

*На правах рукописи*

**Камбачокова Зарета Анатольевна**

**РЕЦЕДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ  
ПРОСТОГО ГЕРПЕСА: РАССТРОЙСТВА ИММУНИТЕТА,  
ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ,  
ИХ КОРРЕКЦИЯ**

**14.01.09 – инфекционные болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва - 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Кабардино-Балкарском государственном университете им. Х.М.Бербекова

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор  
**Нагоев Беслан Сафарбиевич**

**Официальные оппоненты:**

**Богомолв Борис Павлович** – Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор ФГУБ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, научный руководитель по инфекционным болезням,

**Ермак Татьяна Никифоровна** – доктор медицинских наук Специализированный научно-исследовательский отдел эпидемиологии и профилактики СПИДа ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ведущий научный сотрудник,

**Сундуков Александр Вадимович** – доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, профессор.

**Ведущее учреждение:** Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита состоится « 21 » сентября 2012 года в 10<sup>30</sup> час. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 при Федеральном государственном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Носителями вирусов простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) являются 70-90% населения земли (Исаков В.А., 2006; Халдин А.А., Баскова Д.В., 2007). Рецидивирующие ВПГ-1/2-инфекции наблюдаются у 9–15% жителей разных стран (Bunzli D. et al., 2004; Tran T. et al., 2004; Xu F., Sternberg M.R. et al., 2006; Drake A.L. et al. 2007). На территории России и СНГ от хронической герпетической инфекции страдает более 25 миллионов человек. Более того, в настоящее время распространённость и заболеваемость ВПГ-1/2-инфекциями растут. Число лиц с вновь выявленным генитальным герпесом в РФ увеличивается ежегодно более чем на 10% (Мокеева М.В. и соавт., 2000).

Клинические проявления ВПГ-1/2-инфекция варьируют от изолированных поражений кожи, слизистых оболочек, глаз (Bauer D, et al., 2001.), периферической и центральной нервной системы до диссеминированных мультиорганных поражений (Xu F., Markowitz L.E. et al., 2007).

По данным ВОЗ, заболевания, вызванные ВПГ-1 и ВПГ-2, занимают 2-е место (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина тяжелых осложнений от вирусных инфекций. У больных с хроническими герпетическими инфекциями значительно чаще развиваются онкологические (Гребенюк В.Н. и соавт., 1981) и аутоиммунные заболевания (Рахманова А.Г. и соавт., 2001). ВПГ индуцируют процессы атеросклероза, влияют на процесс психического развития человека, вызывают патологию нервных клеток (Livicova H.E. et al., 1985; Деконенко Е.Л. и соавт., 2002; Миледина И.В., 2009). ВПГ-1/2-инфекция может служить причиной вторичного бесплодия, невынашивания беременности, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования, незрелости и неонатальной гибели ребенка (Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., 2005).

Хроническое рецидивирующее течение ВПГ-1/2-инфекции обусловлено недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма (Скрипкин Ю.К., и др. 2008; Goldberg L.H.

et al. 1993). Сохраняющиеся в течение всей жизни, иногда в довольно высоких титрах, антитела к ВПГ не предупреждают возникновения рецидивов. В большей степени характер течения, частоту и интенсивность рецидивов герпетической инфекции определяет состояние клеточного иммунитета, опосредованного Т- и NK-лимфоцитами (Nandakumar S. et al, 2008).

Уровень цитокинов в сыворотке при инфекционных заболеваниях, в частности при ВПГ-инфекции, не только характеризует функцию звеньев иммунной системы, но и отражает выраженность воспаления, а также может служить критерием эффективности этиотропных и иммуотропных препаратов (Баранов А.В., Малеев В.В., 2007; Зуйков И.А., 2007; Симбирцев А.С., 2002). В случае хронического рецидивирующего течения вирусной, в частности герпетической, инфекции клетки-продуценты цитокинов, помимо патоген-ассоциированных иммуностимулирующих сигналов, подвержены различным иммуносупрессивным влияниям. Хотя некоторые механизмы ВПГ-индуцированной иммунодепрессии описаны (Melchjorsen J. et al, 2009), многие вопросы развития недостаточности противоинфекционной защиты при этом заболевании остаются открытыми.

Баланс процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантных защитных реакций в значительной степени определяет стабильность гомеостаза, а также характер и выраженность воспалительных заболеваний. В результате увеличения активности окислительных процессов и/или расстройств антиоксидантной защиты в организме накапливаются токсичные продукты, что является одной из причин серьезных метаболических нарушений, изменений иммунного статуса, гормональных сдвигов и, в конечном итоге, прогрессирования заболевания (Нагоев Б.С., Хараева З.Ф., 2002; Иванова М.Р., 2003; Маржохова М.Ю., 2003, 2004; Сабанчиева Ж.Х., 2008; Нагоев Б.С., Нагоева М.Х., 2010).

Синдром эндогенной интоксикации сопровождает многие патологические состояния, определяя их тяжесть и прогноз (Маржохова М.Ю., 2004; Гаштов А.А., 2004; Нагоев Б.С., Нагоева М.Х., 2006; Сабанчиева Ж.Х., 2008).

Концентрация среднемолекулярных пептидов (СМП) в плазме крови является показателем эндогенной интоксикации при заболеваниях различной природы (Малеев В.В. и соавт., 1986; Ющук Н.Д. и соавт., 1990; Нагоев Б.С., Габрилович М.И., 2000; Нагоев Б.С., Оразаев Н.Г., 2004; Нагоева М.Х., 2010). При этом повышенные значения СМП связывают как с усиленным образованием, так и со снижением выведения этих молекул из организма (Габрилович М.И., 1998; Б.С. Нагоев., Джуртубаева Д.И., 2003). Исследований по изучению эндогенной интоксикации при ВПГ-1/2-инфекции мало, а их результаты противоречивы.

Вышесказанное говорит о целесообразности динамического исследования процессов свободнорадикального окисления, компонентов антиоксидантной защиты, показателей эндогенной интоксикации, состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных рецидивирующей герпетической инфекцией. Выявление патогенетически значимых иммунных и метаболических расстройств имеет не только теоретическую, но и практическую ценность, так как определяет направление поиска эффективных средств коррекции этих нарушений для оптимизации лечения ВПГ-1/2-инфекции.

**Цель работы:** определить ключевые расстройства иммунной системы, окислительных процессов и антиоксидантной защиты, уровень эндогенной интоксикации у больных рецидивирующей инфекцией, вызванной ВПГ-1 и ВПГ- 2, и повысить эффективность лечения этих больных за счет коррекции выявленных нарушений.

**Задачи исследования:**

1. Изучить уровень окислительных процессов и состояние антиоксидантной защиты в периферической крови больных рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией в зависимости от ее стадии, тяжести и наличия сопутствующих заболеваний.

2. У больных герпетической инфекцией в динамике определить состояние клеточного и гуморального иммунитета по субпопуляционному составу

лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов А, G, М и циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови.

3. Изучить динамику концентраций цитокинов – интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, фактора некроза опухоли (ФНО), интерферона- $\alpha$  (ИНФ- $\alpha$ ) и ИНФ- $\gamma$  – в сыворотке крови больных рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией в зависимости от ее стадии и тяжести, наличия сопутствующих заболеваний.

4. Оценить степень эндогенной интоксикации по уровню среднемолекулярных пептидов в плазме крови больных рецидивирующей герпетической инфекцией в зависимости от ее стадии и тяжести, наличия сопутствующих заболеваний.

5. Определить влияние аминоталгидазида (АФГ) на клинические проявления герпетической инфекции, иммунологические показатели и состояние окислительных процессов и антиоксидантной защиты при включении этого препарата в комплекс стандартной противовирусной терапии.

6. Установить значимость показателей клеточного и гуморального иммунитета, окислительных процессов и антиоксидантной защиты, эндогенной интоксикации и концентраций изученных цитокинов как диагностических и прогностических критериев, а также показателей эффективности лечения ВПГ-1/2-инфекции.

**Научная новизна исследования.** В работе представлены новые данные о состоянии клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы, показателей свободнорадикальных окислительных процессов, антиоксидантной защиты и эндогенной интоксикации при рецидивирующей герпетической инфекции, на основании которых предложена современная схема патогенеза развития рецидивирующего течения инфекции ВПГ-1,2.

Корреляционный анализ связи лабораторных показателей и клинических проявлений ВПГ-1/2-инфекции позволил выявить новые иммунологические и биохимические критерии прогноза течения и оценки эффективности проводимого лечения. В частности, впервые выявлена обратная

корреляционная связь между концентрацией ИЛ-18, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови и тяжестью течения ВПГ-1/2-инфекции. Впервые определена возможность исследования уровня ИЛ-18 в качестве лабораторного маркера состояния противовирусного иммунитета при этом заболевании.

Обнаружена активация процессов перекисного окисления липидов на фоне истощения антиоксидантной защиты организма. Впервые у больных ВПГ-1/2-инфекцией выявлено возрастание уровня СМП с максимальными их значениями в период рецидива заболевания, коррелирующее со степенью тяжести болезни. Установлена патогенетическая значимость изменений МДА, показателей НСТ-теста, церулоплазмينا, каталазы эритроцитов у больных герпетической инфекцией.

Впервые проведена комплексная оценка клинической, антиоксидантной и иммуномодулирующей эффективности АФГ у больных рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией.

**Практическая значимость.** Выявлены основные патогенетические звенья иммунных и метаболических расстройств рецидивирующей герпетической инфекции, вызванной ВПГ-1,2, воздействуя на которые возможно повысить эффективность комплексной терапии больных. Предложено применение в комплексной терапии АФГ, так как доказана его эффективность у больных с рецидивирующей герпетической инфекцией.

Прикладное значение имеют выявление иммунологических и биохимических критериев прогноза течения заболевания и оценки эффективности проводимого лечения и рекомендации по практическому использованию этих критериев у больных рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных рецидивирующей инфекцией, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2, наблюдается дисбаланс свободнорадикальных окислительных процессов и

антиоксидантной защиты, выраженность которого зависит от стадии и тяжести инфекции, а также от наличия сопутствующих заболеваний.

2. В периферической крови больных рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией в период рецидива наблюдаются изменения субпопуляционного состава лимфоцитов и дисиммуноглобулинемия, свидетельствующие о недостаточности клеточных и гуморальных компонентов противовирусной защиты. У больных с тяжелым течением эти изменения сохраняются в период ремиссии.

3. Высокий уровень про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных рецидивирующей герпетической инфекцией в период реконвалесценции свидетельствует о тяжелом, часто рецидивирующем течении заболевания.

4. Снижение концентрации ИЛ-18, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови больных ВПГ-1/2-инфекцией отражает недостаточность противовирусного иммунитета, а в период ремиссии заболевания является предиктором его часто рецидивирующего течения.

5. Повышение среднемолекулярных пептидов в плазме крови отражает выраженность клинических проявлений и тяжесть герпетической инфекции.

6. Аминофталгидрозид при его включении в комплекс стандартной противовирусной терапии рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекции потенцирует терапевтическое действие ациклических нуклеозидов, увеличивает длительность ремиссии и корректирует иммунные расстройства и нормализует баланс окислительных процессов и антиоксидантной защиты.

**Внедрение в практику.** Результаты диссертационной работы доложены на многих научно-практических конференциях, симпозиумах и широко опубликованы в печати. Материалы диссертационной работы внедрены в практику работы Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики и используются в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней и эпидемиологии, микробиологии, вирусологии и



иммунобиологии, дерматовенерологии и гинекологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова при прохождении студентами тем: «Инфекция и инфекционный процесс», «Неспецифическая резистентность организма и иммунитет».

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 59 научных работ, из них 15 статей в периодических изданиях, рекомендуемых ВАК.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных научных конференциях медицинского факультета КБГУ (2009–2011), на научно-практической конференции с международным участием (Харьков, 2010), на Всероссийских конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2010, 2011), на международной российской конференции (Москва, 2009, 2010), на практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» (Санкт-Петербург, 2010), на 4 междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия» (Москва, 2011), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической медицины: инфекционных и неинфекционных болезней в клинике и эксперименте» (Махачкала, 2009, 2010, 2011), на 5-й Городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» (Санкт-Петербург, 2010), на Южнороссийских научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (Сочи, 2010), на 4-м съезде научного общества специалистов клинической лабораторной диагностики «Клиническая лабораторные наука – практике: первое десятилетие 21 века» (Москва, 2010), на 7-й научно-практической конференции Южного федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Краснодар, 2012).

Диссертация апробирована на совместной научной конференции кафедр инфекционных болезней, микробиологии, вирусологии и иммунологии КБГУ и ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Минздрава КБР» декабрь 2011 г.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 250 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 221 отечественных и 194 зарубежных автора. Работа иллюстрирована 43 таблицами, 27 рисунками и 9 клиническими примерами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 168 больных в возрасте от 18 до 45 лет с рецидивирующей инфекцией, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2, находившихся на лечении в Республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (РЦИБ) г. Нальчика и в Центральной республиканской инфекционной больнице г. Краснодара с 2009 по 2011 г. Среди обследованных было 109 (64,9%) женщин, 59 (35,1%) мужчин. Контрольную группу составили 40 здоровых доноров, не имеющих антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в сыворотке крови и ДНК ВПГ-1/2 и возбудителей других инфекций, передающихся половым путем, в соскобах из уретры, а у женщин еще из влагалища и шейки матки.

Диагноз устанавливался на основании клинической картины, выделения ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соскобе непосредственно из зоны высыпаний, а также обнаружения в крови специфических антител к ВПГ методом твердофазного иммуноферментного анализа. Тяжесть течения инфекции характеризовалась частотой обострений, продолжительностью рецидива, нарушением физического и психического самочувствия, качества жизни во время рецидива и в межрецидивном периоде.

В исследование не включались больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися декомпенсацией внутренних органов (дыхательная, сердечная, почечная недостаточность и так далее).

Все больные обследованы клинически и лабораторно в периоды обострения и клинической ремиссии. С начала обострения все пациенты получали стандартную противовирусную терапию с пероральным и местным применением ациклических нуклеозидов.

Анализ эффективности аминофталгидрозида (АФГ) в комплексном лечении больных инфекцией, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2, проведен на специально отобранных из числа обследованных больных группах (по 30 человек), сопоставимых по возрасту, форме течения и тяжести инфекционного процесса. Больным первой группы проводили только стандартную противовирусную терапию, пациенты второй группы, кроме того, получали АФГ по 100 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 5 суток, с последующим введением препарата по 100 мг через день в течение еще 20 суток.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида в плазме крови в реакции с тиобарбитуровой кислотой, как описано Ushiana M. и соавт. (1978).

Уровень кислородзависимого метаболизма нейтрофилов периферической крови определяли с помощью спонтанного НСТ-теста по методу Gordon P.A. и соавт. (1975) в модификации Нагоева Б.С. (1983).

Определение активности внутриклеточного антиоксиданта каталазы эритроцитов проводили, как описано Карпищенко А.И. (1999).

Активность плазменного антиоксиданта церулоплазмина (ЦП) определяли по методу Ravin H.A. (1961).

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител производства ООО «МедБиоСпектр» (г. Москва), как описано Карауловым А.В. и соавт. (1999).

Определение иммуноглобулов в сыворотке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии по методу Mancini G. и соавт. (1965).

Исследование уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови проводили, как описано Falk P. (1978).

Изучение уровня среднемолекулярных пептидов в плазме крови проводили по методу Николайчика В.В. и соавт. (1991) в модификации Габриловича М.И. (1998).

Цитокины в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) в соответствии с инструкциями производителя.

Для суждения о нормальном значении изучаемых переменных определены уровни МДА и ЦП в плазме крови, каталазы эритроцитов и показатели НСТ-теста нейтрофилов у 60 практически здоровых лиц от 17 до 60 лет (донорам Республиканской станции переливания крови, студентам медицинского университета КБГУ), среди которых было 32 мужчины и 28 женщин. Иммунологические показатели изучены у 40, а уровень СМП у 30 из вышеописанных здоровых доноров.

Результаты проведенных исследований обработаны математически с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica с применением критериев Манна-Уитни и Вилкоксона для сравнения независимых и связанных выборок, а также корреляционного анализа.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **1. Клиническая картина ВПГ-1/2-инфекции, сопутствующие заболевания**

Практически у всех больных развитие обострения заболевания носило типичный характер. Они отмечали появление (примерно за сутки до начала очередного рецидива) субъективных ощущений, так называемых «предвестников» манифестации в местах вирусного поражения. Однако их интенсивность носила достаточно разнообразный характер – от чувства

покалывания и (или) жжения кожно-слизистого локуса до выраженных болей по ходу тройничного или седалищного нервов. Примерно в 65% случаях развитию рецидива предшествовала или сопровождала субфебрильная температура, общая слабость, быстрая утомляемость и регионарный лимфаденит. Герпетические высыпания представляли собой сгруппированные пузырьки с серозным содержимым, на отечно-гиперемированном фоне и сопровождались чувством зуда, жжения, покалывания, боли. Через 3–4 дня пузырьки подсыхали с образованием корочек или вскрывались, образуя мелкие, тесно расположенные эрозии. Провоцирующими факторами, способствующими развитию очередного обострения, были стресс, переохлаждение, переутомление, половые контакты, у женщин, кроме того, – менструации, у мужчин – прием алкоголя.

У 21 больного (12,5%) высыпаний локализовались на коже и слизистых оболочках аногенитальной области: на половом члене, лобке, вульве, во влагалище, промежности и т.д. Поражение кожи других локализаций выявлено у 55 пациентов (32,8%) (герпес губ, крыльев носа, подбородка, надбровных дуг, ягодиц, внутренней поверхности бедер), у 85 (50,6%) – поражение слизистых оболочек полости рта (слизистой щек, губ, твердого неба), у 7 (4,1%) – поражение нервной системы (менингит, менингоэнцефалит).

Распространенная форма рецидивирующего герпеса, характеризующаяся одновременным появлением нескольких очагов поражения на отдельных участках кожно-слизистого покрова или вовлечением в патологический процесс прилежащих к очагу поражения тканей, имела место у 13 больных (8%). Так поражения губ, кожи носогубного треугольника, щек, параорбитальной области, слизистой оболочки полости рта, одновременно на нескольких очагах, или, чередуясь, отмечены у 4 больных (2,3%). Рецидивирующий лабиальный герпес и рецидивирующий генитальный герпес имел место у 6 больных (3,8%), рецидивирующий генитальный герпес и поражения кожи бедра и/или ягодицы – у 3 (1,7%). У 21 пациента (12,5%)

течение рецидивирующего герпеса осложнилось невралгией. Болевой синдром при рецидивирующем герпесе лица выявлен у 15 больных (8,9%).

Клиническое течение рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекции оценивалось по давности заболевания, продолжительности рецидивов, локализации герпетических высыпаний, площади поражения, реакции регионарных лимфатических узлов, присоединению вторичной инфекции, эффективности проводившейся ранее противовирусной терапии, однако ключевым критерием была частота рецидивов. Легкая форма течения инфекции (до 4 рецидивов раз в год) диагностирована у 15 больных (9%), среднетяжелая (5-7 рецидивов в год) – у 86 (51%), тяжелая (8 и более рецидивов в год, т.е. часто рецидивирующее течение) – у 67 (40%).

При анализе анамнестических данных учитывалось наличие сопутствующих хронических заболеваний. У наблюдаемых нами больных сопутствующие процессы хронического воспаления в период исследования находились вне выраженного обострения. Так сопутствующая патология отмечалась у 110 больных (66%). У 50 больных (45,4%) герпесвирусная инфекция протекала на фоне хронических заболеваний гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта, у 39 (35,4 %) – болезнью урогенитального тракта, у 21 (19,0 %) – хронических заболеваний бронхолегочной системы и ЛОР-органов.

## **2. Состояние окислительных процессов и антиоксидантной защиты в крови больных рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией**

Переокисление липидов (ПОЛ), протекающее в биологических мембранах, является классическим примером свободнорадикальных процессов в организме (Нагоев Б.С. 2010; Иванова М.Р., 2002). Нестойкие первичные метаболиты ПОЛ довольно скоро разрушаются с образованием вторичных продуктов, среди которых наиболее известен малоновый диальдегид (МДА).

Нами установлено закономерное возрастание уровня МДА в плазме крови с максимальным значением в период обострения заболевания (табл. 1).

Таблица 1

**Концентрация МДА, показатели НСТ-теста нейтрофилов и уровень компонентов антиоксидантной защиты в периферической крови больных ВПГ-1/2-инфекцией**

Изучаемый показатель	Период исследования	n	$X \pm m$	P	P1
МДА (мкмоль/л)	Здоровые	60	1,3±0,07	–	–
	I	124	5,71±0,07	<0,001	–
	II	119	3,92±0,06	<0,001	<0,001
	III	102	2,93±0,07	<0,001	<0,001
НСТ-тест нейтрофилов (усл.ед)	Здоровые	60	13±0,6		
	I	124	48±0,9	<0,001	–
	II	119	33±0,7	<0,001	<0,001
	III	102	19±0,8	>0,05	<0,001
Церулоплазмин (мг/л)	Здоровые	60	406±6,2	–	–
	I	124	295±3,3	<0,001	–
	II	119	335±2,8	<0,001	<0,001
	III	102	362±4,1	<0,001	<0,001
Каталаза эритроцитов (моль/мин×л)	Здоровые	60	66±1,2	–	–
	I	124	47,6±0,51	<0,001	–
	II	119	50,9±0,58	<0,001	<0,001
	III	102	61,0±0,35	>0,05	<0,001

Примечание: Здесь и в таблицах 2,3,4,5 и 6:

*I* – период разгара заболевания; *II* – период ранней реконвалесценции; *III* – период поздней реконвалесценции; *n* – число наблюдений, *M* – среднее арифметическое, *m* – стандартная ошибка среднего.

Здесь и в таблицах 2,3,4: *P* – достоверность отличий от показателей группы здоровых лиц; *P1* – достоверность отличий от показателей предыдущего периода.

В период угасания клинических симптомов наблюдалось снижение среднего содержания МДА, которое, тем не менее, осталось на уровне, превышающем таковой у здоровых лиц. В период ремиссии изучаемый показатель достигал нормальных значений у 7% больных, тогда как у большинства обследованных он оставался выше референсных значений ( $p < 0,001$ ). У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в межрецидивный период концентрация МДА была существенно выше таковой у здоровых лиц. Нормализация исследуемого показателя в период реконвалесценции наблюдалась только у больных с легким течением инфекции.

Концентрация МДА в плазме крови во время ремиссии находилась в обратной связи со средней длительностью межрецидивных периодов.

При исследовании содержания МДА у больных в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний обнаружили более высокие уровни этого продукта ПОЛ во всех периодах заболевания у больных, у которых герпетическая инфекция протекала на фоне сопутствующих заболеваний, по сравнению с больными без таковых.

Одним из механизмов антимикробной активности полиморфно-ядерных нейтрофилов является их способность продуцировать свободные радикалы кислорода. НСТ-тест позволяет выявить наличие «респираторного взрыва», который возникает в нейтрофилах в связи с процессами фагоцитоза и сопровождается увеличением образования активных форм кислорода (Baehner R.L. et al., 1967, 1974).

Динамика показателей НСТ-теста и ее зависимость от тяжести течения заболевания и наличия сопутствующей патологии были сходными с таковыми, выявленными при изучении содержания МДА. У больных ВПГ-1/2-инфекцией на пике клинических проявлений заболевания показатели спонтанного НСТ-теста повышались (табл. 1). В период угасания клинических симптомов показатели этого теста достоверно снижались, но не достигали нормальных значений. В стадии клинической ремиссии наблюдалась дальнейшая тенденция к снижению изучаемого показателя, однако полной его нормализации не происходило. У больных со стойко повышенными показателями НСТ-теста отмечено укорочение стадии ремиссии. Чем тяжелее протекало заболевание, тем выше была способность нейтрофилов восстанавливать нитросиний тетразолий. У больных ВПГ-1/2-инфекцией, протекающей на фоне сопутствующих заболеваний, выявлено более выраженное повышение показателей НСТ-теста.

Таким образом, установлено, что у больных рецидивирующей герпетической инфекцией происходит повышение интенсивности ПОЛ и кислородозависимого метаболизма нейтрофилов, степень которого зависит от



периода и тяжести заболевания, а также наличия сопутствующих заболеваний. Вероятно, «респираторный взрыв» в нейтрофилах играет не только (и не столько) защитную, но и токсическую роль при ВПГ-1/2-инфекции.

Процессу активации ПОЛ при герпетической инфекции противодействует система антиоксидантной защиты. Об эффективности этой системы мы судили по содержанию внеклеточного медьсодержащего белка – церулоплазмину (ЦП) – и внутриклеточного фермента – каталазы эритроцитов (КЭ).

Изучение уровня ЦП в плазме крови у больных герпесвирусными инфекциями ВПГ 1,2 типа выявило достоверное снижение его концентрации у всех обследуемых больных в период обострения заболевания (табл. 1). При угасании клинических симптомов у всех обследуемых отмечается достоверное повышение содержания ЦП.

Уровень этого белка зависел от тяжести заболевания. У больных с легким течением инфекции концентрация ЦП незначительно снижалась в период рецидива и возвращалась к норме в период ремиссии. При среднетяжелом и, особенно, тяжелом течении ВПГ-1/2-инфекции наблюдалось существенное падение уровня этого компонента антиоксидантной защиты в остром периоде заболевания. У этих больных в период ремиссии наблюдалось повышение уровня ЦП, который, тем не менее, оставался существенно ниже нормы, что, вероятно, связано с истощением и недостаточностью антиоксидантной системы.

Одним из ферментов, защищающим клетки от воздействия активных форм кислорода, является каталаза. Она предотвращает накопление перекиси водорода, образующейся при дисмутации супероксидного аниона и при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. Дефекты функции каталазы приводят к возникновению окислительного стресса, который является составным элементом целого ряда патологических состояний и заболеваний.

При обострении ВПГ-1/2-инфекции активность каталазы эритроцитов (КЭ) снижалась, находясь в обратной зависимости от тяжести заболевания (табл. 1). При угасании клинических проявлений рецидива наблюдалось

повышение уровня активности этого фермента с возвращением к норме в период ремиссии у больных с легким и среднетяжелым течением инфекции. У больных тяжелым течением активность КЭ оставалась существенно ниже показателя нормы и в межрецидивном периоде. Наличие сопутствующей патологии усугубляла дефекты этого компонента антиоксидантной защиты.

Таким образом, установлено, что у больных ВПГ-1/2-инфекцией происходит повышение свободнорадикальных окислительных процессов при недостаточности вне- и внутриклеточных компонентов антиоксидантной системы, при этом степень указанных расстройств зависит от стадии и тяжести клинических проявлений этой инфекции, наличия сопутствующих заболеваний.

### **3. Иммунные расстройства у больных рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией**

В реализации противовирусного иммунного ответа, пожалуй, наибольшее значение имеют адаптивные клеточные реакции, опосредованные CD4+ Т-хелперами 1 типа (Th1) и CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Нами выявлено достоверное снижение относительного числа CD3+ Т-лимфоцитов и их субпопуляций при обострении герпетической инфекции (табл. 2). Количество CD3+ клеток было снижено до  $52 \pm 0,6\%$  при норме  $61 \pm 1,1\%$ . При угасании клинических симптомов болезни исследуемый показатель повышался до  $56 \pm 0,8\%$ . В стадии ремиссии содержание CD3+ клеток увеличивалось ( $59 \pm 1,0\%$ ), однако не достигало уровня здоровых лиц. Относительное количество CD4+ клеток у больных ВПГ-1/2-инфекцией как в период обострения ( $30 \pm 0,2\%$ ), так и в период ремиссии ( $35 \pm 0,4\%$ ) было ниже контрольных значений ( $38 \pm 0,5\%$ ).

Снижение содержания CD4+ Т-клеток в период обострения заболевания было сопряжено с повышением CD8+ Т-лимфоцитов до  $23 \pm 0,4\%$  при норме  $17 \pm 1,1\%$ . CD8+ клетки, хотя и являются важнейшими эффекторами противовирусного иммунитета, не могут полноценно выполнять свои функции при количественном и/или функциональном дефиците CD4+ Th1-клеток.

В этой связи информативным показателем состояния клеточного иммунитета является иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – соотношение числа CD4+ клеток к количеству CD8+ лимфоцитов. На пике клинических проявлений ВПГ-1/2-инфекции ИРИ снижался до  $1,7 \pm 0,02$  отн. ед. при норме  $2,1 \pm 0,03$  отн. ед.

Степень изменения показателей клеточного иммунитета находилась в прямой корреляционной связи с тяжестью заболевания.

**Таблица 2**

**Показатели Т-клеточного иммунитета у больных ВПГ-1/2-инфекцией в зависимости от периода заболевания**

Изучаемый показатель	Период исследования	n	Xmin–Xmax	X±m	P	P1
CD3+ клетки (%)	Здоровые	40	49–80	$61 \pm 1,1$	–	–
	I	168	37–65	$52 \pm 0,6$	<0,001	–
	II	155	41–74	$56 \pm 0,8$	<0,001	<0,001
	III	147	46–79	$59 \pm 1,0$	<0,05	<0,05
CD4+ клетки (%)	Здоровые	40	33–49	$38 \pm 0,5$		
	I	168	22–41	$30 \pm 0,24$	< 0,001	–
	II	155	27–46	$33 \pm 0,4$	< 0,001	< 0,001
	III	147	31–49	$35 \pm 0,4$	< 0,001	< 0,001
CD8+ клетки (%)	Здоровые	40	11–36	$17 \pm 1,1$	–	–
	I	168	19–48	$23 \pm 0,4$	<0,001	–
	II	155	16–43	$20 \pm 0,3$	<0,01	<0,001
	III	147	13–41	$18 \pm 0,2$	>0,05	<0,001
ИРИ (отн. ед.)	Здоровые	40	1,9–3,1	$2,1 \pm 0,03$	–	
	I	168	1,3–2,5	$1,7 \pm 0,02$	<0,001	–
	II	155	1,5–2,8	$1,9 \pm 0,02$	<0,001	<0,001
	III	147	1,8–3,0	$2,0 \pm 0,01$	>0,05	<0,001

ИРИ не отличался от нормы во всех периодах болезни при легком ее течении. При среднетяжелом течении ИРИ был ниже нормы в период разгара и приходил к уровню здоровых лиц в период ремиссии. При тяжелом течении этот показатель был достоверно ниже нормы в период разгара болезни и не возвращался к референсным значениям в период ремиссии.

Необходимо отметить, что указанные изменения показателей Т-клеточного иммунитета во все периоды заболевания были выражены сильнее у больных с наличием сопутствующей патологией.

Дефицит клеточного иммунитета, выявленный при ВПГ-1/2-инфекцией, объясняет склонность к формированию тяжелых и часто рецидивирующих форм заболевания у обследованных больных. В свою очередь, выраженный интоксикационный синдром, который развивается у больных, индуцирует и углубляет иммунные нарушения.

Помимо дефектов клеточного иммунитета, у больных герпетической инфекцией отмечены расстройства гуморального звена иммунной системы. Так, в стадии обострения достоверно повышалось относительное число CD19+ В-клеток (табл. 3). В период ремиссии количество CD19+ лимфоцитов понижалась, оставаясь выше нормы у больных тяжелым течением болезни.

**Таблица 3**

**Показатели гуморального иммунитета у больных ВПГ-1/2-инфекцией в зависимости от периода заболевания**

Изучаемый показатель	Период исследования	n	Xmin–Xmax	X±m	P	P1
CD19+ клетки (%)	Здоровые	40	13–31	28,1±0,51	–	–
	I	168	17–48	31,7±0,72	<0,001	–
	II	155	15–40	30,4±0,65	<0,01	>0,05
	III	147	12–34	28,8±0,46	>0,05	<0,05
IgA (г/л)	Здоровые	40	1,6–2,7	2,16±0,03		
	I	168	1,2–2,3	1,87±0,03	<0,001	–
	II	155	1,4–2,5	2,0±0,02	<0,001	<0,001
	III	147	1,6–2,7	2,1±0,01	>0,05	>0,05
IgM (г/л)	Здоровые	40	1,1–2,3	1,6±0,04	–	–
	I	168	1,6–3,2	2,8±0,03	<0,001	–
	II	155	1,4–2,8	2,5±0,04	<0,001	<0,001
	III	147	1,2–2,7	1,9±0,02	<0,001	<0,001
IgG (г/л)	Здоровые	40	10,4–19,8	12,6±0,03	–	–
	I	168	11,1–21,5	17,2±0,02	<0,001	–
	II	155	10,8–20,8	14,9±0,02	<0,001	<0,001
	III	147	10,4–19,0	13,6±0,01	<0,01	<0,001
ЦИК (усл. ед.)	Здоровые	40	0,017–0,027	0,020±0,0005	–	–
	I	168	0,039–0,08	0,049±0,0006	<0,001	–
	II	155	0,030–0,04	0,038±0,0005	<0,001	<0,001
	III	147	0,016–0,018	0,029±0,0007	<0,001	<0,001

В сыворотке периферической крови больных ВПГ-1/2-инфекцией отмечено повышение уровня IgM и IgG в период обострения, что отражает поликлональную активацию В-системы иммунитета при данном заболевании (табл. 3). При этом на пике клинических проявлений выявлено снижение уровня IgA, наиболее выраженное в период обострения у больных с тяжелым течением герпетической инфекции, что указывает на снижение противовирусных гуморальных реакций. В период ремиссии дисиммуноглобулинемия сохранялась.

Уровень ЦИК был достоверно повышен в период разгара заболевания у большинства обследованных больных (табл. 3). Максимальные цифры наблюдались при тяжелом течении заболевания. В фазу ремиссии исследуемый показатель заметно снижался, но оставался выше, чем у здоровых, у части больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

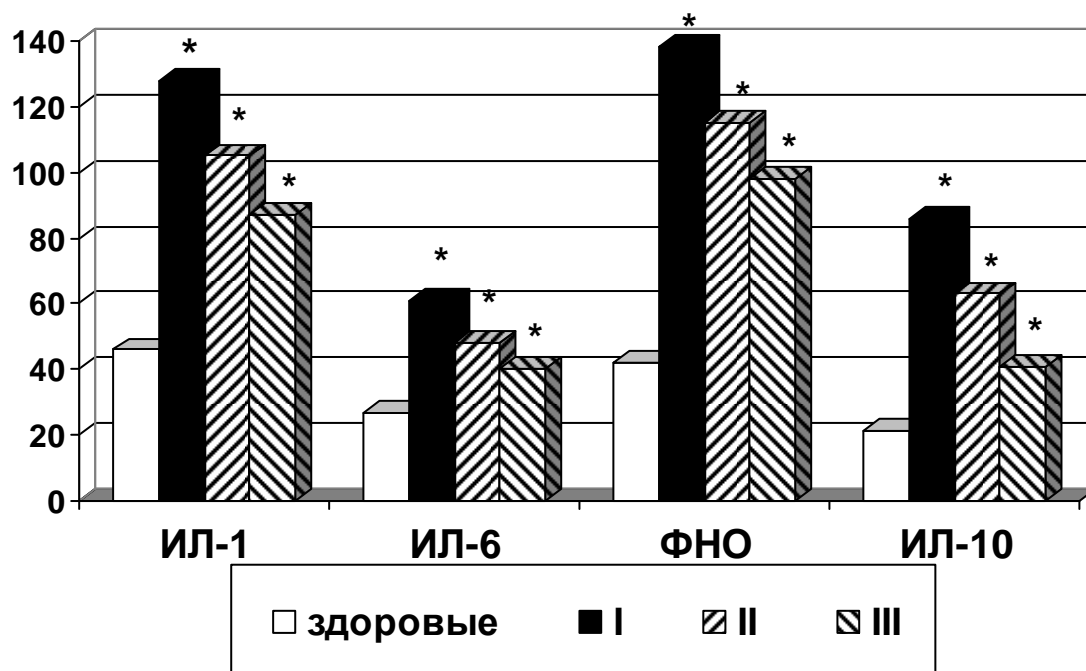
Достаточно хорошо известны фазные изменения иммунной системы при герпесвирусной инфекции *in vivo* и *in vitro*, которые в первую очередь затрагивают компоненты врожденного иммунитета, а именно дендритные клетки и моноциты/макрофаги. Ярким отображением этих изменений является продукция иммунокомпетентными клетками цитокинов. В частности установлено, что в первые часы после инфицирования происходит активация выработки интерферонов (ИФН) I типа и фактора некроза опухоли (ФНО). Несколько позднее отмечается усиление продукции интерлейкина-12 (ИЛ-12), ИЛ-18 и ИФН III типа (ИЛ-28 и ИЛ-29), а в культурах с присутствием НК-клеток и на моделях *in vivo* – еще и ИФН- $\gamma$  (Ellermann-Eriksen S., 2005). Все вышеуказанные цитокины обладают в той или иной степени прямой и/или опосредованной противовирусной активностью. Вопрос, касающийся выработки при герпесвирусной инфекции других плеiotропных цитокинов – ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, – остается во многих аспектах открытым, в частности в аспекте соотношения их защитного значения и патогенетической роли.

В сыворотке крови больных ВПГ-1/2-инфекцией в период обострения нами установлено значительное повышение содержания провоспалительных

цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО (рис. 1). Вместе с регрессом клинических проявлений заболевания прослеживалось снижение концентрации этих цитокинов. Тем не менее, в период ранней реконвалесценции содержание провоспалительных медиаторов в целом оставалось на уровне, достоверно превышающем таковой у здоровых лиц. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в межрецидивный период концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО была существенно выше референсных значений. Полная нормализация провоспалительных цитокинов в период ремиссии наблюдалась только у больных с легкой формой ВПГ-1/2-инфекции. Обнаружена прямая корреляционная связь между концентрациями изученных цитокинов в сыворотке крови и тяжестью заболевания.

*Рисунок 1*

**Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО и ИЛ-10 в сыворотке крови больных ВПГ-1/2-инфекцией в зависимости от периода заболевания, (пк/мл)**



Примечание: Здесь и на рисунках 2 и 3:

*I – период разгара заболевания; II – период ранней реконвалесценции; III – период поздней реконвалесценции*

*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с показателями здоровых лиц*

Динамика концентрации противовоспалительного медиатора ИЛ-10 практически повторяла таковую, описанную для провоспалительных цитокинов (рис. 1). Это можно объяснить с одной стороны компенсаторной (защитной) реакцией организма на высокий уровень воспалительных медиаторов, а с другой – ВПГ-индуцированной генерацией *Treg*-клеток, в частности их Tr1-субпопуляции, которая является основным продуцентом ИЛ-10.

Наиболее выраженные изменения про- и противовоспалительных цитокинов наблюдались у больных с наличием сопутствующей патологии (табл. 4).

Определение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО и противовоспалительного медиатора ИЛ-10 в сыворотке крови больных ВПГ-1/2-инфекции может использоваться как дополнительный критерий тяжести и прогноза течения заболевания, а также эффективности проводимого лечения.

Отсутствие снижения уровня ИЛ-1 $\beta$  у обследованных больных в стадии ремиссии до референсных значений у здоровых лиц можно считать закономерным, учитывая биологическую роль и механизмы индукции этого цитокина, а также отсутствие полной эрадикации ВПГ в межрецидивный период. ИЛ-1 $\beta$  усиливает как неспецифические защитные реакции, обусловленные активацией дендритных клеток, моноцитов/макрофагов нейтрофильных лейкоцитов, так и специфический иммунный ответ.

Таким образом, повышенный фоновый уровень ФНО и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови больных РГГИ в межрецидивный период отражает, с одной стороны, неполную эрадикацию ВПГ-1/2, а с другой – реализацию важных, если не ключевых, звеньев противовирусного иммунного ответа.

Значение повышения концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 в разные стадии ВПГ-1/2-инфекции еще предстоит раскрыть. По крайней мере, отчасти в острую фазу заболевания эти цитокины играют защитную роль: ИЛ-6, активируя функцию нейтрофилов, антителообразование и продукцию белков острой фазы, выполняет противовирусную функцию, а ИЛ-10 – противовоспалительную.

Таблица 4

Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО и ИЛ-10 в сыворотке крови больных ВПГ-1/2-инфекцией в зависимости от наличия сопутствующей патологии

Цитокин	Период исследования	С сопутствующей патологией				Без сопутствующей патологии				
		n	X $\pm$ m	P	P1	n	X $\pm$ m	P	P1	P2
ИЛ-1 $\beta$ (пк/мл)	Здоровые	40	46 $\pm$ 1,9	-	-	40	46 $\pm$ 1,9	-	-	-
	I	34	146 $\pm$ 7,9	<0,001	-	28	121 $\pm$ 3,7	<0,001	-	<0,001
	II	32	121 $\pm$ 3,9	<0,001	<0,001	26	109 $\pm$ 2,9	<0,001	<0,01	<0,001
	III	30	98 $\pm$ 2,7	<0,001	<0,001	24	78 $\pm$ 6,2	<0,001	<0,001	<0,001
ИЛ-6 (пк/мл)	Здоровые	40	27 $\pm$ 1,6	-	-	40	27 $\pm$ 1,6	-	-	-
	I	34	69 $\pm$ 1,8	<0,001	-	28	51 $\pm$ 2,3	<0,001	-	<0,001
	II	32	51 $\pm$ 2,9	<0,001	<0,001	26	40 $\pm$ 2,5	<0,001	>0,001	<0,01
	III	30	37 $\pm$ 1,9	>0,05	<0,001	24	31 $\pm$ 1,4	>0,05	<0,001	<0,01
ФНО- $\alpha$ (пк/мл)	Здоровые	40	42 $\pm$ 2,1	-	-	40	42 $\pm$ 2,1	-	-	-
	I	34	147 $\pm$ 5,2	<0,001	-	28	128 $\pm$ 1,8	<0,001	-	<0,001
	II	32	129 $\pm$ 3,1	<0,001	<0,001	26	102 $\pm$ 2,2	<0,001	<0,001	<0,001
	III	30	99 $\pm$ 1,9	<0,001	<0,001	24	72 $\pm$ 1,9	<0,001	<0,001	<0,001
ИЛ-10 (пк/мл)	Здоровые	40	21 $\pm$ 0,7	-	-	40	21 $\pm$ 0,7	-	-	-
	I	34	89 $\pm$ 1,9	<0,001	-	28	67 $\pm$ 2,1	<0,001	-	<0,001
	II	32	67 $\pm$ 1,4	<0,001	<0,001	26	51 $\pm$ 1,9	<0,001	<0,001	<0,001
	III	30	47 $\pm$ 1,7	<0,001	<0,001	24	32 $\pm$ 1,8	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: P2 – достоверность различия с показателями больных с сопутствующей патологией.



Однако отсутствие нормализации концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 при реконвалесценции таит в себе потенциал реактивации вирусной инфекции.

Сохранение повышенных концентраций ИЛ-1 $\beta$  и ФНО у пациентов в период ремиссии говорит, что вторичная иммунная недостаточность, клиническим маркером которой и является рецидивирующая ВПГ-1/2-инфекция, не связана с супрессией продукции указанных цитокинов. Вероятно, дефект противовирусной защиты у больных с рецидивирующим герпесом находится на уровне регуляции клеточного ответа и продукции ИФН I, II и III типов. Вполне возможно, что рецидивирующий характер течения ВПГ-1/2-инфекции связан с активацией продукции ИЛ-6 и ИЛ-10.

Для проверки выдвинутой нами гипотезы о дефекте противовирусной защиты на уровне продукции ИФН и регуляции клеточных противовирусных реакций мы изучили динамику концентраций ИЛ-18, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови пациентов с рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией.

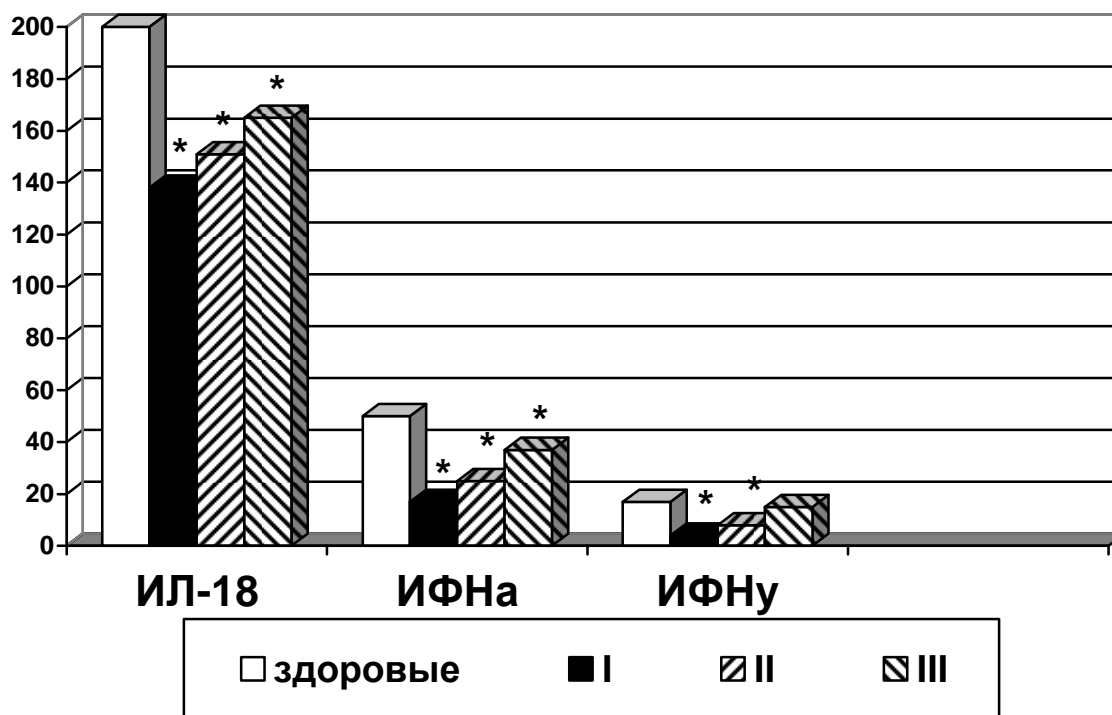
ИЛ-18, являясь индуктором синтеза ИФН- $\gamma$  Т- и НК-клетками, потенцирует клеточные противовирусные иммунные реакции. ИФН- $\alpha$  обладает прямой противовирусной активностью и, кроме того, вместе с ИФН- $\gamma$  направляет дифференцировку *Tnaive*-клеток по STAT-1-зависимому пути в направлении Th1 (Najjar I., Fagard R., 2010), что имеет ключевое значение для уничтожения Т-клетками вирус-инфицированных клеток.

В период обострения содержание ИЛ-18, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови было существенно снижено ( $P < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми донорами (рис. 2). При угасании симптомов рецидива наблюдали незначительное повышение концентрации этих цитокинов, однако, их уровень был достоверно меньше такового в контрольной группе ( $P < 0,01$ ). В период ремиссии концентрация ИЛ-18, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  повышалась, но оставалась ниже нормы ( $P < 0,01$ ). Выявлена обратная корреляционная связь между уровнями этих цитокинов и тяжестью заболевания, частотой рецидивирования, площадью поражения, выраженностью симптомов интоксикации. Концентрация ИЛ-18 была прямо связана с уровнями ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Таким образом, содержание

ИЛ-18 в сыворотке крови может служить новым маркером как тяжести рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией, так и состояния противовирусного иммунитета.

*Рисунок 2*

**Содержание ИЛ-18, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  (пк/мл) в сыворотке крови больных ВПГ-1/2-инфекцией**



Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии у больных рецидивирующей герпетической инфекции дисбаланса иммунной системы, затрагивающего клеточные и гуморальные звенья иммунной системы и отражающегося в изменении концентраций ряда ключевых цитокинов.

**4. Показатели эндогенной интоксикации у больных рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией**

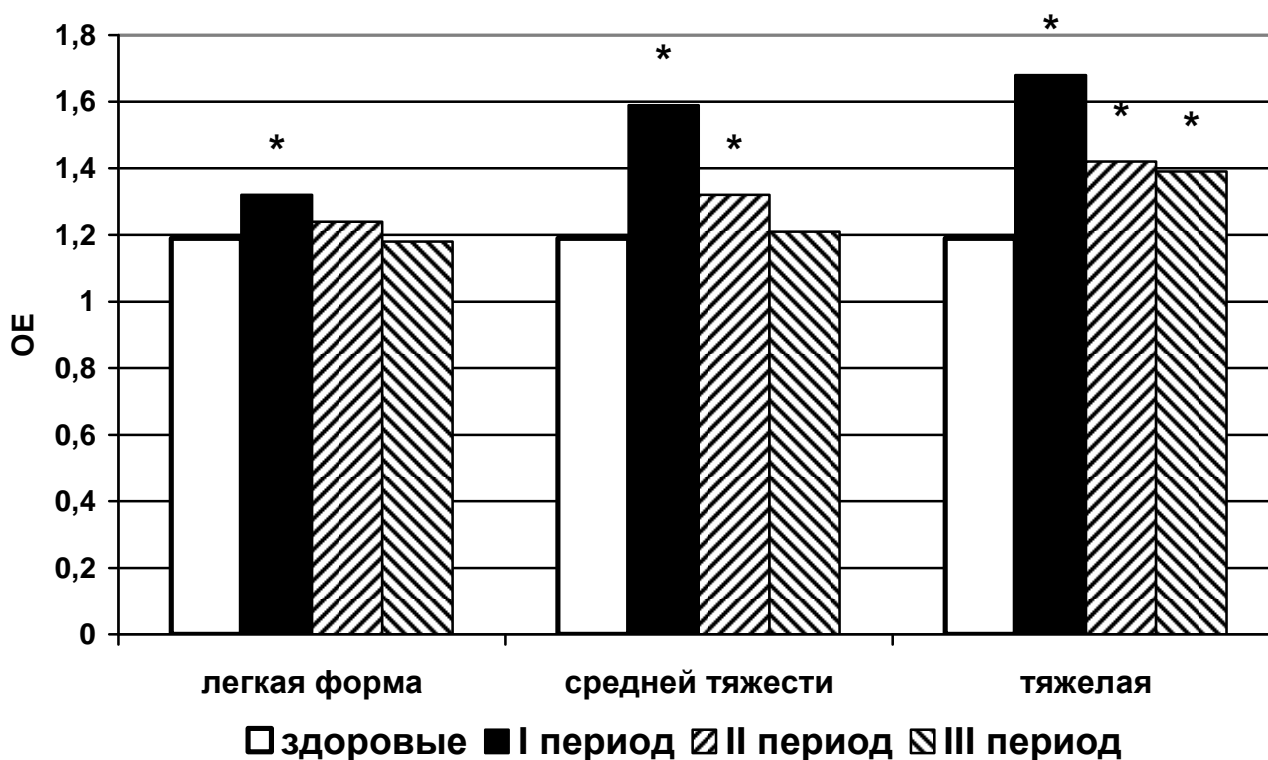
В плазме крови больных рецидивирующей герпетической инфекцией в период обострения заболевания выявлено достоверное повышение концентрации СМП по отношению к таковой у здоровых лиц. В период регрессии рецидива содержание этих молекул снижалось, но оставались на

уровне выше нормы. В период ремиссии концентрация СМП у большинства больных приближалась к референсным значениям.

Отмечены существенные отличия изменений уровня СМП в плазме крови в зависимости от тяжести герпетической инфекции. При среднетяжелых и тяжелых формах болезни изменения содержания СМП в период разгара заболевания, так и в период угасания клинических симптомов и ранней реконвалесценции были более выражены, чем при легкой форме (рис. 3).

**Рисунок 3**

**Уровень СМП (опт/ед) в плазме крови больных рецидивирующей герпетической инфекцией в зависимости от тяжести заболевания**



При протекании герпесвирусной инфекции на фоне сопутствующей патологии наблюдалось более существенное повышение концентрации СМП во всех периодах заболевания по сравнению с больными без сопутствующих заболеваний.

Выявлена прямая корреляционная связь уровня СМП в плазме крови со степенью тяжести процесса и выраженностью основных клинических проявлений.

Таким образом, полученные нами данные углубляют представления о патогенезе герпетической инфекции и позволяют считать уровень СМП плазмы крови диагностическим и прогностическим критерием, отражающим степень эндогенной интоксикации у этих больных.

Результаты исследования свободнорадикального статуса, иммунитета, синдрома эндогенной интоксикации позволили предложить новое современное представление о патогенезе рецидивов инфекции ВПГ1,2 (схема 1).

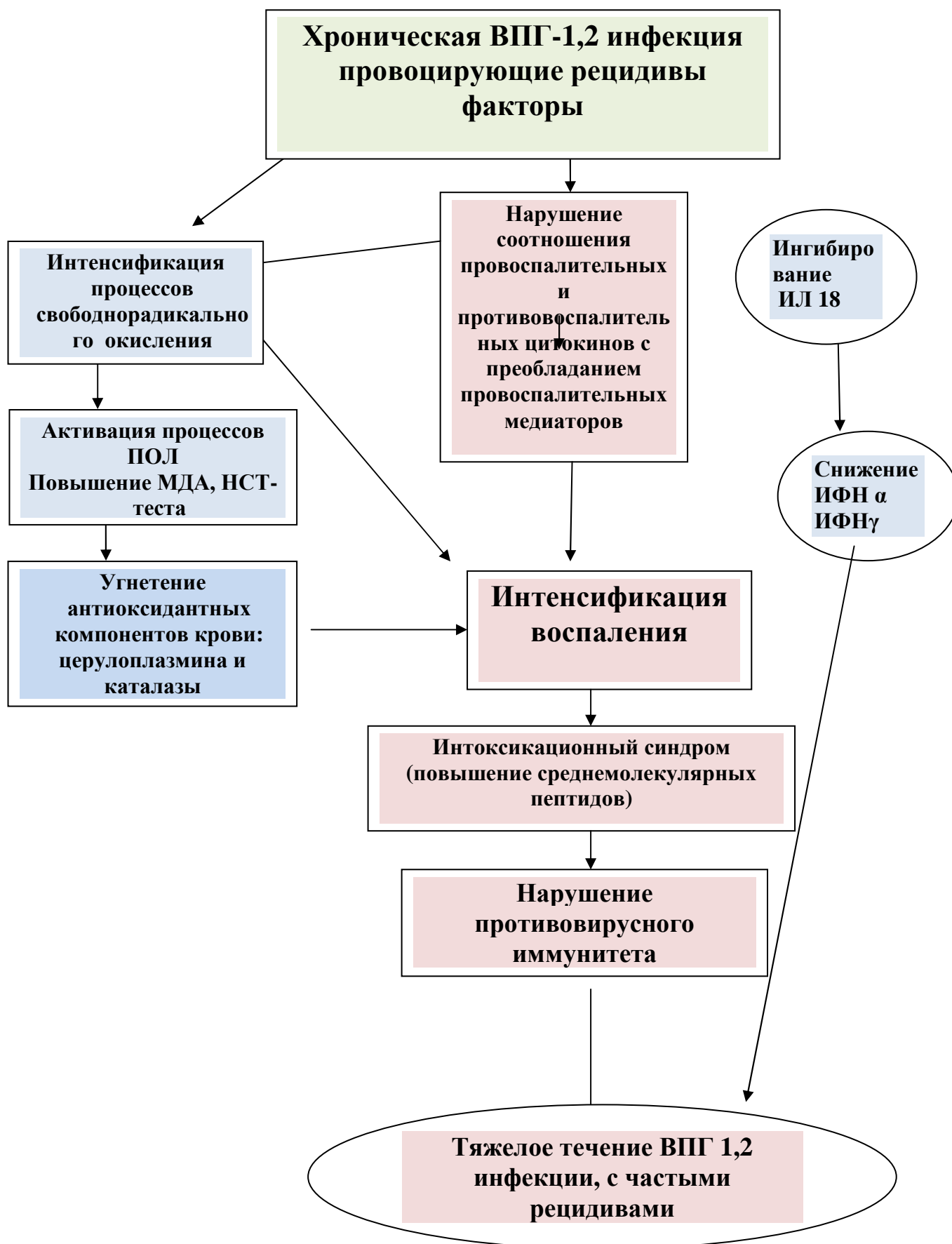


Схема 1. Схема патогенеза рецидивов ВПГ 1,2 инфекции

## **5. Влияние аминифталгидрозида на показатели прооксидантной, антиоксидантной и иммунной систем организма у больных рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией**

Учитывая выявленные иммунные и метаболические расстройства у больных рецидивирующей герпетической инфекцией, наше внимание привлек АФГ как потенциальное средство коррекции этих расстройств. Этот препарат обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием. Его основные фармакологические эффекты обусловлены способностью воздействовать на функциональную и метаболическую активность макрофагов. АФГ обратимо, на 10–12 часов, ингибирует избыточную продукцию нитросоединений, активных форм кислорода и других противовоспалительных факторов, определяющих степень местных и общих воспалительных реакций и выраженность интоксикации. Антиоксидантное действие препарата реализуется за счет уменьшения потребления кислорода гиперактивированными макрофагами с последующим снижением генерации свободных кислородных радикалов (Абидов М.Т. и соавт., 1999).

Принимая во внимание вышесказанное, была поставлена задача определить эффективность АФГ в комплексном лечении больных рецидивирующей герпетической инфекцией.

Для этого отобрали 60 человек (45 женщин и 15 мужчин) в возрасте 20–45 лет из числа включенных в исследование больных. Лабиальный герпес был у 38 пациентов, генитальный – у 22 человек. Частота рецидивов герпетической инфекции составляла 6–8 рецидивов в год, длительность заболевания – от 1 года до 8 лет. Больные были рандомизированы на две группы по 30 человек: в первой (контрольной) группе пациенты получали только стандартную противовирусную терапию ациклическими нуклеозидами, во второй, кроме того, – АФГ, как описано в разделе «Материалы и методы исследования». Эффективность препарата оценивали по клиническим, биохимическим и иммунологическим критериям.

Включение АФГ в комплекс лечения рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекции приводило к двукратному сокращению продолжительности интоксикационного синдрома, субъективных симптомов (боль, зуд, жжение), признаков воспаления (отек, гиперемия) в сравнении с контрольной группой. Практически в два раза быстрее происходила эпителизация герпетических поражений кожи и слизистых. Кроме того, АФГ вызывал достоверное увеличение периода ремиссии.

Клиническая эффективность препарата коррелировала с его способностью корректировать избыточные окислительные процессы. В группе больных, получавших АФГ, начиная с периода угасания клинических проявлений заболевания, концентрация МДА была ниже, чем у пациентов, которые получали только базис-терапию. В период ремиссии средний уровень МДА возвращался к нормальным значениям только в группе больных, получавших АФГ (табл. 5). Более того, у этих больных отмечена тенденция к снижению показателей спонтанного НСТ-теста в острую и подострую фазу заболевания с полной нормализацией в период ремиссии (табл. 5).

У больных, получавших АФГ, снижение содержания антиоксидантных компонентов крови (ЦП и КЭ) в период рецидива было выражено меньше, чем в контрольной группе. Курс инъекций АФГ приводил к нормализации показателей антиоксидантной системы в период ремиссии (табл. 5).

Мы полагаем, что АФГ-индуцированное снижение уровня продуктов перекисного окисления липидов (МДА) в плазме крови с одновременным нарастанием содержания ЦП и КЭ обусловило выраженную клиническую эффективность препарата у больных ВПГ-1/2-инфекции.

Таблица 5

**Влияние АФГ на концентрацию МДА, показатели НСТ-теста нейтрофилов и уровень компонентов антиоксидантной защиты в периферической крови больных рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекцией**

Показатель	Период исследования	Больные, получавшие базис-терапию			Больные, получавшие базис-терапию + АФГ			
		n	X±m	P	n	X±m	P	P1
МДА	Здоровые	40	1,3±0,07	-	40	1,3±0,07	-	-
	I	30	3,7±0,08	<0,001	30	3,9±0,18	<0,001	>0,05
	II	30	3,1±0,07	<0,001	30	2,8±0,07	<0,001	<0,01
	III	30	2,3±0,08	<0,001	30	1,5±0,08	>0,05	<0,001
НСТ-тест	Здоровые	40	13±0,6	-	40	13±0,6	-	-
	I	30	37±2,2	<0,001	30	36±2,1	<0,001	>0,05
	II	30	25±1,3	<0,001	30	21±1,8	<0,001	>0,05
	III	30	17±1,4	<0,01	30	15±1,3	>0,05	>0,05
ЦП	Здоровые	40	406±6,2	-	40	406±6,2	-	-
	I	30	305±5,6	<0,001	30	309±6,0	<0,001	>0,05
	II	30	343±4,7	<0,001	30	363±6,4	<0,001	<0,001
	III	30	374±6,8	<0,001	30	393±4,3	>0,05	<0,001
КЭ	Здоровые	40	66,7±1,2	-	40	66,7±1,2	-	-
	I	30	52,4±0,90	<0,001	30	54,7±1,5	<0,001	>0,05
	II	30	56,4±0,86	<0,001	30	57,6±1,3	<0,001	>0,05
	III	30	61,1±0,77	<0,001	30	63,7±1,8	<0,05	>0,05

Примечание: Здесь и в таблице 6: P – достоверность отличий от показателей группы здоровых лиц; P1 – достоверность отличий от показателей больных, получавших только базис-терапию.

Важно, что, помимо коррекции расстройств окислительных процессов и антиоксидантной защиты, на фоне лечения АФГ отмечены позитивные иммунологические сдвиги (табл. 6). Содержание CD4+ лимфоцитов достоверно повысилось более значимо в группе с АФГ. Содержание CD8+ лимфоцитов на фоне лечения достоверно снизилось у большинства больных на фоне лечения АФГ у 68 % больных, а в группе стандартной терапии – у 45 % больных. Повышение уровня CD4+ клеток и снижение содержания CD8+ лимфоцитов привело к повышению ИРИ.

АФГ проявлял тенденцию к увеличению концентрации IgA и снижению содержания IgM в сыворотке крови во всех стадиях заболевания.



Таблица 6

## Влияние АФГ на показатели иммунитета больных ВПГ-1/2-инфекцией

Показатель	Период исследования	Больные, получавшие базис-терапию			Больные, получавшие базис-терапию + АФГ			
		n	X±m	P	n	X±m	P	P1
CD3+ клетки (%)	Здоровые	40	61±1,1	-	40	61±1,1	-	-
	I	30	51±1,7	<0,001	30	53±1,6	<0,001	>0,05
	II	30	55±1,6	<0,001	30	58±1,5	>0,05	>0,05
	III	30	59±1,3	>0,05	30	61±1,1	>0,05	>0,05
CD4+ клетки (%)	Здоровые	40	38±0,5	-	40	38±0,5	-	-
	I	30	30±1,0	<0,001	30	31±1,3	<0,001	>0,05
	II	30	33±1,1	<0,001	30	35±1,2	<0,05	>0,05
	III	30	36±1,3	>0,05	30	38±1,1	>0,05	>0,05
CD8+ клетки (%)	Здоровые	40	17±1,1	-	40	17±1,1	-	-
	I	30	23±0,9	<0,001	30	22±0,8	<0,001	>0,05
	II	30	21±0,8	<0,01	30	20±1,0	<0,01	>0,05
	III	30	19±1,0	>0,05	30	18±0,9	>0,05	>0,05
ИРИ (отн. ед.)	Здоровые	40	2,1±0,03	-	40	2,1±0,03	-	-
	I	30	1,7±0,05	<0,001	30	1,8±0,04	<0,001	>0,05
	II	30	1,9±0,04	<0,01	30	2,0±0,05	>0,05	>0,05
	III	30	2,0±0,04	>0,05	30	2,1±0,06	>0,05	>0,05
CD19+ клетки (%)	Здоровые	40	27,3±0,78	-	40	27,3±0,78	-	-
	I	30	31,9±0,95	<0,001	30	31,0±1,05	<0,01	>0,05
	II	30	29,6±1,08	>0,05	30	29,0±1,14	>0,05	>0,05
	III	30	28,5±1,17	>0,05	30	28,1±1,16	>0,05	>0,05
IgA (г/л)	Здоровые	40	2,16±0,03	-	40	2,16±0,03	-	-
	I	30	1,78±0,06	<0,001	30	1,80±0,06	<0,001	>0,05
	II	30	1,86±0,06	<0,01	30	1,94±0,07	>0,05	>0,05
	III	30	2,01±0,08	>0,05	30	2,10±0,09	>0,05	>0,05
IgM (г/л)	Здоровые	40	1,6±0,03	-	40	1,6±0,03	-	-
	I	30	2,5±0,09	<0,001	30	2,3±0,07	<0,001	>0,05
	II	30	2,2±0,08	<0,001	30	2,0±0,09	<0,001	>0,05
	III	30	1,9±0,08	<0,001	30	1,7±0,07	>0,05	>0,05
IgG (г/л)	Здоровые	40	12,6±0,02	-	40	12,6±0,02	-	-
	I	30	16,5±0,86	<0,001	30	16,9±0,86	<0,001	>0,05
	II	30	15,0±0,78	<0,01	30	14,8±0,75	>0,05	>0,05
	III	30	13,6±0,50	>0,05	30	12,8±0,42	>0,05	>0,05
ЦИК (усл. ед.)	Здоровые	40	0,020±0,0005	-	40	0,020±0,0005	-	-
	I	30	0,046±0,0007	<0,001	30	0,045±0,0006	<0,001	>0,05
	II	30	0,038±0,0008	<0,001	30	0,030±0,0009	<0,001	<0,001
	III	30	0,028±0,0009	<0,001	30	0,023±0,0008	<0,001	>0,05

Уровень IgG в острую фазу был несколько выше, а при регрессии симптомов рецидива – ниже, чем у больных получавших только базисную терапию. Содержание В-лимфоцитов практически не отличалось от такового в контроле.

Таким образом, АФГ корригировал нарушения клеточного и гуморального иммунного ответа у больных ВПГ-1/2-инфекции.

Нежелательных явлений, связанных с приемом АФГ, у обследуемых больных не выявлено.

Высокая клиническая эффективность АФГ и его способность корригировать метаболические и иммунные расстройства говорят о целесообразности включения этого препарата в комплексную терапию больных с рецидивирующей герпетической инфекцией.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных рецидивирующей инфекцией, вызванной вирусами простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, в период рецидива повышалась интенсивность перекисного окисления липидов и кислородозависимого метаболизма нейтрофилов на фоне снижения уровня компонентов антиоксидантной системы: церулоплазмина в плазме крови и каталазы в эритроцитах. Степень этих нарушений коррелировала с тяжестью ВПГ-1/2-инфекции и наличием сопутствующих заболеваний.

2. В периферической крови больных в период рецидива относительное содержание CD4+ Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) и концентрация иммуноглобулинов А снижались, а относительное количество CD8+ Т-лимфоцитов и CD19+ В-лимфоцитов, концентрация циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов М и G увеличивались. Выраженность указанных расстройств была прямо связана с тяжестью ВПГ-1,2 инфекции и наличием сопутствующих заболеваний.

3. В сыворотке крови больных герпетической инфекцией на пике клинических проявлений рецидива выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-6, фактора некроза опухоли и противовоспалительного медиатора ИЛ-10, более выраженное у больных среднетяжелым и, особенно, тяжелым течением заболевания. При часто рецидивирующем течении заболевания уровни указанных цитокинов в период ремиссии полностью не нормализовались.

4. У больных ВПГ-1/2-инфекцией в период рецидива концентрации ИЛ-18, интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови снижались. При среднетяжелом и тяжелом течении герпетической инфекции в межрецидивный период полной нормализации уровня этих цитокинов не происходило. Установлена обратная корреляционная связь содержания ИЛ-18 с тяжестью течения заболевания и прямая – с уровнями ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ .

5. При обострении герпетической инфекции происходило повышение среднемoleкулярных пептидов в плазме крови, свидетельствующее о развитии синдрома эндогенной интоксикации и коррелирующее со степенью тяжести инфекционного процесса и выраженностью основных клинических проявлений заболевания.

6. Включение аминоталгидрозида в комплекс стандартной противовирусной терапии рецидива ВПГ-1/2-инфекции приводит к более быстрому купированию клинических проявлений последнего, увеличению межрецидивного периода, снижению в плазме крови продуктов перекисного окисления липидов, повышению содержания вне- и внутриклеточных компонентов антиоксидантной защиты и нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для оценки степени тяжести и прогноза рецидивов ВПГ-1/2-инфекции рекомендуется оценивать уровень свободнорадикальных окислительных процессов по концентрации малонового диальдегида в плазме крови и

показателям НСТ-теста нейтрофилов, а также состояние антиоксидантной защиты по активности каталазы эритроцитов и уровню церуплазмينا в плазме крови. Отсутствие нормализации этих показателей в период реконвалесценции говорит о высокой вероятности часто рецидивирующего течения заболевания и требует дополнительных мер по предотвращению рецидивов.

2. Учитывая роль ИЛ-18 как индуктора ИФН- $\gamma$  и клеточных противовирусных реакций, а также полученные нами данные о динамике содержания этого цитокина в крови больных герпетической инфекцией разной степени тяжести, его концентрацию в сыворотке крови рекомендуется использовать как маркер состояния противовирусного иммунитета. При уровне ИЛ-18 ниже нормальных значений следует констатировать предрасположенность к возникновению и хронизации вирусных инфекций, а в случае с герпетической инфекцией – к ее (часто) рецидивирующему течению.

3. Высокий уровень ИЛ-1 $\beta$ , ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови, снижение числа CD4+ клеток в периферической крови и иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) в период реконвалесценции у больных ВПГ-1/2-инфекцией следует расценивать как предикторы часто рецидивирующего течения заболевания.

4. Уровень среднемолекулярных пептидов, отражающих степень эндогенной интоксикации, в плазме крови может использоваться для оценки степени тяжести заболевания и эффективности проводимого лечения. Существенное повышение уровня среднемолекулярных пептидов в плазме крови больных рецидивирующим герпесом свидетельствует о тяжелом течении болезни, а также о возможном развитии осложнений и/или присоединении других инфекций.

5. В комплексном лечении рецидива герпетической инфекции, особенно при тяжелых, часто рецидивирующих формах заболевания, при выраженных клинико-лабораторных проявлениях интоксикации, при снижении концентрации иммуноцитокинов, ответственных за противовирусный иммунитет, и нарушениях баланса окислительных процессов и

антиоксидантной защиты, целесообразно использовать аминофталгидрозид по 100 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 5 суток с последующим введением препарата по 100 мг через день общим курсом 15 инъекций.

### **Список опубликованных работ по теме диссертационной работы**

1. Камбачокова З. А. Состояние тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы крови у здоровых людей // Материалы международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспектива 2009». – Нальчик. – 2009. – Т. 6. – С. 39–43.

2. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. НСТ-тест у больных генитальным герпесом // Материалы Российской международной конференции. – М.: РУДН, 2009. – № 349. – С. 149.

3. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Стандарты диагностики и лечения герпесвирусных инфекций // Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической медицины: инфекционных и неинфекционных болезней в клинике и эксперименте». – Махачкала. - 2009. – С. 121–124.

4. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А., Архагов Ю. Ф. Состояние иммунного статуса у больных рецидивирующим генитальным герпесом // Материалы Российской международной конференции. – М.: РУДН, 2009. № 582. – С. 258.

5. Камбачокова З. А. Состояние процессов липидной пероксидации у больных герпесвирусными инфекциями // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины». – Нальчик. - 2010. – С. 84–85.

6. Камбачокова З. А. Содержание церулоплазмينا в плазме крови больных герпетической инфекцией // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины». – Нальчик. - 2010. – С. 86.

7. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А., Архагов Ю.Ф. Иммунологический статус больных герпесвирусными инфекциями // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины». – Нальчик. - 2010. - С. 119.
8. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Фагоцитарно-метаболическая активность нейтрофилов у больных генитальным герпесом // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины». – Нальчик. - 2010. – С. 121.
9. Камбачокова З. А. Состояние антиоксидантной системы крови у больных герпесвирусными инфекциями // Материалы V научно-практической конференции Южного федерального округа «Актуальные вопросы инфекционной патологии». – Краснодар. Сочи. - 2010. – С. 78–79.
10. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Состояния иммунитета у больных герпесвирусными инфекциями // Материалы V научно-практической конференции Южного федерального округа «Актуальные вопросы инфекционной патологии». – Краснодар. Сочи, 2010. – С. 133–134.
11. Абидов М. Т., Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Влияние препарата АФГ на уровень ФНО- $\alpha$  у больных рецидивирующим генитальным герпесом // Материалы научно-практической конференции с международным участием. – Харьков. - 2010. – С. 31–32.
12. Абидов М. Т., Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Состояние процессов липидной перексидации у больных герпесвирусными инфекциями на фоне лечения АФГом // Материалы научно-практической конференции с международным участием. – Харьков. - 2010. – С. 32–33.
13. Камбачокова З. А. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующей герпетической инфекции // Материалы научно-практической конференции с международным участием. – Харьков. - 2010. – С. 150–151.
14. Камбачокова З. А. Состояния свободнорадикальных процессов и иммунитета у больных герпетической инфекцией // Материалы научно-

практической конференции с международным участием. – Харьков. - 2010. – С. 152–154.

15. Камбачокова З. А. // Состояние антиоксидантной системы крови у больных рецидивирующим генитальным герпесом // Инфекционные болезни. 2010. – Т. 8. – № 1. Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2010. – С. 132–133.

16. Нагоев Б. С., Абидов М. Т., Камбачокова З.А. Иммунокорректирующая терапия у больных рецидивирующим генитальным герпесом // Инфекционные болезни. 2010. – Т. 8. – № 1. Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2010. – С. 219–220.

17. Камбачокова З. А. Антиокислительная активность крови у больных герпесвирусными заболеваниями // Инфекционные болезни. 2010. – Т. 8. – № 1. Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2010. – С. 219–220.

18. **Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Состояние свободнорадикальных процессов у больных рецидивирующей герпетической инфекцией // Вестник новых медицинских технологий. – Тула. - 2010. – Т. 17. – № 1. – С. 168–170.**

19. **Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Показатели свободнорадикального статуса и антиоксидантной системы у больных герпетической инфекцией // Инфекционные болезни. 2010. – Т. 8. – № 2. – С. 43–45.**

20. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Динамика малонового диальдегида у больных герпесвирусными инфекциями // Материалы научно-практической конференции, посвященной 45-летию медицинского факультета КБГУ «Достижения медицинской науки – практическому здравоохранению». – Нальчик: Полиграфсервис и Т. 2010. – С. 89–91.

21. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Иммунопатологические нарушения у больных простым герпесом // Материалы научно-практической конференции,

посвященной 45-летию медицинского факультета КБГУ «Достижения медицинской науки – практическому здравоохранению». – Нальчик: Полиграфсервис и Т. - 2010. – С. 91–93.

22. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Особенности иммунного статуса у больных рецидивирующей генитальной герпетической инфекцией // Материалы 5-й Городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии». – СПб., 2010. – С. 95–97.

23. Нагоев Б. С. Камбачокова З. А. Состояние прооксидантных компонентов крови у больных герпесвирусными инфекциями // Материалы 5-й Городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии». – СПб., 2010. – С. 97–99.

**24. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Состояния антиоксидантных компонентов крови у больных генитальным герпесом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 9. – С. 61–62.**

25. Камбачокова З. А., Ахмедов Д. Р., Нагоев Б. С. и др. Герпесвирусные инфекции – актуальные вопросы в клинике. Материалы научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры инфекционных болезней им. Акад. Г. П. Руднева «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике. Стандарты диагностики и лечения. Махачкала. - 2010. - С.104.

26. Исаков В.А., Камбачокова З. А., Нагоев Б. С., Состояние прооксидантных компонентов у больных герпесвирусными инфекциями. Материалы научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры инфекционных болезней им. Акад. Г. П. Руднева «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике. Стандарты диагностики и лечения. Махачкала. - 2010. - С.113.

**27. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Состояния перекисного окисления липидов у больных герпесвирусными заболеваниями // Вестник новых медицинских технологий. – Тула. - 2010. Т. 17. – № 4. С. 113 -114.**



28. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Особенности иммунного статуса у больных рецидивирующей генитальной герпетической инфекцией. Материалы XV Российской научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры инфекционных болезней им. акад. Г.П. Руднева. «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике. Стандарты диагностики и лечения». – Махачкала. - 2010.- С. 115.

**29. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Состояния тиолтисульфидного звена антиоксидантной системы у больных герпесвирусными инфекциями // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 1. – С. 34–39.**

**30. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Состояния неспецифической резистентности организма у больных генитальным герпесом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 1. С. 45–49.**

**31. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 11. – № 1. – С. 19–23.**

32. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Гуморальный иммунный ответ при рецидивирующем генитальном герпесе // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. – № 1. Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2011. – С. 258–259.

33. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Состояние мембран эритроцитов у больных герпесвирусной инфекцией // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. – № 1. Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2011. – С. 259.

34. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Фактор некроза опухоли у больных герпесвирусными инфекциями // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. – № 1. Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2011. – С. 259.

35. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях // Инфекционные болезни.

– 2011. – Т. 9. – № 1. Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2011. – С. 300.

**36. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Синдром эндогенной интоксикации у больных герпесвирусными инфекциями // Вестник новых медицинских технологий. – Тула. - 2011. Т. XVII. – № 1. С. 207-208.**

37. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Состояние клеточного иммунитета у больных генитальным герпесом. Материалы IV междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия». 17–18 марта 2011. - Москва. 23–24 марта 2011. - Санкт-Петербург. С. 55.

38. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Патогенетическая значимость прооксидантной системы у больных простым герпесом. Материалы IV междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия». 17–18 марта 2011. - Москва. 23–24 марта 2011. - Санкт-Петербург. С. 56.

39. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Продукция цитокинов IL-2 и IL-4 у больных герпесвирусной инфекцией. Материалы IV междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия». 17–18 марта 2011. г. Москва. 23–24 марта 2011 г. г. Санкт-Петербург. - С. 56.

**42. Камбачокова З. А. Состояние процессов перекисного окисление липидов и антиоксидантной системы у больных рецидивирующим генитальным герпесом // «Журнал инфектологии». – СПб., 2011. – Т. 3. – № 2. – С. 63–68.**

**43. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Состояние функционально-метаболической активности нейтрофилов у больных рецидивирующим генитальным герпесом // «Журнал инфектологии». – 2011. Т. 3. № 3. С. 38–41.**

44. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Показатели клеточного иммунитета у больных герпесвирусными инфекциями // Вестник новых медицинских технологий. – Тула. - 2011. Т. XVIII. – № 3. – С. 325–327.

45. Камбачокова З. А. Функциональная активность лейкоцитов у больных простым герпесом // Вестник новых медицинских технологий. – Тула. 2011. Т. XVII. – № 3. – С. 106 – 108.

46. Нагоев Б.С., Ахмедов Д. Р., Камбачокова З.А., Архагов Ю. Ф., Шогенова А.Р. Изменение показателей плазменного фибриногена у больных герпесвирусными инфекциями. Материалы XVI Всероссийской научно - практической конференции «Актуальные вопросы патофизиологии неинфекционных болезней в клинике и эксперименте». Махачкала. - 2011. - С. 66.

47. Камбачокова З. А. Уровень окислительного стресса у больных рецидивирующим генитальным герпесом. Материалы всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной и неинфекционной патологии». - Махачкала. – 2011. - С. 69.

48. Нагоев Б. С., Ахмедов Д. Р., Камбачокова З.А., Архагов Ю. Ф., Шогенова А.Р. Баланс провоспалительных цитокинов у больных генитальным герпесом. Материалы всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной и неинфекционной патологии». Махачкала. 2011. – С. 241.

49. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А. Среднемолекулярные пептиды крови у больных генитальным герпесом. Материалы всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной и неинфекционной патологии». - Махачкала. - 2011. – С. 275.

50. Нагоев Б. С., Ахмедов Д.Р., Камбачокова З. А. Состояние тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы крови у больных герпесвирусными инфекциями. Материалы всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной и неинфекционной патологии». - Махачкала. - 2011. – С. 271.

51. Камбачоков А.А., Камбачокова З.А. Иммунопатологические аспекты у больных рецидивирующим генитальным герпесом. Материалы всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной и неинфекционной патологии». - Махачкала. 2011. – С. 237.

52. **Нагоев Б.С., Камбачокова З.А., Дубинина Н.В., Калюжин О.В. Динамика концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке больных рецидивирующим генитальным герпесом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 4. – С. 144–148.**

53. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Динамика плазменного фибронектина у больных герпесвирусными заболеваниями. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-медицинская работа: состояние, проблемы и перспективы развития в современном обществе». 23–24 ноября 2011 г. Уфа. С. 162–166.

54. **Камбачокова З.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных герпесвирусными инфекциями // «Вестник Башкортостана» -2012. - №3. С 112-117.**

55. **Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы крови у больных генитальным герпесом // «Клиническая лабораторная диагностика» - 2012. №3. С 48-52.**

56. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Гуморальный иммунитет у больных генитальным герпесом //Материалы 4 ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – 2012. – Москва. 26-28 марта – С. 129.

57. Камбачокова З.А. Синдром эндогенной интоксикации у больных герпетической инфекцией //Материалы 4 ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – 2012. – Москва. 26-28 марта – С. 270.

58. Нагоев Б.С., Хараева З.Ф., Камбачокова З.А. Динамика концентрации ИЛ-18 и ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  у больных рецидивирующей инфекцией вызванной герпесом 1 и 2 типа. Материалы 7 научно-практической конференции южного

федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии». - Краснодар 17-18 мая 2012. – С. 129.

59. Камбачокова З.А. Процессы липопероксидации клеточных мембран у больных генитальным герпесом. Материалы VII научно-практической конференции южного федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии» Краснодар. - 2012. – С. 84.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПГ – вирус простого герпеса

ИЛ – интерлейкин

ИРИ – иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8)

ИФН – интерферон

КЭ – каталаза эритроцитов

МДА – малоновый диальдегид

НСТ-тест – тест восстановления нитросинего тетразолия

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СМП – среднемолекулярные пептиды

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦП – церулоплазмин

CD – cluster of differentiation (кластер дифференцировки)

Ig – иммуноглобулин

NK – natural killers (естественные киллеры)

Th – T-helpers (Т-хелперы)

*Tnaive* – посттимические Т-клетки-предшественники

Treg – regulatory T cells (регуляторные Т-клетки)