половых актов, только 2 человека заразились вирусом простого герпеса 2 типа. Один человек заявил об использовании презерватива в 100% случаев во время исследования, другой человек заявил об использовании презерватива в 57% случаев, при этом он не пользовался презервативом в интервале, предшествующем заражению вирусом простого герпеса 2 типа. Из оставшихся 20 случаев заражения вирусом, при которых была доступна информация об использовании презерватива, 10 человек (46%) заявили о том, что не пользовались презервативами. В целом, количество случаев использования презервативов во время половых актов сократилось с 27% до 21% во время

исследования. Уязвимые к вирусу простого герпеса 2 типа женщины чаще заявляли об использовании презервативов их партнерами, чем мужчины, уязвимые к вирусу, при этом в среднем презервативы использовались в 30% половых актов с участием уязвимых женщин и в 20% половых актов с участием уязвимых мужчин.

Использование ацикловира партнером-носителем.

Сообщалось об эпизодическом использовании ацикловира в период рецидива заболевания длительностью около 10 дней или использовании с целью предотвращения заболевания в течение более длительного периода времени. Эпизодическое использование ацикловира хотя бы один раз во время исследования наблюдалось у 232 партнеров-носителей вируса (44%).

Хотя данные по поводу использования ацикловира партнером-носителем вируса во время обострения не собирались, сообщалось о 3% случаев применения ацикловира и сексуальной активности в тот период, когда наблюдалось поражение герпесом. Ацикловир использовался в два раза чаще в

течение временных интервалов, когда у участников происходили половые акты при наличии поражения герпесом по сравнению с временными интервалами, когда половых актов при наличии поражения герпесом не наблюдалось (38% по сравнению с 17%, $P < .001$). Речь идет об использовании ацикловира для эпизодического лечения обострений, предположительно, некоторые пациенты, занимающиеся лечением обострения, с меньшей вероятностью воздерживаются от секса во время поражения герпесом.

Сокращение заражения вирусом простого герпеса 2 типа при использовании презерватива.

В модели, разделенной по половому признаку, более частая сексуальная активность приводила к повышенному риску заражения вирусом простого герпеса 2 типа (отношение рисков составило 1.16, а при доверительном интервале 95%, отношение рисков составило 1.05-1.28) во время каждого дополнительного полового акта в неделю (Таблица 4).

Таблица 4. Риск заболевания вирусом простого герпеса 2 типа во время исследования*

Отношение рисков (при доверительном интервале, соответствующем 95%)		
Риск	Однофакторный анализ	Скорректированные данные
Риск заболевания при каждом дополнительном половом акте в неделю	1.16 (1.05-1.28)	1.16 (1.03-1.30)
Использование презервативов > 25% по сравнению с ≤ 25%	0.38 (0.11-1.30)	0.25 (0.07-0.88)
Сексуальные контакты при наличии поражений герпесом по сравнению с отсутствием сексуальных контактов при наличии поражения герпесом	2.01 (0.78 – 5.18)	...
Использование ацикловира партнером-носителем по сравнению со случаями, когда ацикловир не используется	0.64 (0.24 – 1.73)	...

*HSV-2 обозначает вирус простого герпеса 2 типа. HR обозначает отношение рисков. CI обозначает доверительный интервал. Скорректированные данные получены в результате составления модели, с разбивкой по половому признаку, с корректировкой возраста, использования презервативов и количества половых актов в неделю. Многоточия означают параметры, которые не были включены в модель.

2001. Американская медицинская ассоциация. Все права защищены.

При однофакторном анализе, во время секса в период поражения герпесом наблюдался повышенный риск заболевания вирусом простого герпеса 2 типа, но такой повышенный риск не влиял на статистику. Защита при использовании презерватива в более, чем 25% половых актов или эпизодическое использование ацикловира партнером-носителем также не влияло на статистику (отношение рисков составило 0,38, а при доверительном интервале, соответствующем 95%, отношение рисков составило 0.11-1.30; отношение рисков составило 0.64, а при доверительном интервале, соответствующем 95%, отношение рисков составило 0.24-1.73 соответственно). При мультивариантном анализе, повышенная сексуальная активность была связана с более высоким риском заболевания вирусом простого герпеса 2 типа (отношение рисков составило

1.16, а при доверительном интервале, соответствующем 95%, отношение рисков составило 1.03-1.30) при каждом дополнительном половом акте в неделю, при этом применение презервативов защищало от инфекции (отношение рисков составило 0.25, а при доверительном интервале, соответствующем 95%, отношение рисков составило 0.07-0.88), презервативы использовались более чем в 25% случаев. Однако когда произошло разделение по половому признаку, оказалось, что презервативы в большей степени защищают женщин (отношение рисков составило 0.085, а при доверительном интервале, соответствующем 95%, отношение рисков составило 0.011-0.067), а не мужчин (отношение рисков составило 2.02, а при доверительном интервале, соответствующем 95%, отношение рисков составило 0.32-

12.5). Эти данные были скорректированы с учетом возраста и частоты сексуальной активности, а серологический статус при вирусе простого герпеса 1 типа больше не являлся значимым показателем для данного подмножества пациентов. **Уменьшение риска заражения вирусом простого герпеса со временем** Поскольку сексуальное поведение менялось в ходе исследования, мы исследовали влияние этих изменений на уровень заражения вирусом простого герпеса 2 типа в различные временные интервалы. Уровень заражения вирусом простого герпеса 2 типа значительно сократился в период исследования в обоих случаях: тогда, когда уровень заражения определялся для каждого интервала, длящегося 150 дней, и когда он определялся исходя из количества половых актов (Таблица 5).

Таблица 5. Изменение риска заражения вирусом простого герпеса 2 типа во время исследования*

	Дней			
	0-150	150-300	300-450	450-641+
Количество случаев/количество пациентов, находящихся в группе риска	17/528	7/446	6/391	1/363
Уровень заражения/на 100 человек	8.5	4.1	3.9	0.9
Уровень заражения/ на 10000 половых актов	8.5	4.3	5.2	0.7

*HSV-2 обозначает вирус простого герпеса 2 типа. + Обозначает последний день визита. 98% участников закончили участие на 604 день.

Уровень заболеваемости составил 8.5 на 100 человек в течение первых 150 дней исследования, уменьшаясь до 4.1 и 3.9 в средние периоды и до 0.9 на 100 человек в течение последнего периода исследования (P=.002 для анализа). Наибольший риск заболевания, 26 случаев на 100 человек в год, наблюдался в течение месяца между скрининговым визитом и первоначальной иммунизацией, тогда 9 человек заболели вирусом простого герпеса 2 типа. Исследуя возможные причины снижения заражения вирусом простого герпеса 2 типа, мы проанализировали данные, используя пуассоновскую регрессию, которая учитывала те

же потенциальные факторы риска, а также переменные во времени, упорядоченные за 150-дневный интервал. В одномерной модели в течение каждого временного интервала происходило снижение заражения вирусом (отношение рисков составило 0,57, а при доверительном интервале, соответствующем 95%, отношение рисков составило 0.39 – 0.84; P = .002). Факторы риска были такими же, как и те факторы, которые были обнаружены при использовании модели пропорциональных рисков (данные не представлены). Однако, при мультивариантном анализе, при котором уточнялась сексуальная активность во время исследования, а также возраст и

пол, временные интервалы оказались не столь важными (отношение рисков составило 0.69, а при доверительном интервале, соответствующем 95%, отношение рисков составило 0.47 – 1.02; P = .049). Это означает, что наблюдаемое снижение риска заражения вирусом простого герпеса 2 типа во время исследования может объясняться изменением поведения во время исследования, а особенно снижением сексуальной активности. Данные изменения могут быть вызваны советами, полученными во время визита, призывающими использовать презервативы и воздерживаться от сексуальных контактов в тот период, когда у партнера,

2001. Американская медицинская ассоциация. Все права защищены.

зараженного вирусом простого герпеса 2 типа, наблюдается поражение гениталий.

КОММЕНТАРИИ

В результате нашего исследования были обнаружены новые данные о предотвращении передачи вируса простого герпеса 2 типа сексуальным партнерам. Исследовав моногамные пары, в которых один из партнеров страдает симптоматическим генитальным герпесом, а второй партнер является уязвимым к инфекции, мы доказали, что уровень передачи инфекции от мужчины к женщине составляет 8.9 случаев на 10000 половых актов. Примерно в таком же количестве происходит передача ВИЧ¹³⁻¹⁵ половым путем.

В результате нашего исследования было сделано открытие о том, что риск передачи вируса обусловлен сексуальным поведением. Риск заражения увеличивался при повышенной сексуальной активности, при этом всегда наблюдалась защита в случае использования презерватива, особенно для уязвимых женщин. В данном исследовании впервые идет речь о защите от передачи вируса простого герпеса второго типа посредством использования презерватива. Хотя рекомендации в отношении постоянного использования презервативов передавались Государственным центром санитарно-эпидемиологического надзора США в целях предотвращения инфекций, передающихся половым путем, при этом такие рекомендации касались болезней, передающихся половым путем в общем, а не конкретно вируса простого герпеса 2 типа¹⁶. Поскольку вирус простого герпеса может наблюдаться на большой площади половой области, становится непонятным защищает ли презерватив от передачи вируса простого герпеса 2 типа так же, как он защищает от других заболеваний, передающихся половым путем. Наши данные свидетельствуют о том, что использование презервативов существенно сокращает риск

передачи вируса простого герпеса 2 типа у женщин, но не у мужчин. Надежная защита женщин посредством презерватива согласуется с исследованиями, которые подтверждают, что кожа мужского полового члена является тем местом, на котором обычно находится вирус простого герпеса у гетеросексуальных мужчин. Поэтому, защита пениса презервативом может эффективно сократить передачу вируса с кожи полового члена. Отсутствие защиты при использовании презерватива мужчинами может быть обусловлено воздействием мужчины на участки женских гениталий, пораженных вирусом. Контакт с влажной зоной, местами, в которых чаще всего находится вирус у женщин, может послужить фактором низкой эффективности презервативов при передаче вируса от женщины мужчине. Также мужчины могут ограничиваться использованием презервативов тогда, когда существует высокий риск заражения, например, при наличии поражения половых органов у женщины, являющейся партнершей-носителем вируса. Такая практика может оказать негативное влияние при неиспользовании презерватива в других случаях.

Наши данные позволяют предотвратить многие случаи заражения вирусом простого герпеса второго типа при постоянном использовании презерватива дискордантными парами. В Соединенных Штатах Америки ориентировочно 500 000 человек в год заражаются вирусом простого герпеса 2 типа, из них 350 000 составляют женщины. Приняв к сведению риск заболеваемости, в том случае, если женщины будут пользоваться презервативами в 25% и менее случаях, предотвратить заражение можно будет для 315000 женщин. К сожалению, случаи использования презервативов среди населения довольно редко встречаются.¹⁹⁻²¹ Одним их неожиданных открытий, полученных в ходе

исследования, оказалось сокращение случаев заболеваемости вирусом простого герпеса 2 типа в течение исследования. Данное сокращение случаев заболеваемости может частично объясняться изменением сексуального поведения участников исследования и может быть связано с постоянными консультациями, предоставляемыми в ходе исследования. Использование презервативов и снижение сексуальной активности было связано с уменьшением случаев заражения вирусом простого герпеса 2 типа. Снижение сексуальной активности при наличии поражения гениталий также может быть причиной сокращения случаев передачи вируса простого герпеса 2 типа в ходе исследования, хотя данные открытия были неоднозначными. В данное время исследуется роль подавляющей антивирусной терапии при сокращении риска передачи половым путем. Также, изменение сексуальной активности в ходе исследования могло повлиять на изменение частоты заражения, хотя возможно и биологическое объяснение снижения риска заболеваемости. Также могут наблюдаться генетические различия, влияющие на заражение вирусом простого герпеса. Недавно были обнаружены рецепторы²²⁻²⁴, отвечающие за передачу вируса простого герпеса, а вот гены, предрасполагающие к высокому или низкому уровню заболеваемости, обнаружены не были. Также повторяющиеся воздействия вируса простого герпеса 2 типа на слизистую оболочку могут привести к "иммунизации" пациента и частичной защите от инфекции. Данная форма приобретения защиты была описана у лиц, незараженных ВИЧ, устойчивых к неоднократному воздействию ВИЧ со стороны инфицированных партнеров.²⁵⁻²⁷ Недавно у лиц, имеющих отрицательную реакцию на вирус простого герпеса были обнаружены Т-лимфоциты, защищающие от

2001. Американская медицинская ассоциация. Все права защищены.

вируса (L.C., неопубликованные данные, декабрь 2000 г.). В итоге, инфицирующая способность партнера-носителя уменьшается со временем, при этом бессимптомное выделение вируса из области гениталий и передача вируса простого герпеса снижается.^{3,28}

Наша испытуемая группа отличается от большинства дискордантных пар, в которых один из партнеров заражен вирусом простого герпеса. Во-первых, в ходе данного клинического исследования оба партнера знают, что у одного из них обнаружен вирус простого герпеса, а второй находится в группе риска. Данная осведомленность о нахождении в группе риска и меры по предотвращению передачи, а также прием вакцины, вероятно, обеспечивают меньшую опасность заражения.

Во-вторых, основанием для участия в исследовании является условие, согласно которому пары находятся вместе хотя бы шесть месяцев. В ходе предыдущих исследований было выяснено, что в среднем отношения до наступления заражения длились 3 месяца²⁹. Однако, длительность отношений, при которой наблюдался наибольший риск заражения, не учитывается в данном исследовании. Наши исследования свидетельствуют о том, что уровень заражения был самым высоким в первый месяц исследования, что подтверждается наблюдениями. В заключение, если не принимать во внимание использование презервативов, данный анализ не учитывает различный риск заражения у женщин и мужчин. Поскольку наблюдалось всего несколько случаев заражения среди мужчин, анализ факторов риска производился в основном для женщин, а оценки являются менее надежными для мужчин. В целом, в результате нашего исследования было впервые доказано, что использование

презервативов и изменение сексуального поведения может сократить передачу генитального герпеса.

Поскольку первоначально было доказано, что презервативы способны защитить от ВИЧ-инфекции³⁰, к причинам, по которым следует пользоваться презервативом, можно добавить защиту от генитального герпеса. Хотя неизвестно, увеличится ли количество случаев использования презервативов среди населения. Недавнее исследование подтвердило, что хотя большинство людей считают генитальный герпес обыкновенной инфекцией, только некоторые из них относят себя к группе риска заражения вирусом простого герпеса 2 типа³¹. Доступность точных, специфических серологических тестов на наличие вируса простого герпеса 2 типа могут выявить инфекцию^{32,33} у многих людей, у которых она не была обнаружена ранее. Совет в отношении использования презервативов является целесообразным для данных пациентов, особенно для мужчин, у которых наблюдается вирус простого герпеса 2 типа.

Сведения о принадлежности

авторов: Факультет медицины (доктора Волд и Кори), эпидемиологии (доктор Волд) и лабораторной медицины (магистр Линк и доктора Эшли и Кори), Университет Вашингтона, Сизтл; Корпорация Чирон, Эмервиль, Калифорния (доктор Лангенберг и магистр Изу); Клиника Вестовер Хайтс, Портленд, Орегон, средний медицинский работник Ворен; Отделение микробиологии, иммунологии, дерматологии и педиатрии, Университет Техаса, Медицинский отдел, Гальвестон (доктор наук Тайринг); Департамент общественного здравоохранения, Денвер, Колорадо (доктор Дуглас); Программа по исследованию инфекционных заболеваний, центр исследования рака Фреда

Хатчинсона, Сизтл, Вашингтон (доктор Кори).

Вклад авторов: исследовательская разработка по концепции и проекту: Лангенберг, Изу, Кори.

Сбор данных: Лангенберг, Изу, Эшли, Ворен, Тайринг, Дуглас, Кори.

Анализ и обработка данных: Волд, Лангенберг, Линк, Изу, Эшли, Дуглас, Кори.

Составление рукописи: Волд, Линк.

Проверка рукописи на предмет интеллектуального содержания: Волд, Лангенберг, Изу, Эшли, Ворен, Тайринг, Дуглас, Кори.

Статистическая экспертиза: Линк, Изу.

Открытия: Волд, Лангенберг.

Административная, техническая либо материальная поддержка: Волд, Лангенберг, Изу, Эшли, Дуглас, Кори.

Проверка исследования: Волд, Лангенберг, Кори.

Раскрытие

финансовой информации: Доктора Волд, Эшли, Тайринг, Дуглас и Кори, а также средний медицинский работник Ворен получили поддержку в виде гранта от Корпорации Чирон, доктор Лангенберг и магистр наук Изу являются сотрудниками корпорации Чирон и владеют акциями компании, также как и средний медицинский работник Ворен.

Финансирование/поддержка:

Данное исследование получило частичную поддержку Национального института, занимающегося программами по предотвращению заболеваемости герпесом, грант AI-30731, а также центра, занимающегося вопросами контроля и предотвращения заболеваемости, грант UR6/CCU017828-02.

Предыдущая презентация: работа частично представлена на 39 Межнаучной конференции по антимикробным агентам и химиотерапии, Сан-Франциско, Калифорния, 28 сентября 1999 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Флеминг Д., МакКиллан Дж, Джонсон Р и другие, Вирус простого герпеса 2 типа в Соединенных Штатах Америки, с 1976 по 1994 г. Медицинский журнал новой Англии, 1997 г., 337:1105-1111.
2. Витли Р.Дж., Кимберлин Д.В., Ройзман Б. Вирус простого герпеса. Клинические инфекционные заболевания. 1998 г., 26:541-555.
3. Волд А., Зех Дж., Селке С., Эшли Р.Л., Кори Л. Вирусологические характеристики бессимптомной и симптоматической инфекции генитального герпеса. Медицинский журнал новой Англии, 1995, 333:770-775.
4. Кори Л., Лангенберг А. Дж., Эшли Р. и другие, Для группы, изучающей вакцину против вируса простого герпеса в корпорации Чирон. Рекомбинантная вакцина, содержащая гликопротеины, предназначенная для предотвращения инфекции генитального герпеса 2 типа: рандомизированное контролируемое испытание. ДЖАМА. 1999; 282:331-340.
5. Лангенберг А.Дж., Бурке Р.Л., Адаир С.Ф. и другие. Рекомбинантная вакцина, содержащая гликопротеины, предназначенная для предотвращения вируса простого герпеса 2 типа: безопасность и иммуногенность. Анналы медицины внутренних болезней, 1995; 122:889-898.
6. Мертц Дж.Дж., Бенедетти Дж., Эшли Р., Селке С.А., Кори Л. Факторы риска при передаче генитального герпеса половым путем. Анналы медицины внутренних болезней, 1992; 116:197-202.
7. Эшли Р.Л., Милитони Дж., Ли Ф., Нахмиас А., Кори Л. Сравнение вестерн-блоттинга (иммуноблота) и специфического ферментного анализа иммунодотинга для определения антител вируса простого герпеса 1 и 2 типа в человеческой плазме. Журнал клинической микробиологии, 1998, 26:662-667.
8. Эшли Р. Лабораторные техники при диагностировании инфекции простого герпеса. Медицина мочеполовой системы. 1993, 69, 174-183.
9. Эшли Р.Л., Крисостомо Ф.М., Досс М и другие. Гуморальный иммунный ответ области шейки матки на вирус простого герпеса 2 типа, субъединичная вакцина, содержащая гликопротеины. Журнал инфекционных болезней, 1998; 178:1-7.
10. Лафферти В.Е., Фроффт С., Ремингтон М и другие. Диагностика вируса простого герпеса методом прямой иммунофлуоресценции и изоляция вируса из области поражения наружных гениталий при высоком уровне распространения среди населения. Журнал клинической микробиологии. 1987, 25:323-326.
11. Лангенберг А., Збанишек Р., Драгавон Дж., Эшли Р., Кори Л. Сравнение диплоидных фибробластов и предварительно иммунизированной взвеси кроличьей почки с диплоидными фибробластами, обрабатываемыми посредством микропланшета с целью изоляции вируса простого герпеса. Журнал клинической микробиологии. 1988. 26:1772-1774.
12. Брисон Й.Дж, Диллон М., Бернштейн Д.И., Радольф Дж., Заковски П., Гарратти Е. Риск заражения вирусом простого герпеса 2 типа от партнера, у которого наблюдается генитальный герпес. Проспективное исследование. Журнал инфекционных болезней. 1993; 167:942-946.
13. Ройс Р., Сена А., Кейтс В., Коген М. Передача ВИЧ половым путем. Медицинский журнал новой Англии. 1997; 336:1072-1078.
14. Петерман Т., Стоунбернер Р., Аллен Дж., Джейф Х., Курран Дж. Риск передачи вируса иммунодефицита человека у взрослых, являющихся гетеросексуальными партнерами, у которых наблюдается посттрансфузионная инфекция. ДЖАМА. 1988; 259:55-58.
15. Даунс А., ДеВинченси И. Для европейской исследовательской группы, изучающей передачу ВИЧ при гетеросексуальных контактах. Вероятность передачи ВИЧ при гетеросексуальных контактах: количество незащищенных половых актов. Журнал СПИДа. 1996; 11:388-395.
16. Центр контроля и предотвращения заболеваний. СДС 1998. Руководство по лечению заболеваний, передающихся половым путем. MMWR. Еженедельник "Заболеваемость и смертность" 1998; 47:1-118.
17. Волд А., Зех Дж., Селке С и другие. Реактивация вируса простого герпеса 2 типа у серопозитивных пациентов, у которых заболевание протекает бессимптомно. Медицинский журнал новой Англии. 2000; 342:844-850.
18. Семейный фонд Кайзера. Инфекции, передающиеся половым путем в Америке: сколько случаев и какой ценой. Научно-исследовательский центр, NC: Американская ассоциация здравоохранения; 1998.
19. Катания Дж., Коатс Т., Столл Р. И другие. Показатели факторов риска заражения СПИДом и использование презервативов в Соединенных Штатах. Наука. 1992; 258: 1101-1106.
20. Катания Дж.А., Бинсон Д., Дольчини М.М. и другие. Факторы риска заражения ВИЧ и другими заболеваниями, передающимися половым путем и практика их предотвращения среди взрослых, состоящих в гетеросексуальных отношениях: изменения, наблюдавшиеся с 1990 по 1992 год. Американский журнал общественного здравоохранения. 1995; 85:1492-1499.
21. Андерсон Дж.Е., Вилсон Р.В., Баркер П., Долл Л., Джонс Т.С., Хольтгрейв Д. Повышение риска заболеваемости ВИЧ, передаваемым половым путем и в результате приема наркотиков среди взрослого населения США: результаты национального опроса

2001. Американская медицинская ассоциация. Все права защищены.

- по поводу злоупотребления наркотиками. Журнал "СПИД", 1999, 21:148-156.
22. Вайтбек Дж.С., Пенг С., Лоу Х. и другие. Гликопротеины D вируса простого герпеса (HSV) напрямую связаны с медиаторами вируса герпеса. Член суперсемейства рецепторов некроза опухоли и медиатор проникновения вируса простого герпеса. Журнал вирусологии. 1997; 71:6083-6093.
23. Монтомери Р.И., Варнер М.С., Лум Б.Дж., Спир П.Дж. Проникновение вируса простого герпеса в клетки. Новые члены семейства рецепторов некроза опухолей/фактор роста нервной ткани. Клетка. 1996; 87:427-436.
24. Вудунн Д., Спир П. Дж. Начальное взаимодействие вируса простого герпеса с клеткой происходит через гепарансульфат. Журнал вирусологии. 1989; 63:52-58.
25. Ланглейд-Демойен П., Нго-Гьянг-Хуонг Н., Ферчел Ф., Оксенхендлер Е. Вирус иммунодефицита человека (HIV) и цитотоксические Т-лимфоциты при неинфицированных гетеросексуальных контактах с ВИЧ-инфицированным партнером. Журнал научных исследований. 1994; 93:1293-1297.
26. Роулэнд-Джонс С., Никсон Д., Альдхаус М и другие. ВИЧ-специфичные цитотоксические Т-клетки у ВИЧ-контактных но не зараженных детей. Ланцет. 1993; 341:860-861.
27. Роулэнд-Джонс С., Суттон Дж., Ариоши К. и другие. ВИЧ-специфичные цитотоксические Т-клетки у ВИЧ-контактных но не зараженных гамбийских женщин. Нетрадиционная медицина. 1995; 1:59-64.
28. Бенедетти Дж.К., Зех Дж., Кори Л. Клиническая реактивация вируса простого генитального герпеса уменьшается со временем. Анналы медицины внутренних болезней, 1999, 131:14-20.
29. Мертц Дж.Дж., Шмидт О., Джорден Дж. Л. и другие. Частота заражения и первый эпизод генитальной инфекции вируса простого герпеса при симптоматических и бессимптомных контактах. Болезни, передающиеся половым путем. 1985; 12:33-39.
30. Де Винченци. Долгосрочное исследование вируса иммунодефицита человека, передаваемого гетеросексуальным партнером. Европейская группа, изучающая передачу ВИЧ при гетеросексуальных половых контактах. Медицинский журнал новой Англии. 1994; 331:341-346.
31. Янкелович и корпорация Американских партнеров. 18-39. Отношение к генитальному герпесу и его изучение. Научно-исследовательский центр, NC: Американская ассоциация здравоохранения; 1999.
32. Эшли Р.Л., Ву Л., Пикеринг Дж. В., Ту М.С., Шноренберт Л. Предпродажная оценка гликопротеинов – G на основе иммуноферментного анализа специфических антител вируса простого герпеса. Журнал клинической микробиологии. 1998; 36:294-295.
33. Эшли Р.Л., Иглтон М. Диагностика антител вируса простого герпеса 2 типа в месте наблюдения за пациентом. Инфекции, передающиеся половым путем. 1998; 74:228-229.

2001. Американская медицинская ассоциация. Все права защищены.