

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ им. И. И. МЕЧНИКОВА  
ПЕНЗЕНСКИЙ ОБЛАСТНОЙ ЦЕНТР СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ  
ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ  
ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

---

**В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г. Романцов**

# **ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ**

**Рекомендации для врачей**

Санкт-Петербург  
2006

**Исаков В. А., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г.** Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. — СПб., 2006. — 96 с.

## ISBN

В книге освещены вопросы эпидемиологии, иммунопатогенеза, клинической картины, лабораторной диагностики и основные принципы комплексной терапии и профилактики больных герпесвирусными инфекциями, в частности генитальным герпесом. Изложены вопросы влияния герпетической инфекции на беременность, плод и новорожденного. Приводятся особенности клиники и лечения, классификация простого герпеса. Дана информация о новых средствах, применяемых при терапии герпесвирусных инфекций.

Для акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, инфекционистов, педиатров, терапевтов, врачей общей практики, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

Рецензент:

*Сологуб Т. В.* — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней СПб ГМА им. И. И. Мечникова; Главный инфекционист СЗФО, заслуженный врач Российской Федерации.

Изготовлено ООО «Тактик-Студио».

Подписано в печать 01.08.2006.

Формат 60×88 $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Усл. печ. л. 5,5.

Тираж 500 экз.

© Коллектив авторов, 2006

© «Тактик-Студио» –  
дизайн, оформление

## Содержание

Список сокращений .....	4
Введение .....	6
Иммунопатогенез герпеса .....	11
Реакции цитокинов на вирусные инфекции .....	16
Динамика развития противовирусной защиты .....	20
Клиническая картина герпесвирусных инфекций .....	31
Инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса .....	32
Опоясывающий герпес .....	39
ВЭБ-инфекция .....	41
Инфекции, вызванные ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8 .....	43
Урогенитальный герпес .....	45
Лечение герпесвирусных инфекций .....	53
Принципы терапии герпетической инфекции .....	53
Перспективы терапии герпесвирусных инфекций .....	59
Тактика врача при лечении рецидивирующего генитального герпеса. ....	61
Использование циклоферона в терапии герпесвирусных инфекций .....	69
Установленные механизмы действия циклоферона .....	74
Циклоферон в терапии простого герпеса .....	75
Циклоферон в комплексном лечении больных генитальным герпесом .....	78
Заключение .....	91
Литература .....	93

## Список сокращений

АЦ	— ацикловир
ВАЦ	— валацикловир
ВИЧ (HIV)	— вирус иммунодефицита человека
ВПГ-1 (HSV-1)	— вирус простого герпеса 1-го типа
ВПГ-2 (HSV-2)	— вирус простого герпеса 2-го типа
ВВО-ОГ (VZV)	— вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса
ВЭБ (EBV)	— вирус Эпштейна-Барра
ВГЧ-6 (HHV-6)	— вирус герпеса человека 6-го типа
ВГЧ-7 (HHV-7)	— вирус герпеса человека 7-го типа
ВГЧ-8 (HHV-8)	— вирус герпеса человека 8-го типа
ВПЧ (HPV)	— вирус папилломы человека
вДНК	— вирусная ДНК
ВЭ	— внезапная экзантема
ГВИ	— герпесвирусные инфекции
ГВ	— герпесвирусы
ГИ	— герпетическая инфекция
ГГ	— генитальный герпес
ИФН (IFN)	— интерферон
ИДС	— иммунодефицитные состояния
ИЛ (IL)	— интерлейкин
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	— иммуноферментный анализ
МФА	— метод флюоресцирующих антител
НК (NK)	— натуральные киллеры
ПГ	— простой герпес
ПИФ	— реакция прямой иммунофлюоресценции
ПРГ	— простой рецидивирующий герпес
ПЗН	— постзостерная невралгия
РГГ	— рецидивирующий генитальный герпес
РН	— реакция нейтрализации
СМФ	— система моноцитарных фагоцитов

СПИД (AIDS)	— синдром приобретенного иммунодефицита
СХУ	— синдром хронической усталости
ФНО (TNF)	— фактор некроза опухоли
ФЦВ	— фамцикловир
ХП	— химиопрепарат
ЦМВИ	— цитомегаловирусная инфекция
ЦМВ	— цитомегаловирус человека
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦТЛ (CTL)	— цитотоксические лимфоциты
CD4	— Т-лимфоциты хелперы/индукторы
CD8	— Т-лимфоциты цитотоксические/супрессоры
IgA	— иммуноглобулины класса А
IgG	— иммуноглобулины класса G
IgM	— иммуноглобулины класса М

## Введение

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они пантропны, способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции (табл. 1). В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов герпеса: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы — опоясывающего герпеса, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барра, вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8).

Следует отметить возможную роль ВПГ-2 (в ассоциации с папова-вирусами, ЦМВ, хламидиями и микоплазмами) в развитии неопластических процессов у человека, в частности рака шейки матки и рака предстательной железы. В этом случае ВПГ-2 может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. Важная роль как этиологического фактора развития дисплазии и рака шейки матки сегодня отводится вирусу папилломы человека, в связи с чем женщины с подтвержденной папилломавирусной инфекцией должны ежегодно проходить осмотр у гинеколога с цитологическим исследованием цервикальных мазков.

Вирусы герпеса индуцируют процессы атеросклероза, где ВПГ, возможно, выступает в ассоциации с цитомегаловирусом. Показано неблагоприятное, а порой и фатальное влияние герпесвирусов на течение беременности и родов, патологию плода и новорожденных. При беременности в связи с подавлением клеточного иммунитета возможно возникновение диссеминации вируса с поражением последа и инфицированием плода, как восходящим, так и гематогенным путем.

Особая актуальность герпетической инфекции (ГИ) связана с появлением больных СПИДом. Вирусы герпеса могут активировать геном вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), находящийся в стадии про-вируса, и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа. Поэтому ГИ является одной из СПИД-индикаторных инфекций.

Таблица 1

### Характеристика герпесвирусов человека и основных клинических форм инфекции

Герпесвирусы человека	Обозначения	Основные заболевания, ассоциированные с данным типом герпесвирусов
Вирус простого герпеса 1-го типа	ВПГ-1	Лабиальный герпес. Герпес кожи и слизистых. Офтальмогерпес. Пневмониты. Генитальный герпес. Герпетические энцефалиты
Вирус простого герпеса 2-го типа	ВПГ-2	Генитальный герпес. Неонатальный герпес
Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса	ВВО-ОГ	Ветряная оспа. Опоясывающий герпес
Вирус Эпштейна-Барра	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз. Назофарингиальная карцинома. Лимфома Беркитта. Волосатая лейкоплакия
Цитомегаловирус	ЦМВ	Врожденные поражения ЦНС. Ретинопатии. Пневмониты. Гепатиты. Сиаладениты
Вирус герпеса человека 6-го и 7-го типов	ВГЧ-6: ВГЧ-6А, ВГЧ6Б ВГЧ-7	Лимфотропные вирусы (предполагают этиологическую связь ВГЧ-6Б с внезапной экзантемой, а ВГЧ-7 — с синдромом хронической усталости)
Вирус герпеса человека 8-го типа	ВГЧ-8	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей. Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Лимфопролиферативные заболевания: — лимфома первичного экссудата; — многоочаговое заболевание Кастрлемана

Вирусы герпеса поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, способны длительно персистировать в организме, формируя нестерильный иммунитет. При герпесе, как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных

звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Сохраняющиеся в течение всей жизни, иногда в довольно высоких титрах, вируснейтрализующие антитела хотя и препятствуют распространению, но не предупреждают возникновения рецидивов.

Вирусами простого герпеса (ВПГ) инфицировано 65–90% взрослого и детского населения планеты. По данным ВОЗ, смертность, обусловленная ВПГ, занимает второе место после гриппа. В связи с отсутствием в нашей стране обязательной регистрации заболеваемости ГИ, истинное число больных неизвестно. Считают, что на территории России и СНГ различными формами ГИ ежегодно инфицируется около 20 млн человек. Анализ ежегодной заболеваемости ГВИ: в России у 15% населения (до 370 000 человек) имеется герпетическое поражение кожи и слизистых, генитальный герпес (ГГ) встречается у 6–10% взрослого населения (до 230 000 человек), заболевания нервной системы, обусловленные ГВ, — у 23 000 человек, при этом в 14–30% случаев сохраняются длительно остаточные явления (вплоть до инвалидизации) с летальностью 5–70% в зависимости от клинической формы поражения ЦНС. Офтальмогерпес возможен у 8000 человек (герпетические и аденовирусные поражения глаз протекают наиболее тяжело и требуют длительного лечения), латентная форма ГИ у 540 беременных женщин (Исаков В. А. и др., 2003). Герпетические инфекции в 60–65% являются причиной патологии роговицы глаза, причем обусловленные в основном ВПГ (89,6%) и ЦМВ (10,4%), при этом офтальмогерпес и аденовирусные поражения глаз протекают наиболее тяжело и требуют длительного лечения (Козько В. Н., 2004). Все вышеизложенное позволяет считать ГВИ важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения (Баринский И. Ф., 2004; Исаков В. А. и др., 2004).

Роль вирусов в заболеваниях, передаваемых половым путем, относится к одной из важнейших и недостаточно изученных проблем инфекционной патологии. Генитальный герпес (ГГ) — одна из самых распространенных форм герпетической инфекции — занимает, по данным ВОЗ, 3-е место среди ИППП, уступая по частоте лишь гонорее и негонорейным уретритам. В нашей стране число больных ГГ составляет

Таблица 2

Заболеваемость некоторыми ИППП в Санкт-Петербурге за 1994–2004 гг. (Смирнова Т. С. и др., 2005)\*

Годы	Хламидиоз		Трихомоноз		Урогенитальный герпес		Уреаплазмоз	
	Число больных	Показатель (на 100.000)	Число больных	Показатель (на 100.000)	Число больных	Показатель (на 100.000)	Число больных	Показатель (на 100.000)
1994	7807	158,8	24111	490,3	1251	25,4	7947	161,6
1995	13435	277,7	24050	497,0	998	20,6	12108	250,2
1996	13375	278,4	21081	438,9	1054	21,9	12066	251,2
1997	11702	244,9	18263	382,2	1408	29,5	11967	250,4
1998	11738	247,2	15414	324,6	1907	40,2	15290	322,0
1999	12242	258,9	14520	307,1	2490	52,7	18485	390,9
2000	11736	250,0	12375	263,6	3071	65,4	21842	465,3
2001	9903	212,5	10226	219,4	3606	77,4	21773	467,1
2002	8958	193,6	8856	191,4	3305	71,4	22188	479,5
2003	8399	184,0	7681	168,3	2825	61,9	24068	527,3
2004	8695	188,0	6943	128,5	2851	61,7	24424	528,2

\* СПб ГорКВД.

по предварительным данным около 0,5% населения и 3–15% больных с заболеваниями кожи и мочеполовых органов, т. е. речь идет о миллионах больных (табл. 2). Считают, что в развитых странах ГГ может страдать 6–10% взрослого населения. Низкие показатели заболеваемости генитальным герпесом (ГГ) обусловлены, очевидно, необязательностью регистрации ГГ и недостаточной лабораторной диагностикой.

Вирусы герпеса передаются различными путями, но все же наибольшее значение имеет половой путь инфицирования. В США ежегодно регистрируют 6–10 млн. случаев ГГ, из которых примерно 3/4 имеют тенденцию к латентному или рецидивирующему течению. Эта форма герпеса, диагностируемая вирусологически у 1,0–1,5% беременных женщин, имеет очень серьезное значение. Ведь в результате этого интранатально инфицируется 0,003–0,05% всех живорожденных детей. Следует иметь в виду, что пузырьковые поражения кожи встречаются только у 1/3 больных ГГ. Однако, на их наличие следует обращать пристальное внимание, поскольку в этом случае повышается риск инфицирования плода в родах до 40–60%.

## Иммунопатогенез герпеса

Изучение патогенеза вирусных инфекций, в том числе и герпеса, показало, что могут быть различные формы взаимодействия вируса с организмом хозяина в зависимости от продолжительности пребывания возбудителя в последнем. Во-первых, в связи с непродолжительным присутствием вируса в организме инфекционный процесс может протекать либо в острой (короткий инкубационный период с последующим развитием характерных симптомов), либо в иннаппарантной (бессимптомной) форме. Второй тип взаимодействия обусловлен длительной персистенцией вируса в организме и проявляется тремя основными формами инфекции: *латентной* (бессимптомная персистенция возбудителя, при которой нарушается полный цикл репродукции вируса и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур; считают, что может происходить репродукция зрелого вируса, с выделением его во внешнюю среду) (Зуев В. А., 1988) либо *хронической* (персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени). Возможно развитие *медленной* вирусной инфекции, которая характеризуется длительным (месяцы и годы) инкубационным периодом с последующим медленным прогрессивным течением, с развитием тяжелых клинических симптомов и смерти больного. При этом необходимо иметь в виду, что формы с кратковременным и длительным (персистенция) пребыванием вируса в организме нередко связаны между собой — одна форма инфекции переходит в другую (Зуев В. А., 1988).

Репродукция герпесвирусов в чувствительных клетках — сложный процесс, протекающий с участием многих вирионных, клеточных, вирусиндуцированных и вирусомодифицированных энзимов. На поверхности вириона представлены 11 белков, 10 из которых гликозилированы (gB-gM). Гликопротеины gB, gD и gE взаимодействуют с молекулами рецепторов на наружной мембране клеток-мишеней. После слияния вирусной и клеточной мембран в цитоплазму высвобождаются белки тегумента, содержащиеся между наружной вирусной

оболочкой и капсидом. Один из них, VHS, подавляет трансляцию клеточных белков, другой,  $\alpha$ -TNF, проникает в ядро и инициирует транскрипцию ранних ( $\alpha$ ) генов ВПГ. Капсиды транспортируются к ядерным порам, где вирусная ДНК (вДНК) высвобождается из капсидов, проникает в ядро и замыкается в кольцо. Белки — продукты трансляции  $\alpha$ -генов ВПГ — проникают обратно в ядро и индуцируют синтез белков  $\beta$ -генов (вируспецифическая ДНК-полимераза и тимидинкиназа, необходимые для биосинтеза ДНК ВПГ). На этой стадии хроматин деградирует и распределяется вдоль внутренней поверхности ядерной мембраны. Ядрышки распадаются:  $\gamma$ -цикл репликации приводит к синтезу структурных белков вирионов (играют важную роль в иммунопатогенезе ГИ) и образованию пустых капсидов, в которые упаковывается вДНК. Такие капсиды покрываются рецепторным белком. Вирусные гликопротеины и белки тегумента накапливаются в клетке и образуют «выпячивания» на клеточных мембранах. Капсиды, содержащие ДНК и дополнительные белки, прикрепляются к «выпячиваниям» и покрываются оболочкой. Сформировавшиеся вирионы аккумулируются в эндоплазматические ретикулы и транспортируются во внеклеточное пространство (Mettenleiter T. C., 2002).

Основными этапами развития герпетической инфекции являются: первичная инфекция кожи и слизистых, «колонизация» и острая инфекция ганглиев с последующим установлением латентности, когда только вирусная ДНК, находящаяся в ядрах нейронов, свидетельствует о наличии инфекции. По окончании острой фазы инфекции свободный вирус простого герпеса (ВПГ) более не обнаруживается в чувствительном ганглии. Механизмы, определяющие переход из острой фазы инфекции, когда вирус не удается обнаружить в гомогенатах ганглия, пока не выяснены. Этот переход параллелен развитию иммунных факторов: иммунная реакция хозяина уменьшает размножение вируса в коже, снимает сигнал и клетки ганглия становятся непермиссивными — устанавливается латентная инфекция.

Обнаружение вируса герпеса в ганглиях людей, перенесших в прошлом инфекцию ВПГ, говорит о реактивации инфекции, которая может

протекать как бессимптомно, так и с развитием поражений слизистых и кожи.

У людей бессимптомное течение, так же как и клинически выраженный рецидив, наблюдается после микронейрохирургического вмешательства на тройничном нерве. Реактивация ВПГ часто встречается у лиц, получающих иммунодепрессанты (такие, как циклофосфамид), например, после трансплантации органов или при УФ-облучении. Активизирующий эффект перечисленных и ряда других факторов неразрывно связан с нарушением содержания в клетке циклоаденозинмонофосфата (цАМФ), роль которого велика в реализации разнообразных внутриклеточных процессов. В инфицированной ВПГ клетке резко снижается количество цАМФ. Нарушение равновесия между клеткой и ВПГ под влиянием провоцирующих факторов приводит к усилению репликации вируса, что клинически проявляется обострением (Ярославский В. К. и др., 1996).

Известны две альтернативные теории (гипотезы), предложенные для объяснения механизмов персистенции простого герпеса, которые допускают развитие рецидивов на основе статического либо динамического состояния вируса. Согласно *статической* гипотезе, вирус герпеса находится в клетках паравертебрального сенсорного ганглия в интегрированном или свободном непродуктивном состоянии. Под влиянием «пускового фактора» вирус активируется и перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки, где реплицируется. Предполагается, что этому во многом способствуют восприимчивость клеток и ослабление иммунологического контроля.

*Динамическая* гипотеза предусматривает постоянную репликацию и выброс из ганглия вируса герпеса. Достигая по нерву кожи, ВПГ вызывают микрофокусы инфекции, сдерживаемые механизмами защиты, что предупреждает рецидивы или ослабляет их проявления. На развитие рецидивов оказывает влияние состояние местного иммунитета, угнетение которого способствует репликации достигшего кожи вируса.

Большое количество экспериментальных исследований на животных помогает изучить различные стороны проявления герпетической

инфекции. Первичное инфицирование ВПГ вызывает латентную инфекцию спинальных и церебральных ганглиев, куда вирус попадает из входных ворот инфекции эндоневрально, периневрально, интрааксонально или по шванновским клеткам. Помимо нейрогенного пути распространения герпетической инфекции большое значение имеет гематогенный путь ее распространения в результате выраженного эритропизма ВПГ, вследствие которого происходит заражение новых клеток. Кроме того, ВПГ тесно взаимодействует с лейкоцитами и даже тромбоцитами. При этом наблюдаются грубые повреждения хромосом и большие скопления антигена ВПГ в лейкоцитах.

Становление *латентной* инфекции связано со структурными изменениями в вирусном геноме. Это принципиально важное положение было установлено методами рестрикционного анализа и блоттинг-гибридизации с мечеными <sup>32</sup>P вирусными ДНК при сравнении вирионной ДНК эталонного ВПГ-1. Немаловажную роль в патогенезе ГИ играет выведение ВПГ со слюной, мочой, калом. Явление вирусурии установлено еще в 1937 году Л. А. Зильбером.

Патогенез ЦМВИ не вполне выяснен. Источником инфекции является человек, который может инфицироваться ЦМВ в различные сроки жизни. Показано, что ЦМВ поражает клетки разных органов и систем, длительно персистирует в организме и периодически выделяется во внешнюю среду. Механизм развития ЦМВИ зависит от многих факторов — в частности, имеют значение пути заражения, индивидуальные (генетические) особенности макроорганизма, состояние иммунной системы в момент инфицирования. Инфекционный процесс при цитомегалии реализуется в виде либо бессимптомной латентной инфекции, либо клинически манифестной локализованной или генерализованной формой.

Входными воротами для ЦМВ в ante- и интранатальном периоде могут быть повреждения плаценты, плодных оболочек и внешних покровов плода, дыхательные пути и пищеварительный тракт. Во время фазы вирусемии при отсутствии антител у матери (а следовательно, и у плода) передача вируса плоду осуществляется значительно легче, чем в

иммунном организме ранее (до наступления беременности) инфицированной женщины.

Проникший в кровь ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах и в клетках моноцитарно-макрофагальной системы (ММС) или персистирует в лимфоидных органах. Установлено, что проникший в клетки ММС вирус может вызвать в них abortивную инфекцию, сопровождающуюся экспрессией вирусных антигенов раннего типа и последующей блокадой поздних стадий репликации возбудителя.

В ответ на внедрение ЦМВ развивается иммунная перестройка макроорганизма. Переход латентной ЦМВИ в клинически выраженные формы обычно провоцируется какими-либо патогенетическими («ослабляющими») факторами — например, применением кортикостероидов, интеркуррентными заболеваниями, назначением цитостатиков и других иммунодепрессантов. Вирионы ЦМВ адсорбируются на клеточных мембранах и проникают в цитоплазму путем пиноцитоза или виропексиса, индуцируя цитомегалический метаморфоз клеток. Особенно высокой чувствительностью к ЦМВ, как отмечалось, обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез, преимущественно околоушных.

В последние годы появились убедительные доказательства в пользу того, что при хронических вирусных инфекциях может формироваться пожизненная иммуносупрессия. Это в первую очередь относится к больным СПИДом, которые в большинстве случаев погибают от вторичных инфекций, развивающихся на фоне ВИЧ-индуцированного иммунологического дефекта. По-видимому, список вирусов, определяющих длительную иммуносупрессию, будет увеличиваться, и прежде всего за счет возбудителей, которые обладают способностью длительно персистировать в клетках иммунной системы. В полной мере сказанное относится к вирусам простого герпеса и цитомегалии. Иммунопатологические реакции при ЦМВИ весьма разнообразны и во многом определяют течение и исход инфекции.

При опоясывающем герпесе (ОГ) инфицирование вирусом реализуется воздушно-капельным путем. Проникновение вируса осуществляется путем его прикрепления к рецепторам плазматической мембраны

клетки хозяина. В результате слияния с мембраной клетки вируса ОГ его оболочка и встроенные в нее белки становятся частью клеточной мембраны, а капсид, содержащий генетический материал, освобождается и проникает в цитоплазму, затем перемещается в ядро. За минуту в клетку проникает около 3000 вирусных частиц.

Размножение вирусов простого и опоясывающего герпеса происходит в полиморфноядерных лейкоцитах и моноцитах. Связь с лейкоцитами обеспечивает вирусу защиту от факторов гуморального иммунитета и создает реальные предпосылки для последующей диссеминации (Баринский И. Ф. и др., 1986). Вирус ОГ (ВОГ) обнаруживается также и в эритроцитах, в которых образуются включения.

В клинике ОГ серьезное значение имеет синдром постзостерной невралгии (ПЗН). Многие авторы указывают на постинфекционный иммуноопосредованный механизм развития ПЗН, т. е. когда уже нет прямого деструктивного воздействия ВОГ на нейроны, а патологические изменения обусловлены иммунным ответом организма. Показано, что ПЗН нечувствительна к антигерпетической иммуноглобулиновой направленности действия. Это отрицает участие вируса в генезе ПЗН и подтверждает роль иммуноопосредованных механизмов. Особенно прогностически неблагоприятным является угнетение клеточно-опосредованных иммунологических реакций, так как риск активизации ВОГ существенно возрастает. Так, в частности, показано, что чем дольше происходит нормализация Т-клеточного звена иммунитета, тем длительнее острая зостерная боль (Higa K. et al., 1992).

### Реакции цитокинов на вирусные инфекции

Ранние цитокиновые реакции (РЦР) на вирусные инфекции лежат в основе естественного иммунитета (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005). Классическим примером РЦР является выработка интерферонов (ИФН) сразу после инфицирования клеток. Начало внутриклеточной репродукции вирусов сопровождается не только образованием ИФН, а но и последующим разрушением вирусных геномных РНК и мРНК,

связанных с действием 2'-5'-олигоденилсинтетазы, приводящей к активации эндонуклеазы (RNA-аза L). Активированная протеинкиназа фосфорилирует  $\alpha$ -субъединицу фактора инициации трансляции eIF-2, после чего блокируется синтез вирусных белков. Вследствие этого происходит подавление репродукции широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов в результате прямого внутриклеточного антивирусного действия. РЦР развиваются последовательно с учетом этапов вирусного инфицирования клеток.

*РЦР на 1-м этапе вирусного инфицирования.*  $\alpha/\beta$ -ИФН (ИФН 1-го типа) активируют естественные киллеры (ЕК) и цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). Вследствие этого на 1-м этапе вирусного инфицирования локально (во входных воротах инфекции) происходят взаимосвязанные события:

- внутриклеточная ингибция ИФН репродукции вирусов;
- удаление с помощью ЕК и ЦТЛ инфицированного материала;
- защита незараженных клеток вновь синтезированным ИФН.

*РЦР на 2-м этапе вирусного инфицирования.* В части случаев бывает достаточно этих местных реакций для предотвращения дальнейшего развития инфекции (Вершинина М. Ю. и др., 2002). Однако при массивном заражении, пониженной иммунобиологической резистентности, ИФН-дефиците, действии других неблагоприятных факторов (экология, стрессы, хронические заболевания и др.) развивается острая или хроническая инфекция, что сопровождается продукцией каскада ранних цитокинов, активацией CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов с последующим развитием Т- и В-опосредованного иммунного ответа. При этом помимо  $\alpha/\beta$ -ИФН синтезируются другие ранние цитокины — ФНО и  $\gamma$ -ИФН (ИФН 2-го типа), образуются ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18, а также трансформирующий фактор роста (ТФР). При возможной вариабельности РЦР с учетом вида вирусов неизменно синтезируются  $\alpha/\beta$ -ИФН, что рассматривается как характерный признак вирусного инфицирования (Biron C. A., 2001).

Следует отметить, что  $\alpha/\beta$ -ИФН дают ряд т. н. непротивовирусных эффектов: лейкопению, лимфаденопатию, миграцию ядродержащих

клеток из красной пульпы в белую пульпу селезенки, т. е. происходит перераспределение клеток для последующих иммунорегуляторных эффектов. Указанные выше цитокины продуцируются моноцитами/макрофагами, ЕК, полиморфноядерными лейкоцитами, клетками различных органов и тканей (табл. 3).

Таблица 3

**Ранние цитокины, формирующиеся в ответ на вирусное инфицирование (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005)**

Вирусы	Цитокиновый ответ
Лимфоцитарного хориоменингита	$\alpha/\beta$ -ИФН
Простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1)	$\alpha/\beta$ -ИФН, $\gamma$ -ИФН, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-12, ФНО
Гриппа	$\alpha/\beta$ -ИФН, $\gamma$ -ИФН, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО
Респираторно-синтициальный	$\gamma$ -ИФН, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10

К цитокинам с прямым противовирусным действием относятся  $\alpha/\beta$ -ИФН и ФНО, которые продуцируются ЕК-клетками. ФНО усиливает зависимость от ИЛ-12 продукцию  $\gamma$ -ИФН (Boyer N. et al., 2000). Эффекторные механизмы 2-го этапа РЦР (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005):

- продукция  $\alpha/\beta$ -ИФН;
- активация ЕК и ЦТЛ-клеток;
- продукция  $\gamma$ -ИФН;
- перераспределение лимфоцитов;
- экспрессия генов ИЛ-1, ФНО;
- каскадная активация продукции других цитокинов.

Эти механизмы активации врожденного иммунитета в ответ на вирусную инфекцию кардинально отличаются от реакций организма на другие патогены. ФНО и  $\gamma$ -ИФН активируют макрофаги, которые участвуют в противовирусной защите (Покровский В. И. и др., 2003). При прогрессировании вирусной инфекции происходит регуляция генов, отвечающих за синтез ИЛ-12, что прямо связано с продукцией  $\gamma$ -ИФН.

Если инфекционный процесс развивается дальше, то продолжается активация неспецифических компонентов иммунной системы —

экспрессия генов рецепторов цитокинов, перераспределение иммунокомпетентных клеток, увеличение цитолитической активности ЦТЛ и продукции  $\gamma$ -ИФН, индукция пролиферации ЕК и CD8 Т-клеток памяти (Садыков А. С. и др., 1988; Вершинина М. Ю. и др., 2002). Таким образом, система ИФН осуществляет не только первую линию защиты организма от инфекций (когда иммунная система еще не успевает отреагировать), но и участвует в дальнейших (уже иммунных) процессах уничтожения чужеродных объектов. Если иммунная система отвечает за неизменность белкового состава организма, то система ИФН следит за поддержанием генетического гомеостаза, т. е. за сохранением постоянства состава организма на уровне генома (Ершов Ф. И., 1996).

Таблица 4

**Антивирусная активность и регуляция активности цитокинов ИФН и его индукторами (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005)**

Индуктор	Антивирусный спектр эффективности	Индукция мРНК цитокинов	Подавление мРНК цитокинов
$\alpha$ -ИФН	Грипп и другие ОРВИ, герпес, вирусные гепатиты	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8	$\gamma$ -ИФН, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО
Кагоцел	Грипп и другие ОРВИ, герпес	$\alpha$ -ИФН, $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2	$\alpha$ -ИФН, $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18
Циклоферон	Грипп и другие ОРВИ, герпес, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция	$\gamma$ -ИФН, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10	$\gamma$ -ИФН, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12

Антивирусное действие индукторов ИФН (циклоферона) реализуется через механизмы активации ими цитокинов, подавляемых при вирусном инфицировании (Васильева И. А. и др., 2003; Вершинина М. Ю. и др., 2002; Садыков А. С. и др., 1988). Считают, что способность «запрещать выключение» цитокинов при вирусных инфекциях может стать методом отбора новых противовирусных препаратов.

Индукцию или супрессию цитокиновых мРНК можно получить в зависимости от типа использованных клеток и вида препарата, что может отражать различия механизмов их противовирусного действия (табл. 4). Выявленные различия могут быть использованы для регуляции активности различных цитокинов индукцией/супрессией цитокиновых сигналов, которые направлены на предотвращение инфекции или нивелирование иммунодефицитных состояний (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005).

Таким образом, РЦР непосредственно связана с противовирусными эффектами цитокинов. Они могут реализоваться на уровне инфицированных клеток и/или активировать неспецифический клеточный иммунитет, при этом конечным этапом РЦР является участие в специфическом иммунном ответе (Biron С. А., 2001, 2002).

Как указывалось выше, большое значение в противовирусной защите организма придается системе интерферонов (ИФН). Для хронических вирусных инфекций (герпес, гепатит В), а также заболеваний невирусной природы характерно выраженное подавление интерфероногенеза. При этом более значительно продукция ИФН подавлена у больных с тяжелым течением хронического заболевания. Фоновые показатели сывороточного ИФН сочетаются с резко угнетенной способностью иммуноцитов синтезировать ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$ .

### Динамика развития противовирусной защиты

Показано, что ИФН 1-го типа играют основную роль в местной и системной противовирусной защите. Эффективность индукторов ИФН тем выше, чем более своевременно они используются для профилактики и терапии вирусных инфекций. Разделяют несколько стадий в процессе индукции при оптимальной силе сигнала или дозе индуктора (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005):

- взаимодействие индуктора с рецептором;
- накопление кластера рецепторов с лигандом;
- аккумуляция сигнала;
- активация каскада протеинкиназ;
- транслокация транскрипционного активатора в клеточное ядро;

- активация транскрипции генов, в данном случае ИФН 1-го типа;
- транскрипция гена(ов), процессинг, транспорт мРНК в цитоплазму, трансляция;
- накопление ИФН, секреция.

Установлено, что обычная индукция занимает 2–6 часов, при гриппе максимальный уровень ИФН в периферической крови достигается через 12 часов, т. е. поздно в сравнении с темпами развития гриппозной инфекции (24–48 часов) (Ершов Ф. И., 1998). Следует напомнить, что  $\alpha/\beta$ -ИФН оказывают не только прямое противовирусное действие, но и запускают реакции специфического иммунитета, контролируют развитие иммунного ответа Th1 типа и в конечном итоге обеспечивают активацию Т-клеточного противовирусного иммунитета (Biron С. А., 2001; Julkunen I. et al., 2001). В то же время важен баланс между  $\alpha/\beta$ -ИФН и провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), ибо выраженная локальная провоспалительная реакция играет важную роль в диссеминации вирусной инфекции.

Отмечено, что выраженная спонтанная продукция ИФН может показывать наличие в организме таких индукторов ИФН, как реплицирующиеся вирусы, хламидии. Следует подчеркнуть, что достаточно полную картину системы ИФН может дать только указанная комбинация показателей, так как каждый из них в отдельности не дает четкого представления о происходящих в организме процессах.

В табл. 5 приводятся возможные варианты ИФН-статуса у больных с различными формами инфекционного процесса и возможные способы терапии.

При обследовании здоровых людей в сыворотке крови определяются очень низкие количества циркулирующего ИФН при высокой способности лейкоцитов продуцировать ИФН *in vitro*. Рекомендуется наряду с абсолютными значениями выражать результаты исследований в процентах от нормы. При патологических состояниях изменяется соотношение циркулирующего и индуцированного ИФН, а также способность лейкоцитов периферической крови продуцировать ИФН $\alpha/\beta$  и ИФН $\gamma$ . Анализируя изменения в ИФН-статусе на примере вирусных инфекций

(табл. 5), следует отметить, что состояние системы ИФН отражает динамику развития заболевания.

Таблица 5

**Характеристика показателей системы интерферонов при различных формах вирусных инфекций (Ариненко Р. Ю., 1997; Исаков В. А., 1999)**

Форма инфекционного процесса	Сывороточный ИФН, МЕ/мл	Продукция ИФН in vitro		Терапия
		ИФН $\alpha/\beta$ , МЕ	ИФН $\gamma$ , МЕ	
Здоровые люди (норма)	0–10	250–520	110–250	—
Острая инфекция	25	110	55	ИФН, АО; в реконв. — инд. ИФН
Острая инфекция, тяжелое течение	>35	<60	<30	ИФН+ПХ +СЭТ+АО
Хроническая инфекция, иммунодефицитные состояния, ИФН-дефицит	12–25	85–250	45–110	ПХ+ИМ+АО +СЭТ, затем инд. ИФН
Выраженная депрессия активности ИФН- и иммунной систем (рецидив хрон. инф.)	0–10	40	20	Заместительная ИФН-тер.+ПХ +СЭТ+АБ

Обозначения: ИФН — интерферон; инд. ИФН — индукторы ИФН; АО — антиоксиданты, ИМ — иммуномодуляторы, СЭТ — системная энзимотерапия, АБ — антибиотики, ПХ — противовирусные химиопрепараты.

**Острая вирусная инфекция** сопровождается повышением содержания общего сывороточного ИФН на фоне снижающейся способности лейкоцитов к продукции разных типов ИФН, что отражает нормальную реакцию организма на активную вирусную инфекцию. В этой ситуации применение индукторов ИФН окажется малоэффективным. Целесообразно назначение 1–2 курсов современных препаратов ИФН (например, виферона — реаферон в сочетании с антиоксидантами), а в периоде реконвалесценции показано использование индукторов ИФН (циклоферон).

**Тяжелое течение инфекции** характеризуется выраженным дисбалансом системы ИФН: показатели сывороточного ИФН >35 МЕ/мл при резко сниженной способности лейкоцитов к синтезу ИФН $\alpha/\beta$  (<60 МЕ/мл) и ИФН $\gamma$  (<30 МЕ/мл). Показана заместительная ИФН-терапия в сочетании с этиотропной и патогенетической терапией.

При **хронической вирусной инфекции** (вирусно-бактериальные, персистирующие) на фоне снижения уровня сИФН отмечается более высокая способность лейкоцитов к продукции индуцированного ИФН $\alpha/\beta$  и ИФН $\gamma$  по сравнению с острыми вирусными заболеваниями (табл. 5). В этих случаях рекомендуют этиотропную терапию в сочетании с ИФН и иммуномодуляторами. Повышение продукции ИФН $\alpha/\beta$  и ИФН $\gamma$  является показанием для применения индукторов ИФН и классических иммуномодуляторов.

В случае **выраженной депрессии активности ИФН- и иммунной систем** (рецидив хронической инфекции, активная репродукция вируса) можно выявить углубление дисбаланса системы ИФН: существенное снижение сИФН сочетается с резким понижением индуцированной продукции лейкоцитами ИФН $\alpha/\beta$  и ИФН $\gamma$  до 5–10% от уровня нормы. Система ИФН не в состоянии осуществлять свои защитные функции и реагировать адекватно на стимуляцию. Возможна генерализация инфекционного процесса. Показана заместительная ИФН-терапия, которая может предшествовать назначению антибиотиков, химиопрепаратов и энзимотерапии, в дальнейшем с ними сочетаясь.

По мнению Г. Т. Сухих с соавт. (1997), общая схема иммунного ответа на герпетическую инфекцию может быть представлена следующим образом. Иммунный ответ организма человека на вирусную инфекцию делится на две фазы — фазу локализации вируса на ограниченной анатомической площади и фазу позднего специфического воздействия, в течение которой локализованная инфекция удаляется.

В заключение данного раздела необходимо отметить, что формирование иммунитета при герпесвирусных инфекциях является сложным и многокомпонентным процессом, в ходе которого клеточная кооперация может нарушаться на различных этапах. Так, например, активность

макрофагов, характер вирусной инфекции и доставка вирусспецифического антигена В-лимфоцитам на индуктивной стадии герпеса определяет резистентность организма к этой инфекции. С другой стороны, решающее влияние на ГИ оказывает специфический клеточный иммунитет, опосредованный Т-лимфоцитами. Состояние клеточного иммунитета человека в значительной степени определяет характер течения ГИ, частоту и интенсивность рецидивов. От продукции В-лимфоцитами антител и от взаимодействия Т-лимфоцитов с инфицированными клетками зависит развитие и состояние приобретенного иммунитета.

**Результаты иммунологического обследования больных.** Известно, что при нарушениях иммунного статуса ГИ развивается чаще и характеризуется более тяжелым течением, что связано с недостаточностью иммунитета или избыточной иммунной реакцией. Механизмы иммунопатологии при ГИ разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию вирусспецифического иммунного ответа. Среди иммунопатологических состояний выделяют реакции, индуцированные иммуноглобулинами, иммунопатологию, вызванную иммунными комплексами и Т-лимфоцитами. Выраженность иммунопатологического компонента при ГИ, по-видимому, можно снизить путем воздействия на отдельные звенья иммунной системы.

ДНК-вирусы типа поксвирусов, герпесвирусов и аденовирусов применяют разнообразные механизмы, позволяющие им увеличивать время эффективной репликации и распространения вирусных частиц. Кроме того, *герпесвирусы дополнительно способны уклоняться от иммунной системы организма хозяина за счет индукции состояния латентности.* Механизмы избегания вирусом иммунной атаки в целом могут быть разделены на три группы:

- 1) уклонение от распознавания компонентами гуморального иммунитета, например, за счет изменения иммунодоминантных эпитопов,
- 2) препятствование клеточному иммунитету, например, за счет подавления презентации вирусных пептидов, а также подавление активности НК клеток,

- 3) подавление реализации эффекторных функций, например, экспрессии цитокинов, а также апоптоза инфицированных клеток.

Герпесвирусы не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток, что способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний, поддерживая длительную персистенцию. Таким образом, возникает своеобразный «порочный круг».

Исследован иммунный статус у 33 больных с ГИ, находящихся на лечении в городской инфекционной больнице г. Великого Новгорода (табл. 6, 7). Полученные данные сравнивали с показателями диспансерной группы 50 ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими проявлениями простого герпеса (ВИЧ+ГИ).

Таблица 6

**Показатели клеточного иммунитета у больных с различными вариантами течения простого герпеса**

Показатели иммунитета	Здоровые люди (n = 24), M ± m	Герпетическая инфекция (n = 33), M ± m	ВИЧ+ ГИ (n = 50), M ± m
	Число клеток крови в 1 мкл (аб. числа)		
Лейкоциты ×10 <sup>9</sup> /л	6565,9 ± 380,1	5215,5 ± 276,6 p < 0,001	4982,0 ± 243,7 p < 0,001
Лимфоциты	2792,3 ± 195,9	1882,0 ± 92,9 p < 0,001	2084,2 ± 143,2 p < 0,001
CD3	2006,6 ± 151,8	1262,3 ± 69,6 p < 0,001	1375,9 ± 88,9 p < 0,001
CD4	1410,8 ± 85,9	836,9 ± 48,3 p < 0,001	735,9 ± 59,8 p < 0,001
CD8	581,9 ± 58,1	415,6 ± 29,7 p < 0,001	650,8 ± 64,2 p > 0,05
CD16	355,9 ± 46,2	287,9 ± 20,2 p > 0,05	335,0 ± 34,1 p > 0,05
Индекс CD4/CD8	2,81 ± 0,19	2,17 ± 0,09 p < 0,05	1,38 ± 0,12 p < 0,001
Фагоцитоз с латексом	2673,3 ± 254,8	1972,0 ± 140,8 p < 0,05	1126,6 ± 78,6 p < 0,001

Так, общее количество лейкоцитов в группе больных ГИ и ВИЧ+ГИ снижено по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц. Абсолютное количество лейкоцитов также достоверно отличается от нормы в группах больных ГИ и ВИЧ+ГИ. Количество CD3 клеток (общее число Т-лимфоцитов) повторяет закономерность изменений вышеуказанных показателей: лейкоцитов и лимфоцитов, которые больше снижены в группе ГИ. Показатели CD4 клеток, преимущественно выполняющих функцию Т-хелперов, достоверно снижены в обеих группах больных, больше в группе ВИЧ+ГИ. Так как фенотипы CD4 являются в определенной степени рецептором для связывания с ВИЧ, то они закономерно вовлекаются в патологический процесс с постепенным их разрушением и уменьшением содержания в периферической крови. А вирус герпеса, вероятно, индуцирует ВИЧ и способствует более быстрому разрушению клеток-мишеней вируса, в том числе CD4 лимфоцитов. Известно, что ГВ являются кофакторами активации и прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа (Борисова В. В., 1994; Рахманова А. Г. и др., 1997).

Содержание субпопуляции лимфоцитов CD8, представляющих преимущественно цитотоксические клетки, достоверно снижено только в группе больных с ГИ. При сочетанном течении ВИЧ и ГИ, когда присутствуют в организме два конкурирующих вируса, содержание CD8 клеток достоверно не отличается от показателей здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). Фенотипы этих клеток не являются мишенью для ВИЧ и их повышение связано не с вовлечением в патологический процесс, а с более низким содержанием других фенотипов клеток, то есть повышение CD8 клеток можно расценивать как относительное повышение. Количество CD16 клеток, выполняющих преимущественно киллерную функцию, их принято считать естественными (натуральными) киллерами, достоверно не отличается от аналогичных показателей здоровых лиц ( $p > 0,05$ ) во всех группах наблюдений. По литературным данным известно (Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Истамов Х. И., 1995), что натуральным киллерам в основном отводится роль в противоопухолевой защите. При вирусных инфекциях, в частности при ГИ, данная субпопуляция клеток

имеет определенное значение на начальном этапе развития заболевания, возможно, поэтому в наблюдаемых группах больных содержание CD16 клеток существенно не отличается от нормы.

Важную диагностическую и прогностическую значимость при инфекциях, связанных с ВИЧ, имеет иммунорегуляторный индекс CD4/CD8. Указанный показатель значительно снижен в группе ВИЧ+ГИ ( $p < 0,001$ ) и менее существенно его снижение у больных ГИ ( $2,17 \pm 0,09$  и  $2,81 \pm 0,19$  соответственно).

Некоторые показатели гуморального иммунитета отличаются от аналогичных показателей здоровых лиц. Так, содержание IgA достоверно увеличено во всех группах больных. У больных ГИ уровень IgA составил  $2,23 \pm 0,24$  г/л белка, у пациентов ВИЧ+ГИ содержание IgA было  $1,75 \pm 0,14$  г/л белка по сравнению  $1,5 \pm 0,05$  г/л белка у здоровых лиц. Известно, что IgA является секреторным иммуноглобулином, обеспечивает местный иммунитет на уровне слизистых оболочек. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) достоверно увеличено в группе пациентов с ВИЧ+ГИ ( $146,6 \pm 6,54$  опт. ед. плотности). При одновременном присутствии в организме двух вирусов замедляется элиминация ЦИК из организма, так как в освобождении организма от ЦИК принимают участие почти все клетки и цитокины иммунной системы. Выявлено понижение показателей клеточного иммунитета особенно в группе ВИЧ+ГИ, что сопровождается ослаблением иммунного ответа и накоплением ЦИК в организме. Высокие уровни ЦИК на фоне повышенных показателей IgG имеют негативное патофизиологическое значение, так как ЦИК могут откладываться на клетках эндотелия сосудов, клеточных мембранах и нарушать их целостность. Следовательно, у больных ВИЧ+ГИ в большей мере страдает неспецифическая резистентность организма, чем при моногерпетической инфекции, что является дополнительным лабораторным критерием тяжести течения инфекции. Таким образом, установлено снижение основных показателей клеточного иммунитета, особенно CD4 фенотипа лимфоцитов при ГИ и в большей степени при ВИЧ+ГИ. Отмечается увеличение содержания IgA и ЦИК.

Таблица 7

**Показатели иммунофенотипирования  
у больных герпетической инфекцией**

Клетки крови	Имунофенотипы	ГИ (n=11)	Здоровые люди (n=6)	p
		M ± m	M ± m	
WBC (лейкоциты)	L	4960 ± 339,3	5860 ± 775,7	>0,05
Lym (лимфоциты)	CD45+ (high)	1688,4 ± 155,7	1742 ± 142,8	>0,05
Mon (моноциты)	CD14+ (high)	212 ± 54,9	353,3 ± 116,3	>0,05
Gra (гранулоциты)	CD14+ (low)	2140 ± 399,2	2566,7 ± 987,3	>0,05
Eos (эозинофильные лейкоциты)	CD14+ (low) + CD45+ (low)	92,5 ± 9,98	166,6 ± 49,4	>0,05
T-лимфоциты	CD5+CD20-	695,7 ± 162,7	1095 ± 33,5	<0,05
B-1 лимфоциты (от всех B)	CD20+CD5+	38,3 ± 9,98	150 ± 7,0	<0,001
B-2 лимфоциты (от всех B)	CD20+CD5-	50 ± 11,9	285 ± 12,3	<0,001
Активированные T-лимфоциты (от числа CD3+)	HLA-DR+	152,5 ± 36,9	83,3 ± 8,8	<0,05
Активированные T-лимфоциты (маркер апоптоза)	CD3+ CD95+	206 ± 20,9	625 ± 100,5	<0,001
T-лимфоциты, несущие IL-2 рецептор (от числа CD3+)	CD25+	366 ± 68,8	112,5 ± 56,2	<0,001
Содержание средних/больших лимфоцитов	-	94,3 ± 13,9	20,6 ± 13,9	<0,001

Часть больных с ГИ обследованы высокоточным и информативным методом *проточной цитометрии* (табл. 7). Некоторые показатели крови достоверно отличаются от показателей здоровых лиц, другие показатели достоверно не изменяются. Так, общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов не отличается от показателей здоровых лиц. Тогда как число T-лимфоцитов, несущих CD5, снижено у больных по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ). Хотя все T-лимфоциты, несущие CD3 фенотип, достоверно не отличаются от аналогичных показателей у здоровых лиц.

Количество T-хелперов/индукторов, несущих CD3+, CD4+, несколько ниже, чем в группе здоровых лиц, но достоверно не отличается. В пределах нормы показатели цитотоксических клеток и B-лимфоцитов зрелых субпопуляций, несущих CD19. B1- и B2-лимфоциты, несущие соответственно иммунофенотипы CD20+CD5+ и CD20+CD5-, достоверно ниже нормы. Снижение всех клеток, несущих иммунофенотипы CD20, отвечающих за синтез антител, вероятно, способствует низкому накоплению противогерпетических антител, что может быть одной из причин персистенции вирусных антигенов. Все натуральные киллеры, несущие CD16+CD56+, при полном отсутствии CD3- не отличаются от показателей нормы, хотя имеют тенденцию к снижению абсолютного числа. Натуральные киллеры (NK-клетки) с высоким цитотоксическим потенциалом, несущие CD8+, но при отсутствии CD3, не достоверно отличаются от нормы, имеют тенденцию к снижению. T-клетки антителозависимой цитотоксичности, несущие CD3+CD16+CD56+, недостоверно увеличиваются, хотя коэффициент  $t$  приближается к значениям близким к достоверности. Следовательно идет активация MHC-DR локуса неспецифической цитотоксичности, за что отвечает CD56, и специфической цитотоксичности, несущих CD3+CD16+. Количественное содержание активированных T-лимфоцитов (от числа CD3+), несущих иммунофенотипы HLA-DR, снижается ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями у здоровых лиц. Повидимому, при ГВИ активизируется иммунный ответ в плане распознавания чужеродной информации и его реализации. Исследованиями выявлено снижение в 3 раза числа активированных T-лимфоцитов, несущих апоптотический маркер CD95 среди CD3, по сравнению с нормой (206 против 625,  $p < 0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о преждевременной гибели иммунокомпетентных клеток, в том числе T-лимфоцитов, участвующих в противовирусной защите. Возможно, вирус герпеса обладает способностью индуцировать гены апоптоза T-лимфоцитов, тем самым обеспечивая самосохранность в организме.

Содержание T-лимфоцитов, несущих IL-2 рецепторы (от числа CD3), иммунофенотипа CD25+ достоверно увеличено по сравнению с нормой, они отвечают за активацию и пролиферацию цитотоксических

Т-лимфоцитов. Действительно, содержание CD8-клеток, отвечающих за цитотоксичность, имеет тенденцию к увеличению. Несмотря на увеличение указанных фенотипов, функционально они не обеспечивают цитотоксичность, что, вероятно, связано с более быстрой их гибелью. Установлено снижение апоптотических иммунофенотипов CD95 среди Т-лимфоцитов, которые отвечают за активацию запрограммированной гибели клеток. Выявлено достоверное снижение CD20-клеток, отвечающих за гуморальное звено иммунитета, поэтому нарушается нейтрализация вируса, происходит его накопление и персистенция в организме. Содержание средних/больших лимфоцитов хотя и достоверно увеличено выше нормы, но эти клетки не способны участвовать полноценно в иммунном ответе, тем более что общее содержание этих клеток значительно ниже в общей популяции лимфоцитов. И они не способны компенсировать недостаточность иммунной системы в элиминации ВПГ из организма. Таким образом, при ГВИ присутствует недостаточность как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, обусловленная уменьшением продолжительности жизни клеток, а также снижением содержания некоторых фенотипов (CD20) иммунокомпетентных клеток. Совокупность выявленных иммунологических изменений может способствовать персистенции вирусов герпеса в организме и рецидивирующему течению болезни.

Резюмируя результаты иммунологического обследования, следует отметить, что у больных герпесом снижена продукция эндогенного интерферона, активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> клеток) и нейтрофилов, повышено количество иммунных комплексов. В условиях ослабленного иммунологического контроля не только становится невозможной полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вируса от клетки по межклеточным мостикам или экстрацеллюлярным путем. Следует отметить, что выявленные нарушения в иммунном статусе сохраняются как в фазе рецидива, так и в фазе ремиссии, что необходимо учитывать при лечении больных ГИ.

## Клиническая картина герпесвирусных инфекций

Спектр клинических проявлений ГИ весьма разнообразен. Он зависит от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса. Так, более тяжелое течение заболевания отмечается после первичного инфицирования, когда отсутствуют специфические антитела к вирусу герпеса, у детей раннего возраста с незрелой иммунной системой, при иммунодефицитных состояниях различного генеза. Известны различные клинические формы ГИ: поражение кожи различной локализации, слизистой оболочки рта, половых органов, глаз (до 60–65% патологии роговицы связано с герпесвирусами), центральной и периферической нервной системы, герпетические ОРЗ, а также висцеральные формы (пневмония, гепатит, энцефалит и др.). Кроме того, выделяют генерализованный герпес, ГИ новорожденных и ВИЧ-инфицированных.

Широко распространены герпетические поражения кожи и слизистых оболочек (полости рта, конъюнктив, урогенитального тракта), обусловленные ВПГ-1,2 и ВВО. При поражении кожи ВПГ типичные высыпания чаще всего локализуются в области красной каймы губ, периорально, в области крыльев носа, век и щек, ушей, на кистях, в области ягодиц. Герпетическое поражение слизистой полости рта может проявляться в форме стоматита (т. н. афтозного стоматита), гингивита, фарингита. На месте пузырьковых высыпаний образуются поверхностные эрозии, есть болезненность, гиперсаливация. Чаще отмечается кожный герпес от небольшого по площади везикулеза преимущественно в области границы кожи и красной каймы губ до распространенных поражений с выраженным регионарным лимфаденитом, интоксикацией, сопровождающей, как правило, генерализованные формы инфекции, которые возникают на фоне приобретенного или врожденного иммунодефицитного состояния. На фоне ИДС характерно развитие тяжелых язвенно-некротических поражений половых органов, в том числе при

СПИДе. Часто встречается региональный лимфаденит, иногда — лимфостаз и как результат — слоновость половых органов.

Как уже отмечалось, вирусы герпеса могут поражать самые разнообразные органы и ткани. Так, 16% вирусных ОРЗ обусловлено вирусами герпеса. Вирус гриппа А и аденовирусная инфекция могут быть кофактором активации ГИ. Чаще активация латентной ГИ отмечается у лиц старше 35 лет, причем у этих больных клинические проявления более выраженные и продолжительные. Показано участие вирусов герпеса в генезе эзофагитов, являющихся частой причиной геморрагий верхних отделов пищеварительного тракта, острого ретинального некроза. ВПГ может вызывать врожденные пороки развития.

Вирусы простого герпеса поражают печень, вызывая герпетические гепатиты у новорожденных детей и детей до 3-х лет, а также у пожилых людей, что можно диагностировать прижизненно с помощью биопсии или посмертно. Редкими формами герпетического поражения внутренних органов являются герпетические панкреатиты, гломерулонефриты, идиопатическая тромбоцитопения, энтероколиты.

### **Инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса**

Группа заболеваний, обусловленных вирусом простого герпеса, которые характеризуются поражением кожи, слизистых оболочек, центральной нервной системы, а иногда и других органов (цит. по Шишкину М. К., Исакову В. А., Ермоленко Д. К. и др., 2005).

**Классификация.** Общепринятой клинической классификации ГИ в настоящее время нет. По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), заболевания, вызываемые вирусом простого герпеса, группируются по локализации поражений следующим образом.

В00. Инфекции, вызываемые вирусом герпеса (*herpes simplex*).

В00.0. Герпетическая экзема.

В00.1. Герпетический везикулярный дерматит.

В00.2. Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит.

В00.3. + Герпетический менингит (G02.0\*).

В00.4. + Герпетический энцефалит (G05.1\*).

В00.5. + Герпетическая болезнь глаз.

В00.7. Диссеминированная герпетическая болезнь

В00.8. Другие формы герпетических инфекций В00.9 Герпетическая инфекция неуточненная.

А60. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (*herpes simplex*).

А60.0. Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта.

А60.1. Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки.

А60.9. Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная.

Различными авторами предложены рабочие классификации ГИ (Баринский И. Ф., 1988; Вихляева Е. М., 1995; Лебедев В. В. и др., 2000).

Мы выделяем варианты течения простого герпеса (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1991).

### **Клиническая классификация простого герпеса (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1991)**

1. В зависимости от продолжительности присутствия вируса в организме.
  - 1.1. Непродолжительная циркуляция ВПГ в организме:
    - а) острая форма;
    - б) инapparантная (бессимптомная) форма.
  - 1.2. Длительная персистенция ВПГ в организме:
    - а) латентная форма;
    - б) хроническая форма (с рецидивами);
    - в) медленная форма инфекции.
2. С учетом механизма заражения.
  - 2.1. Врожденная;
  - 2.2. Приобретенная:
    - а) первичная;
    - б) вторичная (рецидивирующая).

3. *Формы простого герпеса с учетом распространенности процесса:*
  - а) локализованные;
  - б) распространенные;
  - в) генерализованные.
4. *В зависимости от клиники и локализации патологического процесса.*
  - 4.1. *Типичные формы:*
    - а) *герпетические поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (стоматит, гингивит, фарингит и др.);*
    - б) *герпетические поражения глаз: офтальмогерпес (конъюнктивит, кератит, иридоциклит и др.);*
    - в) *герпетические поражения кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и т. д.);*
    - г) *генитальный герпес (поражение слизистых оболочек полового члена, вульвы, влагалища, цервикального канала, промежности и т. д.);*
    - д) *герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, неврит и т. д.);*
    - е) *генерализованный простой герпес (пневмония, гепатит, эзофагит, сепсис).*
  - 4.2. *Атипичные формы:*
    - а) *отечная;*
    - б) *зостериформный простой герпес;*
    - в) *герпетиформная экзема Капоши (варицеллиформный пустулез Капоши);*
    - г) *язвенно-некротическая;*
    - д) *геморрагическая;*
    - е) *геморрагически-некротическая.*

Следует отметить, что атипичные формы герпеса чаще встречаются у лиц с ИДС различного генеза. Полагаем, что знакомство с классификациями ГИ поможет врачам правильно оценить клиническую форму и тяжесть болезни, назначить рациональную терапию.

Клинические проявления ГИ отличаются значительным разнообразием. Они зависят от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса, а также от механизма заражения и способа и места пребывания возбудителя в организме. Мы уже отмечали, что с учетом механизмов заражения выделяют ГИ врожденную и приобретенную. Последняя может быть первичной и вторичной (рецидивирующей).

**Поражения кожи** при первичном ПГ могут быть различной локализации. После инкубационного периода 2–14 дней появляется интоксикация, температура тела 39–40°С, слабость, головная боль, снижение аппетита. Типичные высыпания чаще локализуются в области красной каймы губ, периорально, в области крыльев носа, на кистях, в области ягодиц. При рецидивах ПГ на коже отмечается ограниченный отек и гиперемия, на фоне которых появляются везикулы с прозрачным серозным содержимым. Позже везикулы вскрываются и образуются мелкие эрозии, которые могут сливаться с формированием более обширного дефекта с полициклическим контуром. Экссудат пузырьков ссыхается и образуются корочки. Нередко отмечается регионарный лимфаденит. В период 7–10-го дня болезни корочки опадают, эрозии эпителизируются. Часто перед появлением пузырьков больные отмечают так называемые симптомы-предвестники: субъективные ощущения боли, зуда и жжения в месте будущих высыпаний. Возможны продромальные явления (субфебрильная температура, головная боль, слабость). Рецидивы ПГ возникают в холодное время года, после перенесенных гриппа и ОРЗ, обострения хронических заболеваний.

**Локализация ПГ на слизистых оболочках.** Острый герпетический стоматит довольно частая клиническая форма первичной ГИ. При этом могут быть проявления гингивита, глоссита, герпетической ангины. При первичной ГИ внезапно появляются единичные или множественные везикулы на любом участке слизистой оболочки ротоглотки. На слизистой щек, десен, языка, реже на мягком и твердом небе возникают отек и гиперемия, а через несколько часов появляются везикулы, которые вскрываются и на их месте образуются мелкие эрозивные и язвенные

дефекты. Беспокоит боль и жжение в месте высыпаний, саливация, отмечается регионарный лимфаденит. У больных на фоне ИДС (онкогематология, ВИЧ-инфекция) возможны длительно незаживающие эрозии и язвы, которые из-за сильных болей затрудняют прием пищи и жидкости. Клиническое выздоровление наступает через 2–3 недели. При первичной ГИ возможно сочетанное поражение кожи губ и слизистых полости рта, чаще у детей.

При *первичном лабиальном герпесе* в месте внедрения вируса появляется красное пятно, затем сгруппированные пузырьки с серозным (иногда гнойным) содержимым. Через 1–3 дня пузырьки вскрываются с образованием эрозий, возможны неглубокие язвы, после отторжения которых остаются нежные атрофические рубчики. Нередко процесс распространяется на обе губы, выражены воспалительные явления, площадь поражения бывает значительной и охватывает периоральную область. В таких случаях выздоровление наступает через 4 недели (Самгин М. А., Халдин А. А., 2002). Высыпания не мигрируют и рецидивируют чаще на одних и тех же участках кожи и слизистых. При ГИ типичная пузырьковая сыпь чаще бывает на лице, слизистой полости рта, конъюнктиве и слизистых аногенитальной области (Аравийский Е. Р. и др., 2000).

*Первичный герпес новорожденных* встречается редко, однако может протекать крайне тяжело с летальным исходом на 4–20-й день болезни. Заражение происходит во время родов при прохождении по родовым путям (генитальный герпес матери) или внутриутробно (как восходящим, так и гематогенным путем) при разрыве плодного пузыря вирусами простого герпеса, преимущественно ВПГ-2. При этом происходит генерализация инфекционного процесса с поражением кожи, слизистых и жизненно важных органов (ЦНС, печень, легкие, селезенка, надпочечники), развитием ДВС-синдрома и сопровождается высокой летальностью (65%). Везикулезная герпетическая сыпь необильная либо распространенная с обширным поражением кожи и слизистых. В отличие от взрослых, герпетические высыпания появляются лишь в поздней стадии заболевания. Иногда возникает зостериформное расположение пузырьков с локализацией сыпи с одной стороны по ходу крупных не-

рвных стволов. Инфицирование новорожденных ВПГ-1 происходит в постнатальном периоде при контакте с членами семьи, страдающими латентной или манифестной формами заболевания, а также в результате внутригоспитальной передачи вирусов в период нахождения в стационаре. Генерализованная герпетическая инфекция развивается не только у новорожденных, но и у взрослых людей с иммунодефицитными состояниями (страдающие лимфогранулематозом, онкологическими процессами, длительно принимающие глюкокортикоиды и цитостатики, ВИЧ-инфицированные и др.).

*Герпетический стоматит (ГС)* — часто встречается особенно у детей, у которых на долю ГС приходится 80% всех заболеваний слизистых оболочек. 70% детей с ГС в возрасте от 1 года до 3 лет. Выделяют периоды болезни: инкубационный, продромальный, период развития болезни, угасания и клинического выздоровления. При среднетяжелом течении ГС выражены симптомы токсикоза и поражения слизистой оболочки полости рта во все периоды болезни. Появлению элементов поражения на слизистой полости рта предшествуют лимфадениты двусторонние, подчелюстные, шейные (в течение 7–10 дней). Возможна катаральная ангина или симптомы ОРЗ. На фоне отека слизистой высыпают элементы поражения как в полости рта, так и на коже лица приротовой области. В полости рта от 10 до 20–25 элементов поражения. Усиливается саливация, отмечается гингивит и кровоточивость десен. Высыпания могут рецидивировать. В крови СОЭ 20 мм/час, лейкопения, редко лейкоцитоз. У лиц со сниженным иммунным статусом возможно появление язвенного гингивита.

Установлена этиологическая связь различных сердечно-сосудистых заболеваний с инфекционными агентами, причем не только классических форм внутрисердечных инфекций (эндокардит), миокардита, но и высказывается мнение об инфекционной природе атеросклероза, ишемической болезни сердца (Nieto F. J., 1998; Ngeh J., Gupta S., 2000). Хроническая вирусная или бактериальная инфекция (ВПГ-1,2, ЦМВ, *S. pneumoniae*, *S. trachomatis*) стимулирует локальный и системный воспалительный процесс, который инициирует и поддерживает

повреждение сосудистого эндотелия, играя важную роль в атерогенезе (Бойцов С. А. и др., 2001; Павлюкевич Д. В., Бала М. А., 2001; Gupta S. et al., 1997).

В наших исследованиях сыворотки крови 29 больных острым инфарктом миокарда (ИМ) 50–75 лет обследованы методом ПЦР в отношении ЦМВ, ВПГ и *S. trachomatis*: в 7 случаях (23,8%) выявлена ДНК *S. trachomatis* (Исаков В. А. и др., 2003). Проведено вирусологическое исследование атеросклеротических бляшек, полученных из операционного материала 10 больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. На культуре клеток Vero выделен в 4 случаях ВПГ-2 и от одного больного — ВПГ-1 (50%). Признаки соматогенного иммунодефицита (ИД) выявлены у всех больных (аппарат «Хелпер»). 20 больным ИМ в периоде реконвалесценции дополнительно к базисной терапии (БТ) вводили внутримышечно по схеме 5 инъекций 12,5% раствора циклоферона, 10 больных получали БТ. После курса циклоферона ИД сохранился у 10% лиц, получены на ЭКГ достоверные признаки стабилизации коронарного кровообращения: урежение ЧСС, уменьшение числа предсердных экстрасистол, вырос индекс напряжения, нормализовался показатель ригидности ритма.

**Герпетический энцефалит (ГЭ).** Герпетические энцефалиты составляют от 10–20 до 40–46% от общего числа энцефалитов и встречаются с частотой 0,3–1,8 на 100 000 населения, причем в подавляющем большинстве случаев (95%) ГЭ обусловлены ВПГ-1 (Сорокина М. Н. и др., 1996; Davison K. L. et al., 2000). Заболевание чаще всего встречается в возрасте от 5 до 30 лет и старше 50 лет. В структуре вирусных энцефалитов ВПГ (50,6%) преобладает у детей первых лет жизни, у дошкольников (25%) — вирус ветряной оспы (Скрипченко Н. В. и др., 2004). У детей и молодых людей ГЭ может развиваться при первичном инфицировании, а также быть одним из поражений организма при генерализованном инфекционном процессе. В общей заболеваемости людей серозным менингитом герпетический менингит составляет 0,5–3%. Как правило, заболевание развивается у лиц с первичным генитальным герпесом. Возможно проникновение ВПГ в мозг гематогенным или ретроаксо-

нальным (из ганглиев тройничного, обонятельного, языкоглоточного и блуждающего нервов, реже — зрительного или глазодвигательного черепных нервов) путями (Коленова И. В., 2004; Рахманова А. Г., 2000; Сорокина М. Н. и др., 1996). Для диагностики энцефалитов предложено определение концентрации ферритина, S-100 белка, IgM-антител, а также противогерпетических антител в спинномозговой жидкости (Рахманова А. Г., 2000). Существенное значение для хорошего прогноза имеет продукция локальных антител к ВПГ на 8–14-й день болезни, возрастание титра IgG антител и визуальное обнаружение олигоклональных полос иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости и сыворотках, а также появление иммунных комплексов.

ГЭ относится к наиболее тяжелым в группе вирусных энцефалитов с летальностью от 20 до 80% (Протас И. И., 2000; Сорокина М. Н. и др., 1996). Различают очаговое и диффузное поражение головного мозга, по течению — острый, подострый и хронический энцефалит. При очаговом варианте возникает один или несколько очагов некроза, для диффузного — характерно распространенное поражение всего вещества мозга. Острый или подострый ГЭ отличаются крайне тяжелым осложненным течением и неблагоприятным прогнозом. Характерными клиническими признаками острого ГЭ являются: острое начало с фебрильной лихорадкой и симптомами интоксикации, быстрое прогрессирование очагового поражения ЦНС в сочетании с отеком-набуханием головного мозга, нарушениями сознания и витальных функций. Клинико-лабораторное обследование необходимо дополнять результатами магнитно-резонансного исследования головного мозга. Противовирусную терапию следует начинать рано, до получения результатов вирусологического обследования (Лобзин Ю. В. и др., 2004).

### Опоясывающий герпес

Альфагерпесвирусы, к числу которых относится вирус *ветряной оспы* — *опоясывающего герпеса* (ВВО-ОГ), характеризуется коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур, он служит причиной поражения покровных тканей и

респираторного тракта естественных хозяев, способен персистировать в центральной нервной системе, поддерживая латентную инфекцию, нередко сопровождающуюся периодическими обострениями. ВВО тесно ассоциирован с инфицированными клетками и освобождается из них с трудом.

Инфекция, вызываемая ВВО, дебютирует клиникой ветряной оспы, затем следует латентная стадия с персистенцией вируса в организме, и при определенных условиях происходит реактивация вируса с проявлением разнообразных клинических форм, одной из которых является опоясывающий герпес (ОГ). В связи с этим следует говорить о хронической инфекции, обусловленной ВВО-ОГ.

Известно, что реакции гуморального иммунитета не являются определяющими в борьбе с рецидивами ОГ и лишь частично защищают от экзогенного вируса. Риск реактивации ВОГ резко возрастает у лиц, имеющих иммунодефициты различного генеза (Исаков В. А. и др., 1999; Пручанский А. В., 1995; Рахманова А. Г. и др., 2001).

Выделяют следующие клинические формы опоясывающего герпеса:

- 1) ганглиокожные;
- 2) ушные и глазные;
- 3) гангренозную (некротическую);
- 4) опоясывающий герпес с поражением вегетативных ганглиев;
- 5) менингоэнцефалитическую;
- 6) диссеминированную.

В клинике ОГ серьезное значение имеет синдром постзостерной невралгии (ПЗН), патогенез которого остается нераскрытым. Многие авторы указывают на постинфекционный иммуноопосредованный механизм развития ПЗН, т. е. когда ВОГ уже не обнаруживается и нет его прямого деструктивного воздействия на нейроны, а патологические изменения обусловлены иммунным ответом организма (Баринский И. Ф., 2004; Бемянская И. Г., 1996; Исаков В. А. и др., 2000). Вируснейтрализующие антитела к белкам оболочки ВОГ в части случаев перекрестно реагируют с основным белком миелиновых оболочек, что лежит в основе постинфекционной демиелинизации (Уманский К. Г. и др., 1992). Показано,

что ПЗН нечувствительна к антивирусной терапии, но хорошо купируется при использовании противогерпетических иммуноглобулинов направленного действия. Это отрицает участие вируса в генезе ПЗН и подтверждает роль иммуноопосредованных механизмов. Особенно прогностически неблагоприятным является угнетение клеточно-опосредованных иммунологических реакций, так как риск активизации ВОГ существенно возрастает. Так, в частности, показано, что чем дольше происходит нормализация Т-клеточного звена иммунитета, тем длительнее острая зостерная боль (Higa K. et al., 1992). Раннее назначение противогерпетических препаратов на 30% снижает риск развития синдрома ПЗН.

### **ВЭБ-инфекция**

**Инфекционный мононуклеоз.** Клинические формы инфекционного мононуклеоза (ИМ) очень многообразны. Инкубационный период 4–14 дней, реже до месяца. Чаще отмечается острое начало (повышение температуры тела, головная боль, мышечные и суставные боли). Беспокоят боли в горле, усиливающиеся при глотании, затрудненное носовое дыхание, гиперплазия лимфатических узлов. Интенсивность клинических симптомов нарастает к 4–6-му дню, к 3–4-му дню отмечается гепатолиенальный синдром (функциональные пробы печени остаются повышенными до 15–20-го дня болезни), в крови — атипичные мононуклеары. В отдельных случаях возможно подострое начало болезни с продромальными симптомами. Основными симптомами ИМ являются: лихорадка, тонзиллит, генерализованная лимфаденопатия (ЛАП), гепатоспленомегалия, экзантемы (у 30% больных — эритематозные, розеолезные, папулезные и др. высыпания).

С первых дней болезни в периферической крови лейкопения и нейтропения, лимфоцитоз, плазматические клетки. Характерные изменения в периферической крови появляются после 5-го дня болезни: развивается лейкоцитоз до  $10\text{--}13 \times 10^9/\text{л}$  (возможен гиперлейкоцитоз до  $18\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитоз, возрастает количество плазматических клеток, появляются атипичные монолимфоциты (10–60% и выше). Выздоровление наступает через 2–4 недели, но могут сохраняться ЛАП,

гепатоспленомегалия, атипичные мононуклеары, что указывает на затяжное течение ИМ. При хроническом ИМ отмечаются персистирующая ЛАП, гепатит, спленомегалия, гипоплазия костного мозга, интерстициальная пневмония (Никифорова Т. А. и др., 2004; Рахманова А. Г. и др., 2001).

**Лимфома Беркитта.** Лимфома Беркитта (ЛБ) распространена в Центральной Африке и других регионах, чаще у детей 3–7 лет, однако у больных со сниженным иммунным статусом ЛБ встречается в различных регионах. Лимфоме выявляют в почках, яичниках, забрюшинных лимфоузлах, челюсти, надпочечниках, желудке, в мозговых оболочках и веществе ГМ (Рахманова А. Г. и др., 1990). При осмотре больных — единичные или множественные образования челюсти с диффузным распространением на слюнные железы, щитовидную железу. Опухоль быстро растет и вызывает деформацию носа и челюстей, разрушает кости, нарушается дыхание и глотание. Появляется лихорадка, при тяжелом течении — поражение костей опорно-двигательного аппарата, неврологические расстройства, нарушение функции тазовых органов.

**Назофарингеальная карцинома** — это злокачественная опухоль с локализацией на латеральной стороне полости, прорастает в носоглотку и метастазирует в подчелюстные лимфоузлы. Риноскопия выявляет опухоль бугристого вида или напоминает полип. С ростом опухоли у больных снижается слух, боли с иррадиацией в височную область. Общетоксические симптомы, невралгия ветви тройничного нерва.

**Лейкоплакии** слизистых оболочек языка, полости рта, красной каймы губ. Возможно поражение слизистой оболочки вульвы, клитора, влагалища и шейки матки, головки полового члена. Характерно появление участков белого или белесовато-серого цвета в диаметре до 2–3 см с четкими границами, кровоточивость при травмировании. Назофарингеальная карцинома и лейкоплакии часто выявляются у больных с тяжелыми иммунодефицитами (онкология, онкогематология, ВИЧ-инфекция и СПИД). Терапия предусматривает комбинированное лечение химиопрепаратами, противовирусными средствами, рекомбинантными интерферонами и иммуноглобулинами; по показаниям оперативное лечение.

## Инфекции, вызванные ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8

**ВГЧ-6 и ВГЧ-7.** Выраженный тропизм ВГЧ-6 к лимфоидным и глиальным клеткам указывает на его возможное этиологическое значение в индукции лимфопролиферативных и гематологических заболеваний, а также иммунодефицитных состояний. Считают доказанным участие ВГЧ-6В в развитии не связанного с ВЭБ инфекционного мононуклеоза (мононуклеозоподобный синдром), лихорадочных заболеваний с генерализованной ЛАП, внезапной экзантемы. ВГЧ-6А — в развитии энцефалитов у лиц с иммунодефицитными состояниями, злокачественной В-клеточной лимфомы, лимфогрануломатоза, синдрома хронической усталости. В современной литературе имеются сведения, косвенно указывающие на вероятность участия ВГЧ-6 в развитии саркоидоза, синдрома Шегрена, болезни Крона, аутоиммунного тиреоидита. У части больных с этими заболеваниями в клетках пораженных органов выявлены генетические последовательности ВГЧ-6. Доказано значение ВГЧ-6 в развитии лимфопролиферативных поражений с моноклональной пролиферацией В-клеток. Выявлена причастность ВГЧ-6 к развитию острых гепатитов у взрослых и детей, в т. ч. и злокачественных форм заболевания с фульминантным течением и гибелью ребенка через неделю после появления первых симптомов. С ВГЧ-6 связывают появление розовой сыпи новорожденных, фатального гемофагоцитарного синдрома.

**Синдром хронической усталости (СХУ)** — впервые описан у взрослых в США, штате Невада. СХУ характеризуется длительным субфебрилитетом, ночной потливостью, катаральными явлениями, мышечной слабостью и миалгиями, артралгиями, распространенной ЛАП (шейные, затылочные, подмышечные лимфоузлы), прогрессирующими неврологическими изменениями, среди которых ведущее место занимает нарастающая хроническая слабость, приводящая к потере трудоспособности. Возрастает частота обострений хронических бактериальных и вирусных заболеваний. Чаще развитие СХУ связывают с ВГЧ-6 или ВГЧ-7.

Большой вклад в исследования по психонейроиммунологии у больных СХУ и СПИДом внесли американские ученые Д. Гольдштейн

и Дж. Соломон. Они выдвинули теорию возникновения СХУ как мультипричинного расстройства нейроиммунных механизмов под действием инфекционных агентов у генетически предрасположенных людей, авторы приводят доказательства дисрегуляции ЦНС, преимущественно ее височно-лимбической области. При воздействии целого ряда факторов, таких как тяжелый эмоциональный стресс, неблагоприятная экология, интоксикации, травмы, хирургические вмешательства, реактивация латентных вирусов, главным образом семейства герпесвирусов (ВПГ-1, 2, ВГЧ-6, 7, 8, ВЭБ, ЦМВ), заболевание может развиться у 85% больных (Арцимович Н. Г., Корнев А. В., 2004).

**Инфекция, ассоциированная с ВГЧ-7.** Клинические проявления инфекции ВГЧ-7 изучаются. Имеются доказательства, что ВГЧ-7 совместно с ВГЧ-6 может вызывать СХУ, а также экзантематозные и лимфопролиферативные заболевания. В терапии инфекций, обусловленных ВГЧ-6, ВГЧ-7, используют фоскарнет, считают возможным применение цидофовира, лобукавира (Рахманова А. Г. и др., 2001). Хорошие результаты получены при комплексной терапии с включением иммуномодуляторов — кемантана и бромантана: наряду с клиническим улучшением у 75–85% пролеченных больных нормализовались показатели Т-клеточного иммунитета, восстанавливались показатели гуморального иммунитета и фагоцитарной активности макрофагов (Арцимович Н. Г. и др., 2004).

**Инфекция, ассоциированная с ВГЧ-8.** Саркома Капоши (СК) — злокачественное опухолевое заболевание ретикулогистиоцитарной системы с преимущественным поражением кожи, внутренних органов и лимфатических узлов. Впервые описана М. Капоши в 1872 г. В соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей 1974 г. СК относится к злокачественным опухолям кровеносных сосудов (Родионова А. Н. и др., 1989). В нашей стране за период 1959–1989 гг. СК регистрировали не часто, по данным ЦКВИ, было зарегистрировано 230 больных СК, а в последующие годы регистрировали по 20–25 новых больных. Морфологическая структура различных клинических форм СК идентична и достаточно характерна, имеет свои кардинальные признаки: а) беспорядочное новообразование сосудов; б) пролифера-

цию веретенообразных клеток; в) наличие экстравазатов эритроцитов и отложений гемосидерина. Латентные вирусы (герпеса), активируясь в условиях иммунного дисбаланса, по-видимому, играют роль кофактора в процессе опухолевой трансформации мезенхимальных клеток элементов сосудистой стенки. В настоящее время выделяют 4 основные клинические формы СК: классическую (идиопатическую), эпидемическую (связанную с ВИЧ-инфекцией), эндемическую (африканскую) и иммуносупрессивную (ятрогенную).

### Урогенитальный герпес

Учитывая механизм заражения, выделяют ГИ врожденную и приобретенную. Последняя может быть первичной и вторичной (рецидивирующей). Генитальный герпес в 76% случаев был обусловлен ВПП-2 и в 24% — ВПП-1 (Исаков В. А. и др., 1997, 2000). Болезнь выявляется у лиц молодого и среднего возраста, активных в сексуальном плане. Нередко подчеркивают, что ГГ чаще регистрируется у лиц, относящихся к группам риска, а также лиц со множественными и случайными половыми партнерами. Распространению ГГ, как и других венерических заболеваний, способствует алкоголизм и наркомания.

Первичный ГГ отличается от обострения болезни более тяжелым и продолжительным течением. После примерно 7 дней инкубационного периода пациенты отмечают общую интоксикацию с температурой, слабостью, ознобом, раздражительностью. На этом фоне появляются характерные пузырьковые элементы сыпи с серозным содержимым. Генитальный герпес у женщин нередко проявляется покраснением кожи и слизистых оболочек половых органов, отеком тканей, эрозиями различной величины, ощущением тяжести и давления в области промежности и кровянистыми выделениями при половых контактах. При этом поражаются наружные половые органы (половые губы, клитор), слизистая влагалища и шейки матки, которая является основным местом нахождения вируса герпеса у женщин (табл. 8).

Воспалительный процесс может распространяться на мочевой пузырь и уретру. Интенсивность местных симптомов нарастает в первые

7–10 дней. Так, везикулярные элементы сохраняются до 6–8 дней, вирусы выделяются около 12 дней, а полная эпителизация (заживление) наступает через 18–20 дней. Субъективные ощущения (зуд, жжение, болезненность), сопровождающие герпетические поражения, являются следствием инфекционного воспаления нервов. Важно отметить, что определенные отделы нервной системы, в частности паравертебральные ганглии, являются резервуаром латентного ВПГ. В межрецидивный (спокойный) период при ГГ вирус находится в чувствительных ганглиях поясничного или крестцового отделов симпатической нервной системы. При неблагоприятных условиях происходит активация вируса. У мужчин поражается уретра, мочевого пузыря, простата, семенники. При орорегенитальных контактах инфицируются миндалины, слизистые полости рта, при аногенитальных — область ануса, прямая кишка.

Таблица 8

#### Локализация герпетических высыпаний у леченных больных

Пол	Локализация процесса	Показатели	
		абсолютное число (n=192)	в %
М n=62	Головка полового члена	34	54,8
	Крайняя плоть	20	32,2
	Тело полового члена	6	9,7
	Кожные покровы лобковой области	2	3,3
	Всего:	62	100
Ж n=130	Малые половые губы	56	43
	Большие половые губы	36	27,7
	Промежность	28	21,5
	Область клитора	6	4,6
	Область преддверия влагалища	4	3,2
Всего:	130	100	

При ГГ рецидивы заболевания возникают в 50–75% случаев, что значительно выше показателей обострения при экстрагенитальной локализации инфекции. Специальные исследования показали, что при первичном герпесе, вызванном ВПГ-2, рецидивы наступали в 94–95% случаев,

в среднем через 50 дней. При инфицировании половых органов ВПГ-1 типа они возникали в 50% случаев с интервалом в 1 год, а в отдельных случаях — через 400–500 дней. Частота этиологической расшифровки урогенитальных заболеваний увеличивается при хронических формах в периоде обострения заболеваний. При анализе эякулята на хламидийную, микоуреаплазменную и ГИ у больных хроническим простатитом (Веселков А. В. и др., 2002) увеличение частоты выявления антигенов этих инфекций отмечено уже при обнаружении более 20 лейкоцитов в поле зрения, причем отмечается наиболее высокий уровень антигенов ВПГ (до 86,2%) по сравнению с другими возбудителями. Ю. А. Бажин (2002) отмечает моноинфекцию ВПГ в эякуляте в 68,4%, ЦМВЧ — 71,9%, микст-инфекции ГГ у 26,3% больных.

Обследование женщин на ГГ проводится при наличии высыпаний, изъязвлений в области наружных половых органов, хронических вульвовагинитов, эндоцервицитов, рецидивирующих эрозиях шейки матки, хронических сальпингоофоритов и эндометритов, не поддающихся стандартной антибактериальной терапии, кондиломах, при наличии в анамнезе выкидышей и мертворождений. Так, в 83,6% случаев при стойких, не поддающихся терапии кольпитах, лейкоплакиях шейки матки выделяют ВПГ как один из ведущих этиологических факторов заболевания. При этом ГГ протекает атипично. На основании особенностей клинического течения, наличия герпетического антигена в эпителиальных клетках вульвы, влагалища и периферической крови можно говорить об имеющейся длительно текущей хронической ГИ. Наблюдали восходящий герпетический эндометрит с генерализацией инфекции и летальным исходом больной.

При обследовании больных с часто рецидивирующим ГГ (частота рецидивов 6 и более в году) нередко констатировали инфицирование одновременно несколькими герпесвирусами.

*Так, наблюдалась больная П., 24 лет, страдающая рецидивирующим ГГ (частота рецидивов 1 раз в месяц) с локализацией герпетической сыпи в области малых половых губ, промежности. Материал, забранный из урогенитального тракта пациентки (влагалище, цервикальный*

канал, уретра), обследовали вирусологически (выделение вирусов в чувствительных клеточных культурах), методом дот-гибридизации. Вирусологически были выделены ВПГ-2 и ВГЧ-6, методом дот-гибридизации констатировали присутствие ВПГ-2, ВГЧ-6 и ВЭБ, а структура ВГЧ-6 была изучена с помощью электронной микроскопии. Возможно, что ВГЧ-6 активировал другие ГВ с развитием очередного клинического рецидива ГГ у больной.

**Бессимптомное течение генитального герпеса.** Среди различных форм генитальной ГИ выделяется так называемый асимптомный (бессимптомный) герпес, а в 60–70% случаев ГИ проявляется клинически (Scott T. F., 1986; Corey L. et al., 1988; Sweet R. L., Gibbs R. S., 1990). Бессимптомно протекает до 60% всех случаев РГГ, при таком течении реактивация ВПГ происходит без развития симптомов заболевания (Хахалин Л. Н., 1998). L. Frenkel et al. (1993) показано, что у 16% серопозитивных беременных женщин имеет место клиническая реактивация заболевания во время беременности.

**Бессимптомное выделение ВПГ с эктоцервикса.** Последствия размножения вируса в клетке могут варьировать от гибели клетки до незначительных, но потенциально очень важных изменений ее функции и антигенной специфичности. Заражение восприимчивых клеток не означает, что неизбежно будет происходить размножение вируса и накопление его потомства. Принципиальным является выделение следующих видов *локальной вирусной инфекции*: продуктивной, ограниченной и abortивной. Продуктивная инфекция происходит в восприимчивых клетках и характеризуется продукцией инфекционного потомства.

Основное место первичной инфекции ВПГ у женщин — шейка матки. ВПГ был изолирован из шейки матки во время первичного заражения у 88–90% женщин с первичной ВПГ-2 инфекцией, которые имели везикулезную сыпь на наружных гениталиях, у 65% — с повторным эпизодом ВПГ-2 инфекции, и у 80% женщин с ВПГ-1. При рецидивирующем ГГ вирус выделен только у 12%. Большинство (89%) женщин, выделяющих вирус при первичном эпизоде заболевания, имели изменения на шейке матки. У женщин с бессимптомным выделением ДНК ВПГ, опреде-

ляемым методом ПЦР, при использовании электронной микроскопии ультратонких срезов эпителия шейки обнаружены признаки морфологических изменений структурной организации сборки вирусов, что является доказательством их неполноценности (дефектные вирусные частицы). Именно этим объяснен факт отсутствия клинических симптомов ГИ у этих пациенток и сделан вывод о том, что обнаружение ДНК ВПГ в материале из генитального тракта при отсутствии симптомов заболевания не может служить поводом для назначения противовирусной терапии (Зудин А. Б., 2000).

При использовании метода определения антител к неструктурным белкам (АНБ) ВПГ показано, что минимальная клиническая симптоматика в виде симптомов зуда и раздражения в области наружных половых органов в сочетании с выделением ДНК ВПГ в 90,9% случаев указывала на наличие репликативной фазы ГИ (Кохреидзе Н. А., 2001). В случае отсутствия минимальных клинических симптомов частота обнаружения АНБ ВПГ снижалась почти втрое. АНБ ВПГ с большей частотой выявлялись в разгар клинических проявлений РГГ и значительно реже при угасании клинических признаков заболевания. Отмечено снижение титра этих антител по мере стихания клинически выраженного рецидива. Данное обстоятельство подчеркивает важность правильной оценки врачом именно клинических симптомов в диагностике рецидивирующей ГИ. Разные авторы определяют возможную биологическую роль бессимптомного выделения ВПГ у беременных женщин. Бессимптомное выделение ВПГ к началу родов у женщин, имеющих РГГ длительное время, не ассоциируется с плохим прогнозом для новорожденного (Ярославский В. К. и др., 1997; Brown Z. A., 1996). Обследование 198 беременных с РГГ в последние недели беременности показало, что даже серийный дородовой культуральный скрининг на ВПГ-инфекцию не предопределяет риск интранатального инфицирования плода (Garland S. M. et al., 1999).

Считают, что *ВПГ играет роль кофактора в канцерогенезе шейки матки*. Работы в этом направлении ведутся давно, получено множество подтверждающих фактов. Исследования, проведенные в лаборатории иммунологии НИИ АГ им. Д. О. Отта, показали, что выделение

ДНК ВПГ с поверхности эрозии шейки матки в 60% случаев сочетается с обнаружением АНБ, т. е. сопровождается репликативной фазой ГИ (Кохреидзе Н. А., 2001; Сельков С. А. и др., 1997). В присутствии ВПГ увеличивается вероятность развития диспластических процессов в многослойном плоском эпителии шейки матки с формированием внутриэпителиальной цервикальной неоплазии. Прием оральных комбинированных контрацептивов может являться кофактором в развитии рака шейки матки, особенно в сочетании с ВПГ-2 инфекцией и папилломавирусной инфекцией (Серов В. Н., Пауков С. В., 1998).

**Генитальный герпес и беременность.** Вирусы герпеса передаются различными путями, но все же наибольшее значение имеет половой путь инфицирования. В США ежегодно регистрируют 6–10 млн случаев ГГ, из которых примерно 3/4 имеют тенденцию к латентному или рецидивирующему течению. Эта форма герпеса, диагностируемая вирусологически у 1,0–1,5% беременных женщин, имеет очень серьезное значение. Ведь в результате этого интранатально инфицируется 0,003–0,05% всех живорожденных детей. Следует иметь в виду, что пузырьковые поражения кожи встречаются только у 1/3 больных ГГ. Однако на их наличие следует обращать пристальное внимание, поскольку в этом случае повышается риск инфицирования плода в родах до 40–60%.

Помимо клинически манифестных форм ГИ, известны ее бессимптомные и скрытые формы. Считают, что инфицированность вирусами герпеса может служить причиной неразвивающейся беременности в 20%, вторичного бесплодия — в 60%, невынашивания беременности — в 20%, внутриутробного инфицирования — в 20% случаев. Герпетическая инфекция может способствовать наступлению преждевременных родов в 80%, незрелости ребенка — в 60%, неонатальной летальности — в 20%, синдрома дыхательных расстройств — в 12%, развитию атипичной пневмонии на первом году жизни — в 30% случаев.

Установлено, что инфицирование в I триместре беременности приводит к развитию у плода микро-, гидроцефалии, пороков сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы, скелета, катаракты, глухоты. Инфицирование во II и III триместрах вызывает у плода

гепатоспленомегалию, анемию, желтуху, гипотрофию, пневмонию, менингоэнцефалит, сепсис. Необходимо подчеркнуть, что сепсис у плода чаще является причиной его антенатальной гибели.

Восходящий путь инфицирования (из шейки матки) сопровождается размножением и накоплением возбудителя в околоплодных водах и имеет клинические проявления в виде многоводия, невынашивания беременности, задержки внутриутробного развития, отекающего синдрома и пр. Но поражение плода чаще имеет менее тяжелый характер, чем при трансплацентарной передаче инфекции.

Показано, что среди беременных женщин, серопозитивных к ВПГ-2, частота угрозы прерывания беременности в 5 раз выше, а многоводие — в 10 раз чаще по сравнению с показателями в группе серонегативных женщин. Невынашивание беременности (ранние и поздние выкидыши, неразвившаяся беременность) отмечаются у 29% беременных, серопозитивных к ВПГ-2. Среди осложнений родового акта установлен высокий процент несвоевременного излития околоплодных вод. При невынашивании беременности и наличии воспалительных изменений придатков матки ГИ выявляется в 4–8 раз чаще, чем в контрольной группе (Коломиец Н. Д. и др., 1984). Инфицирование может произойти и интранатально, особенно при наличии ГГ у матери.

**Лабораторная диагностика.** Диагноз ГИ подтверждается с помощью классического вирусовыделения на чувствительных клеточных культурах, иммунофлюоресцентным и серологическим методами, проведением вольвокольпоцервикоскопии, использованием современных молекулярно-биологических методов (ПЦР, ЛЦР, дот-гибридизация), что позволяет диагностировать всю группу герпесвирусов, включая ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8 типы (Борисова В. В., 1995; Исаков В. А. и др., 1999). Показано, что у 76% больных ГГ вызван ВПГ-2, а у 24% — ВПГ-1 типа. Причем ГГ как моноинфекция протекал лишь у 22–24% больных. Многие исследователи подчеркивают важную роль одновременного использования нескольких методов диагностики (Баринский И. Ф. и др., 1986; Исаков В. А. и др., 1999; Сельков С. А., 2001). В качестве скринингового метода при диагностике ГВИ рекомендуется использовать

метод ПЦР, иммуноферментный анализ (ИФА) и реакцию иммунофлюоресценции (РИФ), а в качестве подтверждающего — метод выделения ВГ на чувствительных клеточных культурах (Башмакова М. А., Савичева А. М., 2000). Предлагаются и другие диагностические алгоритмы. Вирусологический метод является «золотым стандартом» в диагностике ГВИ. Отличительной особенностью данного метода является высокая степень достоверности полученных результатов, а также высокая чувствительность (85–100%) и специфичность (100%), возможность получения чистой культуры возбудителя для его дальнейшего изучения, в частности испытания чувствительности к антивирусным препаратам; недостатком — длительность проведения (от 2 до 5–14 дней). Кроме того, этот метод недоступен большинству медицинских учреждений, так как культивирование с использованием клеточных культур является процессом трудоемким, дорогостоящим, требующим высокой квалификации персонала. Чувствительность метода зависит от времени, прошедшего с момента забора материала до посева, от качества забора материала, условий транспортировки, от качества используемых сред и реагентов.

## Лечение герпесвирусных инфекций

### Принципы терапии герпетической инфекции

Лечение больных рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ) представляет определенные трудности как из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания, часто рецидивирующего течения, так и в связи с отсутствием высокоэффективных и доступных противогерпетических химиопрепаратов (ХП) в сети практического здравоохранения.

В терапии больных РГГ мы придаем большое значение выработке тактики ведения пациента, установлению хорошего психологического климата во взаимоотношениях больного и врача, подбору оптимальных лекарственных форм и схем лечения, последующему диспансерному наблюдению

Доверительные отношения с пациентом особенно важны, ибо у 30–50% больных РГГ имеются различные нарушения со стороны психоэмоциональной сферы. Так, S. M. Bierman (1978) при анализе поздних психологических реакций у больных РГГ показал, что депрессия беспокоила 50% больных, ограничение контактов — у 53%, снижение либидо — у 35%, сексуальная абстиненция — у 10%, пониженная работоспособность — у 40% и суицидальные мысли были отмечены у 10% обследованных лиц. К сожалению, часть больных РГГ реализуют на практике свои суицидальные наклонности. Поэтому мы считаем обоснованным консультирование пациентов с РГГ специалистами различного профиля: психологами, гинекологами, сексопатологами, психотерапевтами, дерматовенерологами, инфекционистами, иммунологами и др.

Открытые с помощью методов молекулярной биологии механизмы репликации ВПГ, а также изучение взаимодействия герпесвирусов с чувствительными клетками позволили создать целый ряд

эффективных химиотерапевтических средств, обладающих противогерпетической активностью. Клинический опыт их применения показал, что, быстро и эффективно купируя острые проявления ГИ, противогерпетические средства не предотвращают повторного рецидивирования хронической ГИ, а в ряде случаев даже не снижают частоту рецидивов. Учитывая, что при герпесе, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, для повышения эффективности проводимого лечения в схемы терапии необходимо включать иммунобиологические препараты, способствующие коррекции иммунного статуса больного. Однако даже при применении современных схем комплексной терапии острых проявлений ГГ не всегда удается избежать повторного рецидивирования заболевания, а в ряде случаев добиться нормализации иммунологических показателей у больных с этим недугом. В связи с этим необходимо продолжить лечение в межрецидивный период с целью закрепления полученного терапевтического эффекта, коррекции остаточных иммунологических нарушений и создания благоприятных условий для проведения заключительного этапа лечения, дающего выраженный противорецидивный эффект, каким является применение герпетической вакцины. Иными словами, больные рецидивирующим ГГ требуют лечения как в остром периоде (рецидив), так и в периоде реконвалесценции и в межрецидивном (ремиссия) периоде болезни.

Изложенные выше общие принципы терапии определяют комплексный системный подход к лечению ГГ, причем в случае хронического рецидивирующего герпеса необходимым условием борьбы с этим заболеванием является проведение терапии в 4 взаимосвязанных между собой этапа, подробно описанных ниже. Длительность, интенсивность и объем терапевтических вмешательств определяются клинической формой заболевания и тяжестью его течения, а также периодом болезни, возрастом, наличием осложнений и сопутствующей патологии.

### Принципы этапного лечения и профилактики герпетической инфекции (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1991, 1996)

#### I ЭТАП — ЛЕЧЕНИЕ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД БОЛЕЗНИ (РЕЦИДИВ).

1. Базовая терапия — противогерпетические препараты (внутривенно, перорально, местно). Обязательное увеличение дозы химиопрепарата (в 2 раза по сравнению с лицами с нормальной иммунной системой) и продолжительности курса лечения и профилактики (недели, месяцы) у лиц с ИДС. Антивирусные (этиотропные) химиопрепараты с различным механизмом действия применяются в сочетании с иммунобиологическими средствами: препараты ИФН или его индукторы, иммуномодуляторы, системная энзимотерапия (про- или пребиотики).
2. Природные антиоксиданты (витамины Е и С), курс 10–14 дней.
3. В случае выраженного экссудативного компонента показаны ингибиторы простагландинов (индометацин и др.), курс 10–14 дней.

#### II ЭТАП — ТЕРАПИЯ В СТАДИИ РЕМИССИИ, ПОСЛЕ СТИХАНИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ (РАННЯЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИЯ, 8–15-й дни рецидива).

Основная цель — подготовка больного к вакцинотерапии.

1. Иммуномодуляторы (возможно те же, что и в остром периоде).
2. Адаптогены растительного происхождения.
3. При выраженной иммуносупрессии — гормоны тимуса (тималин и др.) коротким курсом.

Продолжается коррекция ферментативных нарушений, восстановление нормальной микрофлоры кишечника (системная энзимотерапия, про- или пребиотики).

#### III ЭТАП — СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ВАКЦИН (инактивированных, рекомбинантных, через 2–3 месяца после окончания рецидива).

Цель вакцинации — активация клеточного иммунитета, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма. Этот этап наступает после достижения стойкой клинико-иммунологической

ремиссии (если это оказывается возможным). Хороший эффект получен при использовании инактивированной вакцины «Витагерпавак» (Москва) в сочетании с циклофероном.

#### **IV ЭТАП — ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.**

Активное наблюдение с клинико-лабораторным мониторингом, санация хронических очагов инфекции, иммунореабилитация. Симптоматическая (патогенетическая) терапия с учетом состояния пациента (системная энзимотерапия, пребиотики, иммуномодуляторы и т. д.). Повторное использование вакцины с целью профилактики рецидивов ГВИ.

#### **Преимущества комплексной терапии герпетической инфекции**

- Сочетанное применение противогерпетических химиопрепаратов и иммунобиологических средств обеспечивает аддитивный или синергидный эффект.
- Снижение дозы противовирусного химиопрепарата, а следовательно, вероятности развития побочных эффектов, уменьшение токсического воздействия на организм больного.
- Снижение вероятности возникновения устойчивых штаммов герпесвирусов к данному препарату.
- Достижение иммунокорректирующего эффекта.
- Сокращение продолжительности острого периода болезни и сроков лечения.

#### **Критериями оценки эффективности лечения являются:**

- уменьшение времени везикуляции;
- уменьшение времени эпителизации;
- уменьшение площади поражения;
- уменьшение/исчезновение общеинтоксикационного синдрома;
- увеличение продолжительности ремиссии в 1,5–2 раза и более;
- уменьшение частоты осложнений: ганглионит, менингит и др. (в случае опоясывающего герпеса).

Противовирусные препараты применяют нередко одновременно местно и парентерально (перорально). Хороший терапевтический эф-

фект дает ацикловир, а также препараты второго поколения — валацикловир (валтрекс) и фамцикловир (фамвир). Менее активны бромурин, бонафтон, теброфеновая или флореналева мазь. Используют препараты растительного происхождения (флакозид, хелепин, алпизарин). Курс лечения рецидива ГИ обычно составляет 5–10 дней (табл. 9).

Более 30 лет АЦ применяется в лечении больных ГИ. За это время в мире ацикловиром пролечено свыше 50 млн человек. Наш коллектив за последние 10 лет накопил большой опыт применения АЦ при лечении более 800 больных различными формами ГИ, в том числе генитальным герпесом. АЦ обладает выраженным противогерпетическим действием, быстро купирует основные клинические проявления РГГ у больных, что способствует наступлению ремиссии.

Химическая структура АЦ представляет собой ациклический аналог дезоксигуанозина, природного компонента ДНК, где кольцевая структура сахара замещена ациклической боковой цепью. В результате такой модификации вирусная ДНК-полимераза воспринимает его в качестве субстрата для производства вирусной ДНК. Являясь аналогом дезоксигуанозина, АЦ, подобно другим нуклеозидным аналогам, должен фосфорилироваться, прежде чем станет активным. Фосфорилирование, в результате которого образуется ацикловиртрифосфат (АЦТФ) — конечный продукт, нарушающий синтез вДНК, происходит в три этапа с образованием последовательно моно-, ди- и ацикловиртрифосфата. Основной, первый этап фосфорилирования АЦ происходит под воздействием специфического фермента ВПГ — тимидинкиназы, причем этот процесс не наблюдается в сколько-нибудь заметной степени в неинфицированной клетке. В результате ошибки вирусной ДНК-полимеразы АЦТФ встраивается в вирусную ДНК и прерывает синтез вирусной ДНК, блокируя репликацию вирусных частиц.

Таким образом, два ключевых свойства — высокая избирательность и низкая токсичность по отношению к клеткам организма человека, обеспечили ацикловиру успех среди остальных противогерпетических препаратов. Однако чувствительность к АЦ различных герпесвирусов неодинакова. В порядке убывающей чувствительности к АЦ они

располагаются следующим образом: ВПГ-1, ВПГ-2, вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса, вирус Эпштейна-Барра и ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7, у которых отмечается недостаток вирусспецифической тимидинкиназы, что требует для их подавления более высоких концентраций АЦ.

Таблица 9

### Средства терапии и профилактики герпесвирусных инфекций

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
А. Аналоги нуклеозидов, пирофосфатов и другие препараты	Б. Ингибиторы с другим механизмом действия
Ацикловир (зовиракс виролекс), валацикловир (валтрекс), фамцикловир (пенцикловир), ганцикловир, валганцикловир*, видарабин, цитарабин, фомивирсен*, фоскарнет, рибавирин, идоксиуридин, трифтортимидин*, трифуридин*, цидофовир*, лобукавир*, соривудин*, бривудин*	Аллокин-альфа, аллоферон, алпизарин, бонафтон, оксолин, риодоксол, флореналь, теброфен, флакозид, хелепин, тромантадин, дезоксирибонуклеаза, полирем, панавир, пандавир (Болгария), эпиген (Испания), виусид (Испания)
II. СРЕДСТВА ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ И ИНТЕРФЕРОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	
А. Специфические гамма- и иммуноглобулины	Б. Интерфероны и их индукторы
Человеческий иммуноглобулин, цитотект (ФРГ), интраглобин (ФРГ), пентаглобин (ФРГ), везикбулин (Болгария),	человеческий лейкоцитарный интерферон, амиксин, изопринозин, ликопид, виферон, лейкинферон, ридостин, камедон, неовир, циклоферон, реаферон, реаферон-ЕС-липинт, риальдерон, роферон-А (Швейцария), полиоксидоний, витамедин-М, веллферон (Великобритания), кагоцел
III. ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ	
(а) Живые; (б) инактивированные («Витагерпавак»); (в) рекомбинантные	

Примечание: \* — выделены новые импортные противогерпетические препараты.

Следует отметить, что не существует общепринятой классификации противогерпетических средств. Их можно группировать по химической структуре, точке приложения или механизму действия. До появления специфически действующих аномальных нуклеотидов в терапии ГИ чаще всего использовали сочетания специфических ингибиторов синтеза вирусной ДНК с неспецифическими иммуномодуляторами или противогерпетическими вакцинами (табл. 9). В настоящее время в терапии ГИ приоритетное значение получили аномальные нуклеотиды, в частности, АЦ, который стал моделью для создания серии других синтетических противогерпетических препаратов (ганцикловир, фоскарнет, валацикловир, фамцикловир и пр.).

Сегодня врач может выбрать противогерпетический препарат; в то же время следует помнить о недостатках, присущих всей группе ациклических нуклеозидов: препараты подавляют только активную репликацию герпесвирусов. Поэтому разовое (курсовое) использование препаратов этой группы не предотвращает развития рецидивов болезни, инфицирования родственным или новым типом герпесвирусов, не влияет на показатели иммунитета (Исаков В. А. и др., 1993; Хахалин Л. Н., 1997).

### Перспективы терапии герпесвирусных инфекций

Необходимо упомянуть о двух основных подходах, которые были применены для решения отмеченных проблем.

Первый подход был нацелен на улучшение нуклеотидной структуры препаратов для достижения более высокой биоусвояемости, внутриклеточной фармакокинетики или противовирусной активности. Ранее были суммированы механизмы действия противовирусных соединений, воздействующих на синтез вирусной ДНК.

Второй подход состоял в создании совершенно новых химических структур, обладающих абсолютно различными механизмами действия с целью усовершенствования их *in vitro* противогерпетической активности.

Для лечения ЦМВ-инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом, ВГЧ-6 у лиц после трансплантации стволовых клеток одобрено внутривенное

применение ганцикловира и фоскарнета (Yoshikawa T., 2003). Исследуется возможность применения пероральных форм ганцикловира, лобукавира, ISIS 2922 и цидофовира при ЦМВИ, а соривудина при ОГ.

Разрабатывается схема применения ВАЦ для предупреждения ЦМВ-инфекции, а фамцикловира и лобукавира – для лечения вирусного гепатита В.

Ведутся работы по применению п-докозанола при ВПГ-, а сидофовира – при ВПГ- и ЦМВ-инфекциях, для лечения других вирусных инфекций. Известно, что при ЦМВИ побочные эффекты от специфической терапии труднее контролировать чем течение самой ЦМВИ, а применение этих препаратов в клинике объясняется лишь тяжестью заболевания и отсутствием более безопасных терапевтических средств. Проблема токсичности анти-ЦМВ средств остается одной из главных, хотя ситуация улучшилась в связи с разработкой новых лекарственных форм. Напротив, анти-ВПГ препараты всегда служили стандартом безопасности, которому должны удовлетворять все вновь появляющиеся химические соединения.

Недавно опубликованы сообщения **об ингибиторах хеликаз и праймаз** — первых нуклеозидных антивирусных соединениях, которые, согласно доклиническим данным, значительно превосходят по действию современные средства лечения ВПГ-инфекции (Crute J. J., 2002; Kleymann G., 2003). Хеликаза и праймаза — это ферменты ГВ, которые «разворачивают» (расплетают) вДНК и начинают транскрипцию вДНК, т. е. участвуют в начальных этапах репродукции вирусов герпеса. Разработанные препараты ингибируют указанные ферменты, прерывая цикл размножения ВПГ.

Препарат *VAU57-1293* использовали при лечении экспериментального ГГ у морских свинок (ВПГ-2). Эффективность лечения значительно выше, чем ВАЦ: быстрее проходили клинические симптомы ГГ, значительно продолжительнее был период ремиссии.

Препарат *BILS 179 BS*: ИД<sub>50</sub> (доза препарата, ингибирующая вирусную репродукцию на 50%) была в 5–50 раз ниже, чем у АЦ и ВАЦ, и в 10–50 раз ниже, чем у ФЦВ. Индекс селективности в 8 раз выше, чем

у АЦ и ВАЦ, и в 10 раз выше, чем у ФЦВ. Существенные различия выявлены в частоте резистентности вирусов герпеса к ХП: к АЦ, ВАЦ, ФЦВ —  $1 \times 10^{-3}$ , а к ингибитору хеликаз-праймаз —  $0,5-4 \times 10^{-6}$ , т. е. намного реже (Kleymann G., 2003).

**Ингибиторы межбелкового взаимодействия ЦМВЧ** — новая группа низкомолекулярных соединений (молекулы) — AL5, AL9, AL12, AL18 и AL21 блокируют взаимодействие между вспомогательной субъединицей ДНК-полимеразы и каталитической субъединицей (С-концевые 22 аминокислоты), приводя к подавлению синтеза длинноцепочечной ДНК ЦМВ. Специфичны, низкотоксичны (Loregion A., Coen D. M., 2006). Несомненно, препараты ингибиторы хеликаз-праймаз и ингибиторы межбелкового взаимодействия ЦМВЧ позволят значительно повысить эффективность терапии рецидивирующих ГВИ, улучшат качество жизни пациентов.

### Тактика врача при лечении рецидивирующего генитального герпеса

Лечение РГГ не должно быть однонаправленным. В настоящее время стратегия лечения рецидивирующего ГГ включает:

(а). **Эпизодическое лечение обострений**, для чего используют АЦ в дозе по 200 мг 5 раз в день в течение 5–10 дней подряд. При тяжелом герпесе либо течении основного заболевания у лиц со сниженным иммунитетом дозировки необходимо увеличивать вдвое. Следует отметить, что раннее начало применения АЦ дает наиболее быстрый терапевтический эффект.

(б). **Длительную непрерывную супрессивную терапию** (6–12 мес. и более). После купирования острых явлений РГГ назначают АЦ в дозе по 400 мг 2 раза в день либо по 200 мг 4 раза в день в течение нескольких месяцев. Такая длительная непрерывная супрессивная терапия АЦ особенно показана больным, у которых заболевание часто рецидивирует (6 и более рецидивов в год), протекает тяжело или приводит к изменению в психике — при менструальном герпесе (Л. А. Марченко, 1996). При снижении общей дозы и частоты приема промежутки времени до

возникновения рецидивов уменьшались. Считается, что дозы и продолжительность лечения первичного эпизода ГГ и первого эпизода рецидивного ГГ должны быть в два раза больше, чем при лечении рецидивов, когда длительность лечения зависит от скорости регрессии клинических признаков рецидива.

(в). **Цели терапии опоясывающего герпеса.** Необходимо прервать репликацию ВОГ для: предупреждения развития неврологических нарушений, постгерпетической невралгии (ПГН), зостер-ассоциированной боли, профилактики распространения сыпи, развития офтальмогерпеса и менингоэнцефалита.

**При частоте рецидивирования герпеса более 6 раз в год целесообразно** назначение супрессивных схем противовирусных препаратов. Стандарной дозой для АЦ, при длительном хроническом применении считается доза 800 мг в сутки (400 мг 2 раза в день). Преимущество валацикловира состоит в возможности эффективного его применения только один раз в день по 500 мг. Фамцикловир, несмотря на его фармакокинетические преимущества перед первыми двумя препаратами, неэффективен при кратности его применения менее 2 раз в сутки. Продолжительность супрессивной терапии не определена.

Показано, что АЦ эффективен и хорошо переносится при супрессивной терапии, продолжающейся в течение 5 лет. В течение любого квартала пятого года лечения АЦ процент больных без рецидивов колебался от 85 до 90%. Более чем у 20% больных в течение всех пяти лет лечения вообще не было обострений.

Начиная работать с пациентом, врач обязан рассказать ему о провоцирующих факторах, чтобы затем больной попытался установить, какие факторы способствуют обострению болезни. Необходимо рассказать пациенту о начальных признаках РГГ, чтобы он мог сразу (рано!) начать применение АЦ. Это может существенно сократить продолжительность рецидива и даже помочь избежать фазы образования эрозий. Раннее лечение АЦ способствовало быстрому наступлению клинико-иммунологической ремиссии (Исаков В. А. и др., 1993, 1996).

Затем больного РГГ учат оказывать себе симптоматическую тера-

пию (прием анальгетиков), рассказывают о гигиене половых органов и необходимости воздержания от половых контактов во время болезни и лечения.

В последние годы появились сообщения, указывающие на возможность формирования резистентных штаммов ВПГ при использовании АЦ. Причем устойчивые к АЦ штаммы вируса герпеса чаще выделяются у больных с герпетическими пневмониями, энцефалитами, кожно-слизистой формой ГИ на фоне выраженного иммунодефицита. Противовирусная терапия герпеса у больных со сниженным иммунитетом имеет определенные особенности: дозы АЦ (валацикловира, фамцикловира) и продолжительность курса лечения увеличиваются в 2 раза. Применяются также фоскарнет, ганцикловир и видарабин.

Терапия инфекционного мононуклеоза включает назначение АЦ по 800 мг 5 раз в сутки перорально или парентерально по 5 мг/кг каждые 8 часов при тяжелом течении. Возможно применение видарабина по 7,5–15 мг/кг в сутки внутривенно капельно или фоскарнета по 60 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно капельно с последующим назначением препарата в дозе 90–120 мг/кг в сутки. Применяют фамцикловир (фамвир) по 250 мг 3 раза в день в течение 10–14 дней, иммунотропные средства (циклоферон, амиксин).

**Применение иммуномодуляторов.** До последнего времени на Западе терапию рецидивирующей ГИ проводили исключительно ацикловиром (и его производными). Однако лишь недавно западные коллеги признали ограниченность использования противовирусной монотерапии при лечении пациентов с ГИ и предлагают иммуномодуляторы в качестве потенциально нового способа лечения генитального герпеса (Leung D. T. et al., 2000; Marques A. R. et al., 2000; Miller R. L. et al., 2002). Это еще одно подтверждение правильности нашего стратегического направления на комплексную терапию больных рецидивирующей ГИ (в т. ч. генитальным герпесом) препаратами с противовирусной, иммуномодулирующей и антиоксидантной активностью.

Выделение в ряде случаев резистентных (в том числе исходно резистентных) к АЦ ВПГ представляет серьезную проблему при лечении

конкретного больного и может непосредственно повлиять на течение и исход заболевания. Это обстоятельство заставляет активно разрабатывать методы комплексной терапии РГГ с использованием антивирусных ХП в сочетании с ИФН и его индукторами. Широкий спектр физиологических функций интерферонов (противовирусная, радиопротективная, антипролиферативная и иммуномодулирующая) указывает на их контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза. Показано, что ИФН вызывает усиление клеточного иммунитета, что выражается в стимуляции фагоцитоза, повышении цитотоксичности ЕК, активации цитотоксичности иммунных лимфоцитов, увеличении экспрессии клеточных антигенов. Имеются указания о влиянии различных доз ИФН, в частности реаферона, как на систему цАМФ, так и на состояние клеточных мембран лимфоцитов. Сочетанное применение *in vitro* АЦ с ИФН или его индукторами давало потенцирующий и синергидный эффект в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и вируса Herpes zoster.

В своей работе мы применяли при лечении 75 больных РГГ генноинженерный  $\alpha$ -2 ИФН (реаферон), который вводили совместно с антиоксидантами. Реаферон в дозе 1 млн МЕ вводили внутримышечно ежедневно в течение 7–10 дней. Показан отчетливый терапевтический эффект у 78% пролеченных больных. Использование реаферона совместно с противовирусными препаратами оказалось еще более эффективным.

Широко используются интерферонсодержащие мази и кремы для местного лечения кожи и слизистых оболочек как монотерапия либо в сочетании с системным применением ИФН и противовирусных средств. Возможно использование липосомального ИФН. Как показали специальные исследования, при использовании липосом, содержащих ИФН, улучшается проникновение препарата внутрь клетки, пораженной вирусом, а также значительно увеличивается длительность его присутствия в месте введения по сравнению со временем нахождения там свободного ИФН. Кроме того, установлено, что ИФН в липосомах оказывается защищенным от действия протеаз, имеющих в биологических жидкостях организма.

Патогенетически обоснованным является назначение больным РГГ ферментативного препарата трипсина, являющегося аналогом естественного фактора противовирусной защиты организма. Нами применялся трипсин в комплексной терапии больных простым и опоясывающим герпесом. Препарат трипсина кристаллического назначали внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 0,02 мг/кг массы тела, не более 10 мг на инъекцию. Продолжительность курса составляла 5–10 дней. Получен стойкий клинический эффект.

Рекомендуется включать в терапию больных РГИ препараты с антиоксидантной активностью, позволяющие частично восстановить способность клеток крови к синтезу  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН. Применяют природные антиоксиданты (витамины Е и С) по схеме, курс 7–10 дней. В случае выраженного экссудативного компонента показано назначение ингибиторов простагландинов (индометацин и др.) в течение 7–10 дней.

Считают, что рецидивирующие формы герпеса встречаются у 2–6% населения, генитальным герпесом страдает 0,5–2,0%, а в развитых странах — до 6–10% взрослого населения. У больных с онкологической патологией герпетическая инфекция встречается в 50%, а при ВИЧ-инфекции — в 60–100% случаев. Таким образом, герпетическая инфекция является серьезной проблемой для больных с иммунодефицитными состояниями.

**С целью профилактики рецидивов ГИ**, в т. ч. генитального герпеса, в фазе клинико-иммунологической ремиссии можно использовать противогерпетическую культуральную сухую инактивированную вакцину с умеренной эффективностью, которую производит Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток. Следует отметить, что этот этап чаще наступает не ранее 2 месяцев после окончания фазы обострения ГГ, при наличии клинико-иммунологической ремиссии заболевания. *Базовая схема* вакцинации инактивированной вакциной: 0,2 мл вакцины вводят внутрикожно в сгибательную поверхность предплечья. Цикл вакцинации состоит из 5 инъекций, которые проводятся с интервалом в 4 дня. Основной курс включает 2 цикла с 10-дневными перерывами между ними. Для стойкого профилактического эффекта

необходимо проведение повторных курсов вакцинации через 3–6–12 месяцев (Баринский И. Ф. и др., 1986). Существуют и другие схемы введения вакцин.

Известно, что иммунодефицит у больных РГГ в фазе ремиссии может длительно сохраняться, в том числе остается низким титр сывороточных интерферонов, снижена продукция ИФН лейкоцитами. В связи с этим рекомендуют специфическую вакцинацию проводить на фоне использования препаратов ИФН и его индукторов. Разработанный нами принципиально новый подход к использованию противогерпетической культуральной сухой инактивированной вакцины позволил повысить эффективность вакцинации против простого герпеса с 48,7 до 90,8% ( $p < 0,05$ ).

Ранее мы предложили (1994–1996 гг.) использование противогерпетической вакцины в сочетании с **циклофероном** (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1994). Для вакцинотерапии отобрали 64 больных рецидивирующим ГГ в возрасте от 21 до 39 лет обоего пола. Частота рецидивов составляла 1 раз в 4–6 недель (часто рецидивирующая форма ГГ), продолжительность болезни — от 2 до 12 лет. Курс вакцинотерапии составлял 5 внутривенных инъекций по 0,2 мл через 72 часа. За сутки до введения вакцины больным назначались инъекции ЦФ (5 инъекций по схеме). Через 10 дней повторяли курс вакцинотерапии совместно с ЦФ. 34 больным назначали вакцину в сочетании с ЦФ, а 30 больным — только вакцину. Во время проведения терапии рецидивов заболевания не было. Однако в течение 1 месяца после проведенной терапии у 6 больных (17,6%), получавших вакцину и ЦФ, а также у 12 больных (40%), леченных только вакциной, были зарегистрированы рецидивы ГГ, которые купировались АЦ.

Продолжительность ремиссии ГГ увеличилась после применения вакцины в сочетании с ЦФ у 4 пациентов (11,7%) в 2,5–3,5 раза, а у 24 (70,7%) — в 4–5 раз. В группе больных, леченных одной вакциной, продолжительность ремиссии возросла лишь в 2,5–3,5 раза. Таким образом, отечественный индуктор интерферонов циклоферон может быть рекомендован для купирования рецидивов ГГ, а также для профилактики обострений заболевания с использованием вакцины в сочетании с ЦФ.

**Терапия генитального герпеса у беременных.** Существует рациональная тактика ведения родов у женщин, основанная на использовании мероприятий противозидемического режима и расширении показаний к оперативному родоразрешению. В случае развития локализованных форм инфекции во время беременности показано назначение специфического противогерпетического лечения. Однако большинство специфических противогерпетических препаратов обладают токсичностью по отношению к плоду и поэтому не могут быть применимы для парентерального введения. Местные формы этих препаратов (мази, кремы, гели) применимы во время беременности без каких-либо ограничений (Ярославский В. К. и др., 1996).

При типичной клинической и атипичной формах ГИ показано специфическое лечение противогерпетическими препаратами в сочетании с терапией, направленной на сохранение беременности. В настоящее время еще недостаточно разработан вопрос о тактике ведения беременности при бессимптомной форме ГИ. Использование противогерпетических препаратов в этих случаях вызывает опасения в связи с возможностью их неблагоприятного влияния на плод.

Имеются сообщения о положительном эффекте применения АЦ для лечения ГИ во время беременности. Ацикловир обладает высокой эффективностью при системном применении для профилактики герпеса новорожденных и неблагоприятного влияния ГИ на течение беременности и развитие плода. Применение внутривенных инъекций АЦ для лечения тяжелой генерализованной ГИ у беременных женщин сопровождалось хорошим результатом как для матери, так для плода и новорожденного. Ацикловир в виде мази и крема используют для лечения локализованных форм ГИ. Крем АЦ наносят на пораженные участки кожи и слизистых оболочек 5 раз в день в течение 5–7 дней (до 10 дней). Иногда на месте нанесения препарата отмечают гиперемия, небольшая сухость и шелушение кожных покровов.

Для лечения ГИ при беременности АЦ назначают в виде таблеток (капсул) или парентерально. Пероральная доза составляет 200 мг 5 раз в день, у больных с иммунодефицитным состоянием она может быть

увеличена в 2 раза. Средняя продолжительность курса лечения обычно составляет 5–10 дней. При тяжелых формах ГИ у беременных, а также при генерализованной ГИ новорожденных ацикловир назначается парентерально.

Специфическая химиотерапия герпетических поражений гениталий может включать применение других противовирусных препаратов, таких как 5% линимент циклоферона, оксолин (0,25%, 0,5%, 1%, 2% и 3% мазь), теброфен (2%, 3%, 5% мазь), фоскарнет (3% крем), тромонтадин (1% мазь), бонафтон (0,25%, 0,5%, 1% мазь). Эти препараты наносятся на очаги поражения 2–4 раза в день в течение 5–14 дней. Применение этих препаратов должно сочетаться с воздействием на иммунную систему такими ее корректорами, как тактивин (подкожно 100 мкг 2 раза в нед.), тималин (в/м 10 мг 1 раз в день в течение 10 дней), спленин (в/м 1 мл 1 раз в день в течение 10 дней), дибазол (внутри 2 раза в день по 0,02 г в течение 6 нед.), элеутерококк (внутри 1–2 раза в день по 15–25 кап). Для лечения герпетических поражений кожи и слизистых может использоваться раствор интерферона, который наносится на пораженные участки 2–3 раза в день в течение 5–7 дней. Однако, несмотря на наличие в настоящее время разработанного метода лечения ГГ у беременных женщин, использование большинства иммуностимуляторов, противогерпетической вакцины и противовирусных химиопрепаратов продолжает оставаться до конца не выясненным с точки зрения допустимости их применения во время беременности. Поэтому на первый план выступают мероприятия противозидемического и организационного характера.

## Использование циклоферона в терапии герпесвирусных инфекций

Среди многочисленных цитокинов, обладающих регуляторными функциями, особое место отводится интерферонам (ИФН), которые защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, подавляют рост злокачественных клеток. Особое место ИФН занимают потому, что индукция их синтеза, прежде всего, натуральными киллерами, клетками моноцитарного ряда, а также дендритными клетками предшествует формированию специфических иммунных реакций, как это четко было показано при целом ряде вирусных инфекций. Подобно другим цитокинам, специфические защитные эффекты ИФН также реализуются через каскады проведения сигналов.

Применение ИФН в терапии, как и любого другого препарата, сопровождается не только побочными эффектами, но также развитием резистентности к применяемым дозам, что приводит к их последующему повышению, например, из-за образования антиинтерфероновых аутоантител против экзогенного рекомбинантного ИФН (табл. 10), особенно при длительно текущих заболеваниях, требующих многократного введения ИФН в высоких концентрациях. Другим немаловажным фактором при использовании рекомбинантных ИФН является высокая стоимость препаратов, что делает их недоступными для широкого применения (Ершов Ф. И., 1996, 1998).

В этой связи представляется весьма перспективным применение альтернативного подхода к лечению целого ряда заболеваний (табл. 12, 13), при которых ИФН оказывают протективный эффект, а именно **индукторов интерферона (ИИ)**. По современным представлениям, ИИ являются группой веществ природного или синтетического происхождения, способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного интерферона. Помимо противовирусного (этиотропного) действия ИИ, как сами ИФН, обладают высокой иммуномодулирующей активностью, в связи с чем их относят к бифункциональным препаратам.

Таблица 10

**Побочные эффекты интерферонотерапии\***  
(по Okanoue T., 1996; Fattovich G., 1996) [цит. по Дейл М., 1998]

Гриппоподобный синдром
Сахарный диабет
Заболевания щитовидной железы
Синдром депрессии
Аутоиммунный синдром: ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура
Угнетение костно-мозгового кроветворения
Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Ишемический колит, мелена
Сепсис
Отслоение сетчатки
Ухудшение слуха
Импотенция

\*Встречаемость синдромов до 1,5%, большинство носят обратимый характер.

Таблица 11

**Преимущества эндогенного ИФН  
перед препаратами экзогенного ИФН**

При введении индукторов ИФН вырабатывается эндогенный ИФН, не обладающий антигенностью.
Не возникает негативных эффектов, присущих препаратам экзогенного ИФН.
Синтез индуцированного ИФН в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам (репрессор-трансляции), обеспечивающим защиту организма от перенасыщения ИФН.
Однократное введение в организм индуктора ИФН обеспечивает относительно долгую циркуляцию эндогенного ИФН на терапевтическом уровне.
Сочетается с различными медикаментозными средствами, обеспечивая при комбинированном использовании с ИФН или другими противовирусными средствами аддитивный или синергидный эффект

ИИ способны формировать продолжительную резистентность организма (недели) к вирусам после их введения. В отличие от препаратов рекомбинантного ИФН индукторы его синтеза обладают рядом преимуществ: 1) при введении ИИ образуется эндогенный ИФН, не обладающий антигенностью; 2) активность индуцированного ИФН контролируется на разных стадиях проведения сигналов, что предупреждает появление побочных эффектов, типичных при кумуляции рекомбинантного ИФН; 3) они лишены побочных эффектов рекомбинантных ИФН; 4) однократное введение ИИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИФН (табл. 11).

Можно отметить, что, несмотря на разнообразие генетического материала вирусов, интерфероны подавляют их репродукцию на стадии, обязательной для всех вирусов, — они блокируют начало трансляции, т. е. синтез вирусспецифических белков, распознавая и дискриминируя вирусные информационные РНК от клеточных. Отсюда — универсальность антивирусного действия ИФН. В то же время известно, что у больных РГГ снижено содержание сывороточного ИФН, а также продукция ИФН клетками крови, что является одним из факторов, определяющих тяжесть и частоту рецидивов заболевания, а также служит дополнительным обоснованием необходимости экзогенного введения препаратов ИФН (Баринский И. Ф. и др., 1986; Ершов Ф. И., 1996).

При использовании индукторов (цитокинов), способствующих изменению иммунного статуса, необходимо хорошо знать основные свойства препарата и механизм его действия, что поможет точнее определить показания к применению индуктора с максимальной терапевтической эффективностью. Показано, что индукторы, имеющие различные рецепторы на чувствительных клетках, включают различные первичные пусковые механизмы индукции синтеза лимфокинов, а чувствительность клеток к этим индукторам зависит и от числа рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток. Поэтому, конечно, обоснованно комплексное использование индукторов лимфокинов в терапии хронических вирусных инфекций (герпеса и др.) и онкологической патологии человека.

Таблица 12

**Индукторы интерферонов, применяемые в клинической практике  
(Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005)**

Химическая природа	Коммерческое название
Синтетические соединения	
Низкомолекулярные (ароматические углеводороды) — флюореноны — акриданоны	Амиксин Циклоферон
Полимеры (дсРНК) — поли (И) поли (Ц) — поли (А) поли (У)	Амплиген Полудан
Природные соединения	
Низкомолекулярные — полифенолы (производные госсипола)	Мегасин
Высокомолекулярные	Кагоцел, саврац
Двуспиральные РНК	Ларифан, ридостин

В последнее время хорошо изучены структура и функции так называемых Toll (TLR) — подобных рецепторов. Установлено, что это семейство рецепторов обеспечивает передачу сигналов в ответ на инфекцию, а также активирует транскрипционные факторы, управляющие неспецифической защитой и развитием специфического иммунитета (Dunne A. et al., 2003). Такие ИИ, как циклоферон, ларифан, кагоцел, имеют сродство к рецепторам альвеолярных макрофагов и вызывают синтез ИФН в легких.

Достоинствами ИИ из группы акридононов (циклоферон) и полифенолов растительного происхождения (кагоцел) являются их низкая токсичность, широкий спектр биологической активности и иммуномодулирующие свойства, хорошая растворимость в биологических жидкостях и легкое выведение из организма. Низкомолекулярные ИИ (циклоферон, амиксин) способны проникать через гематоэнцефалический барьер и применяются при лечении нейроинфекций.

Среди ИИ нового поколения особого внимания заслуживает отечественный препарат **циклоферон** (ЦФ, НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург), прошедший длительные и разнообразные клинические испытания, включая и многоцентровые (табл. 13). Препарат индуцирует синтез ИФН- $\alpha$ . Согласно проведенным исследованиям после введения ЦФ высокий уровень синтеза ИФН- $\alpha$  в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, отмечается на протяжении не менее 72 часов, тогда как в сыворотке крови нормального человека содержание высоких уровней ИФН сохраняется лишь 48 часов.

Таблица 13

**Итоги изучения клинической эффективности циклоферона 12.5% раствора (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Коваленко А. Л., 1999)**

Заболевание	Процент эффективности
ВИЧ-инфекция (стадия 1А-2В) *	70–80
Грипп	60–85
Вирусные гепатиты	40–90
Хламидиозы	65–67
Герпетическая инфекция	67–94
Нейроборрелиоз	72–79
Серозные менингиты	56–75
Рассеянный склероз	77–79
Ревматоидный и реактивный артриты	67–84
Псориаз	72–85
Язвенная болезнь	67–89
Эндометриоз	85–87

\*Примечание: применение препарата приводит к снижению «вирусной нагрузки» и улучшению показателей иммунного ответа (CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты).

Использование ЦФ не приводит к его кумуляции в организме; также он не обладает пирогенным, аллергенным, мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим, канцерогенным эффектами; не обладает способностью к индукции аутоиммунных процессов. У препарата не описано побочных действий, он хорошо сочетается с традиционными

терапевтическими средствами лечения (антибиотики, витамины, иммунотропные препараты и т. д.).

Преимущества применения ЦФ: быстрое проникновение в кровь, низкий уровень связывания с белками сыворотки, высокая биодоступность в органах, тканях, биологических жидкостях организма; преобладающий способ элиминации из организма — через почки (99% введенного препарата) в неизменном виде, в течение 24 часов (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., 1997).

Таким образом, циклоферон как представитель группы ИИ органично дополняет применение препаратов рекомбинантных ИФН в клинике.

### Установленные механизмы действия циклоферона

Механизм действия ЦФ продолжает изучаться, однако в настоящее время хорошо описаны прямой и опосредованный иммунотропный эффекты ЦФ.

*Влияние ЦФ на клетки неспецифического иммунитета:* ЦФ повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, способствуя завершению фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей; вызывает повышение уровня НК клеток в периферической крови.

*Влияние ЦФ на клетки специфического иммунитета:* 1) повышение уровня CD4<sup>+</sup> и снижение CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, нормализация иммунорегуляторного индекса уже при однократном применении ЦФ; 2) применение ЦФ приводит к снижению уровня В-лимфоцитов в периферической крови, но к повышению продукции высокоаффинных антител, что, возможно, отражает его влияние на переключение синтеза классов иммуноглобулинов в В-клетках; индуцирует синтез α-ИФН в В-клетках, макрофагах и нейтрофилах. Указанные вторичные эффекты ЦФ могут частично быть объяснены за счет индукции синтеза разными клетками иммунной и других систем организма интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-1), α-ИФН, γ-ИФН, а также подавления синтеза ИЛ-8, ФНО-α (показано с помощью ИФА, RT-PCR). Кроме того, на основании полученных данных можно полагать, что ЦФ способен индуцировать синтез ИЛ-10 и/или TGF-β. К другим иммунокорректирующим эффектам ЦФ можно отнести эксперименталь-

но обнаруженный радиозащитный эффект и стимуляцию репаративного остеогенеза (в области перелома трубчатой кости у животных).

### Циклоферон в терапии простого герпеса

В терапии рецидивирующей ГИ перспективным оказался низкомолекулярный индуктор интерферона — **циклоферон**. Для внутримышечного введения использовали 2 мл 12,5%-ного раствора ЦФ 1 раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й день курса лечения (монотерапия либо в сочетании с противовирусными средствами). Клиническая эффективность зарегистрирована в 88%, а клиническое улучшение — в 10% случаев. Применение ЦФ способствовало наступлению стойкой клинико-иммунологической ремиссии. По окончании терапии ЦФ отмечен иммуностимулирующий и интерферониндуцирующий эффект.

Мы провели сравнительные исследования при лечении 100 больных ГГ ацикловиром (50 больных) и циклофероном (50 больных). Циклоферон назначали 1 раз в сутки по 2 мл 12,5% раствора в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения (основная группа). Пациенты контрольной группы получали ацикловир (АЦ) по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней. Диагностика заболевания осуществлялась на основании анамнеза, клиники, кольпоскопии и методом прямой иммунофлюоресценции.

Все больные (80 женщин и 20 мужчин) были в возрасте 24–42 лет, частота рецидивов ГГ составляла 5–8 раз в год, длительность заболевания от 1 года до 5 лет. Герпетические высыпания локализовались у женщин преимущественно в области больших и малых половых губ, промежности. У мужчин — на головке полового члена, крайней плоти и теле полового члена.

Как видно из табл. 14, 15, анализ динамики основных клинических и лабораторных симптомов не выявил различий. Это указывает на высокую эффективность ЦФ при лечении рецидивов ГГ.

Динамика изменений иммунологических показателей представлена в табл. 15. В группе больных, получавших ЦФ (основная группа), после лечения отмечено достоверное увеличение показателей субпопуляций Т-лимфоцитов общих, хелперов и супрессоров, а также естественных

киллеров, по сравнению с пациентами, получавшими АЦ (прием АЦ не влияет на показатели иммунитета). Восстанавливалась функциональная активность лимфоцитов (повышались резервные возможности иммунокомпетентных клеток) в тесте спонтанной и индуцированной РБТЛ. Это важно, так как именно состояние Т-клеточного звена иммунитета во многом определяет выздоровление от вирусной инфекции. Следует отметить, что после лечения ЦФ показатели активности естественных киллеров достигли нормы.

Результаты лечения оценивали по следующим показателям: увеличение продолжительности ремиссии в 2,0–2,5 раза, сокращение в 2 раза сроков разрешения высыпаний, исчезновение других клинических симптомов. Все пациенты отметили со второго дня терапии стойкое улучшение самочувствия, исчезновение субъективных симптомов. Увеличение продолжительности ремиссии в 2,5 раза отмечено у 20 больных (80%), леченных ЦФ, и у 17 (85%), получавших АЦ. Однако следует подчеркнуть, что курс терапии ЦФ в 2,5 раза дешевле аналогичного лечения АЦ.

Таблица 14

#### Продолжительность основных клинических проявлений генитального герпеса

Симптомы	Продолжительность симптомов (в днях)	
	Циклоферон (n = 50)	Ацикловир (n = 50)
Местные субъективные проявления (зуд, жжение, боль)	4,1	3,8
Интоксикация	0,8	1,0
Везикулярная стадия	1,8	1,6
Эрозивная стадия	2,2*	2,1*
Стадия эпителизации (образование корочек)	2,6	2,4
Продолжительность рецидива	6,6	6,4

Примечание: \* — образование эрозий отмечено у 30% больных основной группы и у 40% контрольной группы, что, на наш взгляд, обусловлено сравнительно поздним (на 2-е сутки рецидива) назначением указанных препаратов.

Таблица 15

#### Динамика иммунологических показателей больных генитальным герпесом с учетом вида терапии

Показатели (норма)	Показатели	Циклоферон (n = 50)	Ацикловир (n = 50)
CD3+ (40–60%)	До лечения	29,8	31,6
	После лечения	47,6*	38,3
CD4+ (30–40%)	До лечения	19,3	20,2
	После лечения	32,4*	26,4
CD8+ (10–20%)	До лечения	10,5	11,7
	После лечения	13,8*	14,8
ЕК** (30–40%)	До лечения	21,0	19,4
	После лечения	35,2*	27,2
РБТЛ спонтанная (200–400 имп/мин)	До лечения	171	166
	После лечения	296	276
РБТЛ Кон. А индуцир. (4000–12000 имп/мин)	До лечения	4001	3582
	После лечения	5986*	5485
Ig G (7–16 г/л)	До лечения	5,1	6,8
	После лечения	13,8*	12,3*
Ig M (0,5–2,0 г/л)	До лечения	0,8	0,5
	После лечения	2,9*	2,7*
Ig A (0,8–3,6 г/л)	До лечения	0,9	1,0
	После лечения	2,8*	2,2*

Примечание: \* P < 0,05; \*\*ЕК — естественные киллеры.

**Эффективность таблетированной формы циклоферона в терапии герпетической инфекции.** В рандомизированном исследовании участвовало 125 пациентов от 18 до 60 лет. Диагноз *H. labialis* был у 23 пациентов, *H. henitalis* — у 94, сочетанная форма — у 8 человек. Продолжительность заболевания от 1 года до 16 лет. Было сформировано три группы больных. Группа I (*схема 1*) — из 38 пациентов получала по 2 таблетки ЦФ (тЦФ, по 0,150 г) орально один раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-й день лечения. Курс лечения один месяц. Группа II (*схема 2*) из 36 пациентов получала монотерапию АЦ

ежедневно по 2 таблетки (по 0,2 г) пять раз в день в течение 8–10 дней. Группа III (*схема 3*) — 51 человеку назначили комбинированную терапию: по 2 тЦФ на прием один раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-й день лечения и ежедневно по 1 таблетке АЦ 5 раз в день в течение 8–10 дней. Оценка эффективности терапии осуществлялась по клиническим и лабораторным критериям. Клинические показатели: частота, длительность и интенсивность обострений.

**Схема 4.** Помимо описанного выше, хорошую эффективность, особенно с профилактической целью, показали короткие схемы приема циклоферона — по 2 тЦФ 1 раз в день в течение недели с месячным перерывом (несколько повторных курсов тЦФ).

Показано, что циклоферон в таблетках хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов. Наиболее эффективным в терапии рецидивирующей ГИ оказалось сочетанное использование ацикловира и тЦФ, а также монотерапия таблетками ЦФ.

Таблетированная форма ЦФ эффективно индуцировала выработку интерферонов- $\alpha/\beta$  и, в меньшей степени, ИФН- $\gamma$ , а также цитотоксическую активность НК-клеток, обеспечивая таким образом противовирусное и иммуномодулирующее действие препарата. Монотерапия тЦФ может эффективно использоваться для профилактики рецидивов простого герпеса.

### Циклоферон в комплексном лечении больных генитальным герпесом

Начиная с конца 80-х — начала 90-х годов на территории Российской Федерации отмечается рост заболеваний, передаваемых половым путем. Проблема диагностики, лечения и профилактики ИППП является одной из актуальных проблем здравоохранения для многих регионов России (Смирнова Т. С., 2005). По официальной статистике, только в Санкт-Петербурге регистрируется в год от 80 до 100 тыс. новых случаев заболеваний, передаваемых половым путем.

До настоящего времени варианты местной терапии, применяемой специалистами — гинекологами, венерологами и урологами, основывались

в основном на антибиотиках и других лекарственных формах, не всегда обеспечивающих полную местную санацию, при этом происходило нарушение биоценоза, возникновение кандидозных поражений, нарушение местного иммунитета слизистых уретры и влагалища. Появление жидкого линимента циклоферона позволяет решить многие проблемы, возникающие при лечении ИППП.

Интересные результаты получены при сравнительном изучении эффективности двух схем циклоферона в терапии ГГ (Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г., Рыбалкина Т. С., 2004). **Первая схема** включала комбинированное применение таблеток ацикловира (АЦ) и циклоферона (ЦФ). **Вторая схема** — применение таблетированной формы циклоферона (тЦФ) и 5% линимента циклоферона (лЦФ) для местного лечения.

Циклоферон (метилглюкамина акридоната) был выбран в связи с тем, что он является иммуномодулятором с полифункциональной активностью (в том числе противовирусной), его противогерпетическая активность доказана в эксперименте *in vivo* и *in vitro*. Исследование индивидуальной чувствительности клеток периферической крови показало, что в 70% случаев лейкоциты крови больных ГГ чувствительны к ЦФ, а в ходе лечения отмечалась тенденция увеличения чувствительности лейкоцитов к воздействию ЦФ (Полонский В. О., 2003).

Линимент циклоферона — жидкая мазь (линимент), содержащая 5% циклоферон. Под наблюдением находилось 80 человек с ГГ. Этиологическая характеристика представлена в табл. 16.

Таблица 16

#### Этиологическая характеристика герпесвирусной инфекции

Вирусы герпеса	Группы больных и вид терапии	
	1-я группа (циклоферон)	2-я группа (циклоферон + ацикловир)
ВПГ-2	42/ 84,0	23/76,7
ВПГ-2+ЦМВ	6/12,0	3/10,0
ВПГ-1+ ВПГ-2	2/4,0	4/13,3

Пациенты в возрасте от 23 до 44 лет. Эпидемиологическая характеристика представлена в таблице 17, длительность обострения колебалась от 4 до 8 дней. По мнению пациентов, причинами обострения могли быть стрессовые реакции (соответственно 84 и 86,7%), переутомление (соответственно 86,0 и 86,7%). На наличие семейных очагов ГИ указали 50,0% больных.

Таблица 17

#### Эпидемиологическая характеристика заболевших

Показатель	Группы наблюдаемых пациентов	
	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=30)
Длительность заболевания (годы)	4,1–5,3	3,8–4,7
Длительность обострения (дни)	4,5–7,9	6,5–8,1
Частота рецидивов в год	3,5	3,7
Вероятные причины рецидивов (по мнению пациентов):		
• стрессовая реакция	42/84,0%	26/86,7%
• переутомление	43/86,0%	26/86,7%
• неполноценное питание	29/58,0%	8/26,7%
Наличие семейных случаев герпеса	20/40,0%	18/60,0%
Наличие 2 и более локализаций герпетической сыпи	12/24,0%	11/36,7%

В день обращения умеренная лихорадка и интоксикация выявлены соответственно у 40–63% и 34–43% больных (табл. 18). Местные симптомы воспаления (отек, гиперемия, зуд, жжение) отмечались у 63–83% больных. Наиболее распространенной везикулезная сыпь была в области наружных половых органов (86% пациентов) с наличием мокнутия и эрозий у 70–80% обратившихся пациентов.

Иммунокомпетентные клетки находятся в состоянии рециркуляции, обеспечивая реализацию иммунного ответа. В органах иммунной системы происходит взаимодействие антигенспецифических лимфоцитов

Таблица 18

#### Клиническая симптоматика заболевания в день обращения

Симптом/признак	Группы больных и вид терапии	
	1-я группа (циклоферон)	2-я группа (ацикловир + циклоферон)
Умеренная лихорадка	20/40,0%	19/63,3%
Интоксикация	13/43,3%	17/34,0%
Отек, гиперемия в области гениталий	37/74,0%	19/63,3%
Зуд, жжение	40/80,0%	25/83,3%
Локализация высыпаний		
• Полость рта	—	7/23,0%
• Туловище	—	2/6,6%
• Крестец	—	2/6,6%
• Бедро	7/14,0%	—
• Ягодицы	9/18,0%	7/23,0%
• Гениталии	43/86,0%	26/86,7%
• По ходу уретры	43/86,0%	26/86,7%
Наличие мокнутия	36/72,0%	21/70,0%
Эрозии	35/70,0%	24,0/80,0%
Признаки невротического состояния		
• Повышенная утомляемость	22/44,0%	10/33,3%
• Переутомление	43/86,0%	26/86,7%
• Психо-эмоциональная лабильность	12/24,0%	6/20,0%
Папулы	28/56,0%	19/63,3%
Везикулы	21/42,0%	16/53,3%

с другими мононуклеарами и гранулоцитами, участвующими в запуске иммунного ответа. Содержание в крови мононуклеаров отражает состояние активации иммунной системы, поскольку мононуклеарные клетки (лимфоциты) выполняют эффекторные и регуляторные функции, а гранулоциты, свидетельствуя о наличии острого процесса, уничтожают чужеродный антиген, формируя очаг воспаления. Соотношение абсолютного числа мононуклеарных клеток к гранулоцитам, оцениваемое

по клеточным элементам периферической крови пациентов, отражает динамику воспалительного (инфекционного) процесса (Фрейдлин И. С., 1998). В связи с этим была изучена картина периферической крови больных, проведена оценка соотношения мононуклеаров к гранулоцитам (табл. 19), а в качестве дополнительного теста оценки эффективности иммунокорректирующей терапии, рассчитан индекс стимуляции (по М. П. Бакулину) (Караулов А. В., 1999; Лебедев К. А., Понякина И. Д., 2003). В группе больных с благоприятным течением заболевания соотношение мононуклеаров к гранулоцитам практически не отличалось от уровня здоровых лиц (колебания от 0,3 до 0,5), а в группах больных с обострением инфекции это соотношение было снижено в 1,4–1,6 раза, указывая на продолжающийся инфекционно-воспалительный процесс. Это подтверждено и при сравнительной оценке иммунокорректирующей терапии (индекс стимуляции по М. П. Бакулину). У пациентов, на фоне лечения не имевших обострения герпеса в течение 6 месяцев, суммарный индекс стимуляции составил 29,2%, а у больных с обострением герпеса в течение полугода — 15,3% (табл. 19). В группе пациентов без обострения процесса индекс стимуляции составил 25 у получавших ЦФ и 33,3%, находившихся на комбинированной терапии, тогда как у пациентов, имевших обострение герпеса, он составлял 25,8% (у получавших ЦФ) и 10,5% на фоне комбинированной терапии.

Оценивая эффективность проведенной терапии (табл. 20) необходимо отметить отсутствие существенных различий при использовании двух схем лечения, что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности ЦФ как препарата с полифункциональной активностью (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005). Следует отметить наличие у АЦ известных побочных реакций, противопоказаний для применения, а также высокую кратность приема препарата (до 5 раз в сутки). Необходимо учитывать разницу в курсовой стоимости лечения (табл. 21).

В связи с тем, что показана сопоставимая эффективность использованных двух схем лечения, представляло интерес рассчитать стоимость каждой схемы и провести анализ соотношения стоимости и эффективности терапии (табл. 21, 22).

Таблица 19

**Динамика индекса стимуляции по М. П. Бакулину  
в зависимости от эффективности проводимой терапии**

Схемы терапии	Течение заболевания	Индекс стимуляции	Суммарный индекс стимуляции
Циклоферон Комбинированная терапия	Без обострения	25,0 33,3	29,2
Циклоферон Комбинированная терапия	С обострением	25,8 10,5	15,3

Таблица 20

**Эффективность различных схем терапии простого герпеса**

Признак эффективности	Отсутствие обострения заболевания в течение 6 месяцев*
PCR (-)	14 / 46,7% 20/40,0%
PCR (+/-)	8/26,7% 16/32,0%
PCR (+)	8/26,7% 14/28,0%
Клиническая эффективность	22/73,3% 36/72,0%

Примечание: \* — в числителе результаты у пролеченных больных ацикловиром+циклофероном, в знаменателе монотерапия циклофероном.

Таблица 21

**Сравнительная стоимость схем комбинированной терапии герпеса**

Схема терапии	Стоимость лечения
Ацикловир (табл.) +циклоферон (табл.)	1305 рублей
Циклоферон (табл.) +циклоферон (линимент)	519 рублей

Таблица 22

**Анализ «затраты / эффективность» схем комбинированной терапии генитального герпеса**

Показатели	Схемы терапии	
	Ацикловир + Циклоферон	Циклоферон
Стоимость терапии	1305 руб.	519 руб.
Клиническая эффективность (PCR отрицательная в течение 6 месяцев после окончания терапии)	46,7%	40,0%
СЕА — соотношение «затраты / эффективность»	27,95	12,98

Более приемлемой с экономической точки зрения является та схема лечения, которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности. В данном исследовании — это схема циклоферон (таблетки) и циклоферон (линимент). Таким образом, циклоферон, как иммуномодулятор с полифункциональной противовирусной активностью, не уступает по фармакотерапевтической эффективности комбинированной терапии и должен быть препаратом выбора в лечении ГГ как частного случая герпетической болезни, поскольку соотношение «затраты / эффективность» составило 27,95 у пациентов, леченных циклофероном с ацикловиром, и 12,98 у больных, получавших терапию циклофероном, составив 1:2,15.

**Терапевтическая эффективность 5% линимента циклоферона (лЦФ) при лечении герпетических поражений кожи и слизистых оболочек у взрослых больных.** Под наблюдением были больные ГИ в возрасте от 18 до 60 лет, госпитализированные в инфекционное отделение городской больницы № 2 г. Великий Новгород, а также амбулаторные больные кабинета инфекционных заболеваний поликлиники № 1. Всего обследовано 120 человек: 70 больных простым герпесом (ПГ), 30 — опоясывающим герпесом (ОГ) и 20 здоровых доноров (Исаков В. А., Архипова Е. И., Могелевиц Т. Л., 2004).

Дополнительно к базисной терапии 5% лЦФ назначался 30 больным ПГ (1-я группа) в остром периоде болезни местно (аппликации по 10 минут) 3 раза в день в течение 10 дней, 20 больных из 2-й группы (груп-

па клинического сравнения) получали местно 5% крем виролекса (ВР, активное противовирусное начало — ацикловир, производство КРКА, Словения) 3 раза в день 10 дней подряд дополнительно к БТ. В 3-ю группу вошли 20 больных ПГ, которые находились только на базисной терапии (БТ, клинический контроль) — финлепсин, поливитамины, нестероидные противовоспалительные средства (при выраженной экссувативной реакции), симптоматические средства.

49 больных (70%) ПГ были в возрасте до 40 лет, остальные от 41 до 55 лет. 56 женщин (80%), 14 мужчин. 75% больных страдают ПГ от 1 года до 3 лет, 25% — 4–5 лет. Частота рецидивов ПГ: 42 человека (60%) имели 2–4 рецидива в год, 28 (40%) — 5–6 рецидивов в год. Локализация везикулезной сыпи: у 52 больных (75%) — красная кайма губ (в т. ч. у 12 — слизистая внутренней поверхности нижней губы) и кожа близлежащих областей лица, кожа щек; 18 больных (25%) — кожа шеи, пальцев рук. Нередко пузырьковым высыпаниям предшествуют субъективные ощущения в месте будущих высыпаний, такие как болезненность, зуд, жжение, т. н. симптомы-предвестники, которые появляются за 20–36 часов до появления сыпи. У 50% пациентов отмечаются продромальные явления в виде субфебрильной температуры, недомогания, слабости, головной боли. Увеличение регионарных лимфатических узлов, отек и гиперемия тканей отмечались у 50% больных с поражением красной каймы губ и в 30% при локализации герпеса на коже других областей. Число везикулезных элементов подсчитывалось до и после лечения.

15 больных ОГ (4-я группа) получали дополнительно к БТ местно лЦФ (аппликации по 10 минут) 3 раза в день 12–14 дней, и 15 больных (5-я группа) лечились только БТ (финлепсин, ганглерон, в/м витамин В<sub>12</sub> в стандартной дозе через день, обезболивающие средства, нестероидные противовоспалительные препараты, местно — анилиновые красители).

ОГ чаще встречается у людей среднего и старшего возраста. Из 30 больных ОГ 22 (73%) человека были старше 50 лет, 16 женщин и 14 мужчин. Продолжительность болезни от 1 до 3 лет у 18 больных (60%), более 3 лет — у 12 человек (40%). Частота рецидивов ОГ 1–2 раза в год была у большинства пациентов (25 человек, 83%), у 5 больных 3 раза в год.

В большинстве случаев отмечалась локализованная форма ОГ, у 4 больных (13%) — распространенная форма инфекции (герпетическая сыпь на коже груди и лица). Заболевание начиналось остро, через 1–2 дня присоединялись жгучие боли по ходу чувствительных нервов, боли усиливались при движении, охлаждении, прикосновении к коже. Вскоре на коже груди, по ходу межреберных нервов (поражение межпозвоночных узлов грудного отдела) возникали отечные гиперемированные пятна, на фоне которых появлялись типичные герпетические высыпания: сгруппированные пузырьки, наполненные серозным содержимым.

При местном использовании 5% крема ВР, 5% лЦФ отмечена хорошая переносимость препаратов. Оценка эффективности местной терапии ПГ проводилась на основании анализа сроков везикуляции, продолжительности субъективных симптомов (боли, зуда, жжения), отека и гиперемии видимых покровов кожи и слизистых, интоксикации, сроков рецидива и ремиссии (табл. 23). Видно, что клиническая эффективность местного применения лЦФ и ВР сопоставима, а субъективные симптомы (боль, зуд, жжение), признаки воспаления (отек, гиперемия) были короче на фоне лечения лЦФ по сравнению с ВР и достоверно короче, чем в группе БТ. По-видимому, этот эффект лЦФ связан с его противовоспалительным и анальгезирующим действием.

Таблица 23

#### Результаты местной терапии простого герпеса

Показатели	Продолжительность симптомов (в днях) с учетом вида терапии		
	Виролекс (n=20)	5% линимент циклоферона (n=30)	Базисная терапия (n=20)
Время везикуляции	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,6*	5,1 ± 0,9*
Боли, зуд, жжение	2,0 ± 0,4	1,5 ± 0,3	2,4 ± 0,5
Отек, гиперемия	1,4 ± 0,2	1,0 ± 0,1*	1,7 ± 0,3*
Продолжительность интоксикации	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,25*	2,9 ± 0,3*
Длительность рецидива	5,2 ± 0,3	5,3 ± 0,3*	9,8 ± 0,4*
Продолжительность ремиссии	95,0 ± 5,2	92,0 ± 4,8*	59,5 ± 4,0*

Обозначения: \* —  $p < 0,05$  при сравнении эффективности терапии лЦФ и БТ.

Интоксикация была более выражена при локализации герпетической сыпи на лице. Назначение лЦФ способствовало укорочению симптомов интоксикации и в целом сроков рецидива по сравнению с БТ. В то же время продолжительность ремиссии стала более значительной на фоне лЦФ, чем лечение БТ ( $p < 0,05$ ).

Углубленный анализ результатов местного применения 5% линимента ЦФ при лечении простого герпеса показал, что время везикуляции сократилось у 88% больных, что на 65% больше, чем данный показатель при БТ. Эпителизация элементов сыпи произошла быстрее у 84% больных, пролеченных лЦФ (на 30% больше, чем на фоне БТ). Уменьшение/исчезновение общеинтоксикационного синдрома наблюдалось в 2 раза чаще при лечении лЦФ, чем БТ. После курса лЦФ пациентов, у которых продолжительность ремиссии увеличилась (в 2–2,5 раза и более), было в 5 раз больше, чем при лечении БТ (76 и 15% соответственно). Во всех случаях простой герпес протекал без осложнений. Следует отметить, что терапия 5% линимента циклоферона, 5% крема виролекса не влияла на частоту рецидивов ПГ.

#### Использование 5% лЦФ при лечении опоясывающего герпеса.

Большинство больных ОГ начинали лечение спустя 48–72 часа от момента появления характерной везикулезной сыпи на коже, у многих больных отмечалось появление новых элементов сыпи на фоне терапии. Везикулы были наполнены серозным содержимым, через 7–9 дней пузырьки лопались и формировались темного цвета корочки, которые отпадали через 10–13 дней. Критериями эффективности терапии ОГ были: а) уменьшение времени везикуляции, б) уменьшение времени эпителизации, в) уменьшение/исчезновение синдрома интоксикации, г) уменьшение частоты осложнений и другие (табл. 24).

Местная терапия 5% лЦФ сопровождалась достоверным укорочением лихорадочного периода и общеинфекционного синдрома, а также более коротким периодом везикуляции и эпителизации по сравнению с БТ ( $p < 0,01–0,05$ ). Реже развивались осложнения в виде эрозий и мокнутий, что снижало вероятность присоединения вторичных микробных

суперинфекций кожи. Такой эффект может быть обусловлен противовирусным и противовоспалительным действием лЦФ.

Таблица 24

**Клиническая эффективность 5% линимента циклоферона при лечении опоясывающего герпеса**

Показатели	Вид терапии		Р
	лЦФ (n=15)	БТ (n=15)	
Лихорадочный период (дни)	4,6 ± 0,3	6,0 ± 0,4	<0,01
Общеинфекционный синдром (дни)	9,4 ± 1,2	16,0 ± 2,1	< 0,01
Длительность везикуляции (дни)	9,5 ± 1,0	14,1 ± 1,5	<0,05
Длительность эпителизации (дни)	13,1 ± 0,9	16,4 ± 1,2	<0,05
Осложнения в виде эрозий, мокнутий (%)	2 — 13,2%	4 — 26,4%	<0,05
Наличие боли более 34 недель (чел. — %)	7 — 46,6%	8 — 53,3%	> 0,05
Боли при выписке (чел. — %)	3 — 19,8%	4 — 26,4%	>0,05
Развитие ПЗН (чел. — %)	2 — 13,2%	3 — 19,8%	>0,05

Обозначения: лЦФ — 5% линимент циклоферона; БТ — базисная терапия; р — критерий достоверности между лЦФ и БТ.

При распространенной форме ОГ с локализацией сыпи на коже груди и лица у обоих больных на фоне БТ отмечалось поражение 1-й ветви тройничного нерва (и конъюнктивит), в то время как у 2 пациентов с такой же клиникой, но леченных лЦФ поражений тройничного нерва не было.

Известно, что клиника ОГ характеризуется выраженным болевым синдромом, нередко жгучими болями с развитием синдрома постзosterной невралгии (ПЗН). Анализ выраженности и частоты развития болевого синдрома показал, что при лечении больных 5% лЦФ реже формировались длительные невралгии (более 3 недель и при выписке больных), а также реже регистрировался синдром ПЗН, однако отмеченные различия в группах больных были недостоверны. Ранее отмечались разнообразные биологические действия ЦФ. Мы считаем, что лЦФ обладает противовоспалительным и, как следствие этого, умеренно выраженным анальгезирующим действием, в связи с чем болевой синдром на фоне лечения лЦФ был выражен реже и менее интенсивно.

Таким образом, использование лЦФ в терапии ОГ с поражением кожи груди и лица хорошо переносилось больными, сопровождалось положительной клинической динамикой и сочеталось с назначением традиционных (базисных) препаратов. В связи с вышеизложенным можно рекомендовать применение 5% линимента циклоферона для местной терапии в комплексном лечении больных ОГ.

**Опыт изучения клинической эффективности 5% линимента циклоферона в комплексной терапии вагинальных инфекций.** Изучение переносимости и эффективности препарата лЦФ для локального применения в комплексной терапии вагинальных инфекций — кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза и неспецифического бактериального вагинита проводились в течение 6 месяцев у 71 гинекологической больной репродуктивного возраста. Препарат использовался как составная часть общепринятой противомикробной терапии. Контрольная группа была сформирована из 50 больных.

**Схема лечения. Схема 1.** Препарат лЦФ для локального применения назначался интравагинально в виде аппликаций один раз в сутки в течение 10 дней у 31 больной. **Схема 2.** лЦФ применяли 1 раз в три дня — 10 аппликаций на курс лечения у 33 больных. **Схема 3.** 7 больным лЦФ применялся по модифицированной схеме: введение первых трех доз препарата осуществлялось 1 раз в 3 дня в амбулаторных условиях с помощью ультразвукового аппарата для орошения тканей «Роса-2». В дальнейшем пациентки применяли препарат ежедневно в домашних условиях в виде влагалищных аппликаций. Базисная антимикробная терапия осуществлялась назначением препаратов локального действия в форме вагинальных свечей с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

Клиническая эффективность ЦФ оценивалась на основании клинических и микробиологических параметров в виде совокупной оценки эффекта: улучшение, без эффекта и ухудшение. Субъективное улучшение отметили 68 из 71 (96%) больной, леченных по схеме 1 и 2, и все пациентки, получавшие лЦФ по схеме 3, в контрольной группе — у 64% больных. Применение лЦФ позволяет оптимизировать традиционную

антимикробную терапию, по-видимому, за счет влияния лЦФ на факторы местного иммунитета, что подтверждается выявлением роста нормальных кислотопродуцирующих бактерий при культуральном исследовании без дополнительного применения препаратов зубиотического ряда. Таким образом, лЦФ обладает высокой степенью эффективности при лечении воспалительных заболеваний женских половых органов (неспецифический бактериальный вагинит, бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, неспецифический уретрит). Использование лЦФ возможно как в виде монотерапии указанных инфекций, так и в виде комбинированного лечения. Линимент ЦФ не вызывает побочных явлений и аллергических реакций.

## Заключение

Лечение больных рецидивирующим герпесом (в т. ч. генитальным герпесом) представляет довольно сложную задачу для практического врача, требует от него профессиональных навыков ведения таких больных, дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также состояния иммунной системы пациента. Важным этапом комплексного лечения таких больных является санация от сопутствующих бактериальных инфекций. Приходится констатировать, что даже комплексная терапия больных ГГ в части случаев, к сожалению, не предотвращает рецидивов болезни и не оказывает существенного влияния на их частоту.

Использование комбинаций противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм действия, может приводить к усилению антивирусного эффекта аддитивного или синергидного характера. Кроме того, комбинированное применение противовирусных средств с различным механизмом действия (ХП с интерферонами, индукторами ИФН, иммуномодуляторами, антиоксидантами, вакциной) снижает или предотвращает вероятность появления резистентных мутантов вирусов герпеса.

Регуляторами клеточного гомеостаза в организме являются интерфероны, наделенные различными биологическими эффектами. Активная выработка эндогенного интерферона — залог устойчивости организма к возникновению заболеваний и к быстрой локализации очага инфекции, в то время как сниженный иммунный статус и развивающийся на фоне заболеваний иммунодефицит препятствует выработке интерферона в организме. Циклоферон дает начало цепочке: индукция–продукция–действие–эффект. В этой связи представляется весьма перспективным применение альтернативного подхода к лечению многих заболеваний, при которых ИФН оказывают протективный эффект.

В настоящих рекомендациях обобщен многолетний опыт клинического применения отечественного индуктора цитокинов — циклоферона (ампулы, таблетки, линимент), который обладает высокой

противовирусной и иммуномодулирующей активностью, в связи с чем он относится к бифункциональным препаратам. Циклоферон сочетается с основными лекарственными формами, хорошо переносится больными, высокоэффективен при местном и системном применении в качестве монотерапии и при сочетании с противовирусными химиопрепаратами и вакцинами, усиливая и пролонгируя терапевтический эффект. Надеемся, что рекомендации будут полезны для врачей различных специальностей.

## Литература

1. *Адаскевич В. П.* Заболевания, передаваемые половым путем. Витебск, 1997. 308 с.
2. *Архипова Е. И., Исаков В. А.* Социальная значимость распространения герпеса и ВИЧ-инфекции. Современные подходы к профилактике и лечению // Матер. научной сессии ННЦ СЗО РАМН (сб. научн. трудов). В. Новгород : Медицина, 2003. Т.2. С. 66–76.
3. *Баринский И. Ф.* и др. Герпес. М.: Медицина, 1986. 206 с
4. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем. Методические материалы / Под ред. проф. К. К. Борисенко. М., 1997. 72 с.
5. *Ершов Ф. И., Киселев О. И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 356 с.
6. *Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Черных М. Д.* Терапия герпетической инфекции. СПб.: Гишпократ, 1993. 40 с
7. *Исаков В. А.* и др. Циклоферон: применение в терапии уrogenитального хламидиоза и герпетической инфекции: Руководство для врачей. СПб., 1997. 40 с
8. *Исаков В. А.* Современные методы лечения герпетической инфекции // Terra Medica. 1997. № 3. С. 2–6.
9. *Исаков В. А., Борисова В. В., Исаков Д. В.* Патогенез и лабораторная диагностика герпеса. Руководство для врачей. СПб.: Лань, 1998. 205 с.
10. *Исаков В. А.* и др. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза: Руководство для врачей. В.Новгород; СПб., 1999. 150 с.
11. *Исаков В. А.* и др. Лимфомы кожи. Уrogenитальная герпесвирусная инфекция. Серия «Библиотека врача-дерматовенеролога». Вып. 4 /Под ред. Е. В.Соколовского. СПб.: СОТИС, 2000. 185 с.
12. *Исаков В. А., Сельков С. А., Мошетьова Л. К., Чернакова Г. М.* Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. СПб.; М.: ООО «Тактик-Студио», 2004. 167 с.

13. *Исаков В. А., Ковалевский А. М.* Линимент циклоферона в стоматологии: Методические рекомендации. СПб., 2003. 23 с.
14. Использование циклоферона в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний половой системы у мужчин: Методическое пособие для врачей / Под ред. проф. И. И. Долгушина, д.м.н. О. Р. Зиганшина. Челябинск, 2004. 40 с.
15. *Коломиец А. Г.* и др. Генерализованная герпетическая инфекция. Минск: Навука і тэхніка, 1992. 350 с.
16. Линимент циклоферона в практической медицине. Методические рекомендации / Под ред проф. В. А. Исакова. СПб., 2003. 40 с.
17. Неизвестная эпидемия: герпес / Под ред. Л. Н. Хахалин. Смоленск: Фармаграфикс, 1997. 162 с.
18. *Рахманова А. Г.* и др. Руководство для врачей общей практики. М.; СПб., 1995. 304 с.
19. *Самгин М. А., Халдин А. А.* Простой герпес (дерматологические аспекты). М.: МЕДпресс-информ, 2002. 160 с.
20. *Сельков С. А., Ярмолинская М. И.* Использование «Циклоферона» в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза (Использование интерферонов и индукторов интерферонов в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза): Методические рекомендации. СПб., 2004. 38 с.
21. *Серов В. Н.* и др. Значение генитальных инфекций в формировании распространенных гинекологических заболеваний и их современное лечение. М., 1997. 18 с.
22. *Сухих Г. Т.* и др. Иммунитет и генитальный герпес. Н.Новгород; М., 1997. 221 с.
23. *Федотов В. П., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г.* Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии: Пособие для врачей. СПб.: ООО «Тактик-Студио», 2005. 78 с.
24. *Фрейдлин И. С.* Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. СПб.: НТФФ «Полисан», 1998. 112 с.
25. Циклоферон в клинической практике: Методические рекомендации для врачей / Под ред. проф. В. А. Исаков. СПб., 2002. 48 с.

26. Эффективность применения линимента 5% циклоферона при пародонтигах: Информационное письмо для врачей. М.; СПб., 2004. 16 с.

27. *Ярославский В. К.* и др. Герпетическая инфекция и беременность: Методические рекомендации. СПб., 1996. 32 с.