

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПРИВОЛЖСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сабурова Оксана Андреевна

**ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА
У БОЛЬНЫХ ОПОЯСЫВАЮЩИМ ЛИШАЁМ И ЕЁ ЗНАЧЕНИЕ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Д.М. Собчак

Нижний Новгород – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГЕНЕЗА ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИИ.....	12
1.1 Особенности взаимодействия герпес вирусов и организма человека	12
1.2 Механизмы передачи ОЛ.....	13
1.3 Взаимодействие герпесвирусов и иммунной системы.....	15
1.4 Клинические проявления ОЛ.....	26
1.5 Осложнения ОЛ.....	29
1.6 Современные методы диагностики ОЛ.....	37
1.7 Современные методы терапии ОЛ	40
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Структура исследования	46
2.2 Методы исследования	49
2.3 Статистические методы	51
ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОПОЯСЫВАЮЩИМ ЛИШАЁМ.....	54
3.1 Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с опоясывающим лишаём в зависимости от сопутствующих заболеваний, формы болезни.....	54
3.2 Анализ частоты выявления ПЦР ДНК VZV у больных ОЛ.....	60
3.3 Сопоставление показателей медиаторов иммунного ответа с результатами ПЦР ДНК VZV, общеклиническими лабораторными исследованиями у пациентов с ОЛ.....	64
ГЛАВА 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОПОЯСЫВАЮЩИМ ЛИШАЁМ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПГН	74

4.1 Изучение частоты регистрации ПГН в зависимости от пола, возраста, сопутствующих заболеваний, локализации высыпаний, сроков начала противовирусной терапии в остром периоде ОЛ.....	74
4.2 Частота определения ПЦР ДНК VZV сыворотки крови у больных с неосложненным течением ОЛ и у пациентов с последующим формированием ПГН	79
4.3 Сравнительная характеристика медиаторов иммунного ответа у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ	110
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Опоясывающий лишай (ОЛ) является одной из важнейших медико-социальных проблем в мире. Длительная персистенция вируса и ускользание от иммунного ответа привели к широкой распространенности инфекции в мире. Частота регистрации опоясывающего лишая — 11,8 случая на 1000 в старших возрастных группах [5].

Семейство герпесвирусов характеризуется разнообразием путей передачи, пожизненной персистенцией в иммунокомпетентных клетках крови, лимфоидных и других тканях человеческого организма. Герпесвирусная инфекция обладает возможностью бессимптомного течения, способностью поражать практически все органы и ткани. Манифестные формы клинически очень многообразны и могут проявляться в любом возрасте [6].

Входными воротами *Varicella zoster virus* (VZV) являются кожные покровы и слизистые оболочки. Вирус по периферическим волокнам нервной системы попадает в сенсорные ганглии, где и сохраняется пожизненно [6, 21].

При первой встрече с вирусом образуются альфа-, бета- и гамма-интерфероны, вырабатываются специфические антитела: иммуноглобулин M (IgM), иммуноглобулин G (IgG), формируются высокоспециализированные Т-киллеры. Основная роль при первичном противовирусном ответе принадлежит клеточному иммунитету.

Вирус блокируется неспецифическими факторами – интерферонами. Происходит активация Т-лимфоцитов и образование антител.

Герпесвирусы имеют различные механизмы уклонения от иммунного ответа. Существуют данные, что герпесвирусы 1-го, 2-го типа, VZV могут продуцировать новые вирионы в клетках иммунной системы. Это приводит к нарушениям клеточного и гуморального иммунитета и развитию вторичного иммунодефицита [8, 20].

У пациентов с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией, как правило, есть нарушения в разных звеньях иммунного ответа: эндогенных интерферонов, снижение активности натуральных киллеров (NK-клеток) и Т-лимфоцитов [10, 23]. Одним из частых осложнений опоясывающего лишая является постгерпетическая невралгия, которая наблюдается у 30% больных. У 15% пациентов болевой синдром сохраняется в течение 2-х лет, вызывая потерю трудоспособности, изменяя психический и эмоциональный статус [7, 27, 43]. Боль носит жгучий, резкий, приступообразный характер, нередко сопровождается гиперестезией, усиливаясь, как правило, в ночное время суток, нарушая сон пациента, снижая качество жизни [7, 18]. По данным Drago F. (2014) развитие постгерпетической невралгии (ПГН) зависит от возраста пациента, количества поражённых дерматомов и обильности высыпаний [7].

Данная тема активно изучалась зарубежными и отечественными исследователями. В 2019г. Каныш С.В. отмечал дисбаланс синтеза медиаторов иммунного ответа у больных с ОЛ интерферона-β (ИФН-β), интерферона-λ1 (ИФН-λ1), интерферона-λ3 (ИФН-λ3), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и тенденцию к повышению содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с ПГН по сравнению с пациентами без осложнений ОЛ [6, 24]. Kotani N. в своем исследовании показал, что deregуляция синтеза ИЛ-8 в крови и в спинномозговой жидкости может быть предиктором формирования ПГН [68]. Haberthur K. доказал сопряженность показателей клеточного иммунитета и VZV. Снижение уровня CD4-клеток сопровождалось повышением содержания VZV в крови больного, формированием длительной вирусемии и развитием диссеминированных форм герпесвирусных инфекций [122, 129].

Герпесвирусы способны блокировать белки HLA I, HLA II, что снижает продукцию интерферона-α (ИФН-α), интерферона-γ (ИФН-γ), ФНО-α, нарушая функцию макрофагального, Т-лимфоцитарного, гуморального звена иммунной системы [18, 65]. Это способствует формированию интегративных форм инфекции и характеризуется пожизненной персистенцией герпесвируса. Поэтому актуальным и важным аспектом научных исследований представляется изучение

механизмов иммуногенеза и показателей иммунного ответа у пациентов с герпесвирусными инфекциями.

Степень разработанности темы исследования

По данным отечественных и зарубежных источников, на сегодняшний день активно изучается роль различных медиаторов иммунного ответа при развитии герпесвирусных инфекций [5, 27, 57]. Однако отсутствуют данные об изучении показателей иммунного ответа: ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИФН- γ , ИФН- α у пациентов с разными вариантами течения ОЛ и при формировании осложнений. Комплексный анализ оценки уровня провоспалительных медиаторов при обследовании пациентов с ПГН свидетельствует о развитии Т-клеточного иммунодефицита и нарушении синтеза медиаторов иммунного ответа [4]. Установлены факторы, способствующие формированию ПГН у пациентов с ОЛ. Герпесвирусы способны блокировать белки HLA I, HLA II, что снижает продукцию ИФН- α , ИФН- γ , ФНО- α , нарушая функцию макрофагально-фагоцитарной системы.

Цель исследования

Определить прогностические критерии формирования постгерпетической невралгии у больных опоясывающим лишаём для оптимизации тактики ведения пациентов.

Задачи исследования:

1. Оценить клинические особенности ОЛ и частоту определения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) VZV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в плазме крови у пациентов с опоясывающим лишаём.
2. Изучить содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- α , ИФН- γ у больных опоясывающим лишаём в зависимости от течения болезни и

сопутствующих заболеваний, в зависимости от результатов определения ПЦР ДНК VZV.

3. Оценить влияние клинических характеристик пациента, репликативной активности VZV, показателей медиаторов иммунного ответа на формирование постгерпетической невралгии и определить значимые предикторы её развития.
4. Разработать модель прогноза развития постгерпетической невралгии на основании комплексного анализа изученных показателей и их взаимосвязей.

Научная новизна

Впервые показана сопряжённость формирования ПГН с активностью репликации VZV. У 42,8% больных с осложнённым течением ОЛ при последующем формировании ПГН на 4-й неделе болезни регистрируется феномен вирусемии.

У 89,3% наблюдаемых пациентов установлена значимая супрессия синтеза ИФН- γ в острый период болезни, что подтверждает формирование слабых Т-эффекторных механизмов Th1-иммунного ответа. Предиктором формирования ПГН являются положительные результаты ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови на 4 неделе болезни.

Разработана прогностическая модель вероятности развития ПГН у пациентов с ОЛ, где учитывалась длительность вирусемии, локализация высыпаний, содержание ИФН- γ в острую фазу болезни. Общая диагностическая эффективность модели составила 74,5%.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что благоприятным прогностическим критерием неосложненного течения ОЛ является активация синтеза ИФН- γ в острый период болезни. Это характеризует формирование адекватного иммунного ответа,

пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, цитолиз клеток-мишеней, переход к латентной инфекции, что соответствует нормализации клинико-лабораторных показателей. Показано, что у этих пациентов к 4 неделе заболевания регистрировались отрицательные результаты ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови у 82,3%, что свидетельствовало о завершении активной репликации вируса.

Установлена связь иммунных показателей с тяжестью клинической формы ОЛ. У 65% пациентов с тяжелой формой ОЛ определялось угнетение синтеза интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и ИЛ-6, что характеризовало супрессию Th1-эффекторных механизмов.

Показано, что супрессия синтеза ИФН- γ в острую фазу болезни является неблагоприятным прогностическим фактором. При последующем формировании ПГН угнетение синтеза ИФН- γ сопровождается сохранением активной репликации VZV.

Создана прогностическая модель, где учитываются клиническо-лабораторные показатели, с помощью которых можно прогнозировать риск развития ПГН в острую фазу ОЛ. Для этого разработан онлайн-калькулятор, который находится в открытом доступе по ссылке: <https://dash.elfsight.com/widget/6e1aa5fb-3634-40a8-b567-4218983d7007>

Результаты исследований реализуются в практике работы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Инфекционная клиническая больница №23» г. Нижнего Новгорода (17.05.2023). Теоретические положения и практические рекомендации внедрены в научный и учебный процесс кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (10.03.2023).

Методология и методы исследования

Методология научной работы состояла в комплексном подходе к изучению клинико-лабораторных особенностей ОЛ при разных вариантах течения болезни. При выполнении работы использовались клинический, лабораторный (иммуноферментный, молекулярно-генетический) и статистический методы исследования.

Личное участие автора заключалось в разработке модели исследования, формулировке целей и задач на всех этапах научной работы, осуществлении наблюдения за больными с ОЛ в условиях стационара. Было получено информированное согласие от пациентов на участие в научном исследовании. Заполнялась медицинская документация, проводилась разработка клинико-лабораторных карт больных. Осуществлялся сбор, анализ и интерпретация лабораторных показателей и клинико-анамнестических данных, статистическая обработка и обобщение полученных результатов. Были изучены и проанализированы материалы и публикации отечественной и зарубежной литературы по теме научной работы. Сформулированы выводы, заключение диссертации и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Постгерпетическая невралгия у пациентов с опоясывающим лишаём формируется на фоне дисбаланса продукции медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- α , ИФН- γ) с преимущественной супрессией Th1-эффекторных механизмов.
2. Маркерами формирования ПГН являются: локализация высыпаний на голове, угнетение синтеза ИФН- γ в сыворотке крови в острый период ОЛ, положительный результат ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови на 4 неделе болезни.

3. Разработанная модель на основе учета клинико-лабораторных данных позволяет прогнозировать вероятность развития ПГН у пациентов ОЛ с диагностической эффективностью 74,5%.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов и выводов научной работы определялась использованием современных методов обработки результатов, отбора больных и анализа полученных данных. Обоснованность результатов научной работы подтверждалась достаточным количеством обследованных пациентов, однородностью выборки, применением необходимых методов статистического анализа со стороны доказательной медицины.

Научная работа доложена на IX межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные инфекционные болезни Волго-Вятского региона» (г. Нижний Новгород, 2019), на II Всероссийской международной XIII научной сессии молодых учёных и студентов «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (г. Нижний Новгород, 2019), на Региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ВИЧ-инфекции. Организация лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов» (г. Нижний Новгород, 2023), на V Научно-практической конференции с международным участием «Современные вызовы терапии инфекций» (г. Москва, 2023), на заседании проблемной комиссии по иммунологии, эпидемиологии и инфекционной патологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Результаты исследования опубликованы в 7 печатных работах, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, из них 2 статьи в научных изданиях, индексируемых международной базой данных Scopus.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы, методы, состав и характеристика больных, 2 главы по результатам собственных исследований), заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 62 отечественных и 74 иностранных источников. Диссертация изложена на 134 страницах печатного текста, документирована выписками из 10 историй болезни, иллюстрирована 31 таблицей и 10 рисунками.

ГЛАВА 1 ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГЕНЕЗА ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Герпесвирусные инфекции широко распространены в человеческой популяции. Герпесвирусы способны поражать практически все органы и системы организма человека, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [33, 34]. Клиническая симптоматика герпесвирусных инфекций очень многообразна и характеризуется развитием лекарственной устойчивости. Ежегодно на территории России и стран ближнего зарубежья различными типами герпесвирусов инфицируются около 20 миллионов человек. При этом рецидивирующие формы герпесвирусных инфекций возникают у 10–20% населения [11].

1.1 Особенности взаимодействия герпесвирусов и организма человека

Семейство герпесвирусов широко распространено в природе. Характеризуется разнообразностью путей передачи, пожизненной персистенцией в иммунокомpetентных клетках крови, лимфоидных и других тканях человеческого организма, возможностью бессимптомного течения, тропизмом к многим органам и тканям. Манифестные формы клинически многообразны и могут проявляться в любом возрасте [14, 122, 131].

Вирусы герпеса — двухцепочечные ДНК-содержащие вирусы. Наружная оболочка вируса несет ряд рецепторов, благодаря которым вирус герпеса способен адсорбироваться на комплементарных им липопротеиновых рецепторах клеток человека [18]. Герпесвирусы осуществляют репродукцию внутри клетки-хозяина и троны к клеткам слизистых оболочек, к эпителию, клеткам центральной и периферической нервной системы, гепатоцитам, к эндотелию сосудов, к лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам [1, 18, 25, 41].

Семейство герпесвирусов состоит из трех подсемейств, которые отличаются по строению генома, механизмам передачи, циклу репликации, тропизму к тканям

человека, клиническим проявлениям. У альфа-герпесвирусов самый короткий цикл репликации, они поражают сенсорные нейроны с развитием латентной инфекции, которая при сниженном иммунитете активируется, что приводит к обострениям заболевания. Они оказывают цитопатический эффект [5, 6]. Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса относится к этой группе. Бета-герпесвирусы характеризуются длительным циклом репликации, пожизненной персистенцией в клетках человека, незначительным цитопатогенным эффектом. Гамма-герпесвирусы поражают Т- и В-лимфоциты, хотя репликация и длительная персистенция происходит в основном в В-клетках [7, 18]. Семейство Orthoherpesviridae имеет следующие отличительные особенности:

1. Герпесвирусы способны к генотипическому кодированию большого количества протеинов и нуклеиновых кислот.
2. Вирусная репликация и синтез капсида происходят в ядре клетки-хозяина за счет его рибосом, формирование вириона — в цитоплазме клеток-мишеней.
3. Репликация вирусного агента имеет цитопатический эффект, приводит к запрограммированному разрушению клетки макроорганизма.
4. Герпесвирусы обладают способностью к латентной инфекции в клетках хозяина, сохранению способности к репликации и рецидивной форме инфекции [8].

1.2 Механизмы передачи ОЛ

Источниками инфекции, вызванных VZV, являются больные ветряной оспой с конца инкубационного периода до появления постгерпетических корочек и пациенты с ОЛ, в том числе с субклиническими и стертыми формами течения заболевания. Как правило, входными воротами инфекции служит лимфатическое глоточное кольцо Пирогова-Вальдейера. Вирус реплицируется в небных миндалинах, инфицирует Т-клетки лимфоидной ткани. С помощью Т-клеток VZV мигрирует через эндотелий капилляров в очаги дермы. VZV высококонтагиозен среди непривитого населения. Инфицирование происходит обычно в детском и

молодом возрасте. Пути передачи VZV: воздушно-капельный, трансплацентарный, контактный [17, 19].

Первичная встреча с VZV клинически, как правило, протекает в виде ветряной оспы. Начало заболевания острое. Повышение температуры тела, сопровождается интоксикационным синдромом, появлением пятнисто-папулезной зудящей сыпи на теле. Элементы сыпи в течение некоторого времени меняются от макул до папул и везикул с формированием корочки. На слизистых оболочках ротовой полости, верхних дыхательных путей тоже могут формироваться везикулы и эрозии. Для ветряной оспы характерен феномен подсыпания, поэтому к 5–6 дню болезни сыпь может носить полиморфный характер. Регионарные лимфоузлы (шейные и поднижнечелюстные) увеличиваются в размерах и становятся болезненными. По периферическим нервным волокнам VZV попадает в сенсорные краиальные и спинномозговые ганглии, где и сохраняется пожизненно [13, 56].

При первичной инфекции герпесвирусы, обладая тропностью к нервным волокнам, могут обнаруживаться в латентном состоянии в ганглии дорсального корешка, вегетативных ганглиях, периферических нейронах, включая, ганглии черепно-мозговых нервов и ганглии кишечника. Во время персистенции VZV проникает в иммунные клетки и клетки эпителия [18, 19, 25].

Латентная фаза характеризуется полным отсутствием репликации вируса в организме хозяина. Установлено, что генетический материал вируса при этом находится в ядре или в цитоплазме инфицированной клетки в виде эписом; это один из механизмов ускользания VZV от иммунного надзора [10, 19, 20]. В ходе рестрикционного анализа ДНК из нескольких нервных ганглиев одного человека в разное время, были получены идентичные штаммы вируса, что подтверждает способность VZV находиться в латентной форме в сенсорных ганглиях человека [18].

При ослаблении иммунологического контроля в результате иммуносупрессивной терапии, злокачественных новообразований, иммунодефицитных состояний вирус может перейти в фазу реактивации и

мигрировать из ганглиев по аксонам периферических нейронов к эпителиальным клеткам, где происходит репликация VZV [1, 16, 17, 18, 120].

От состояния иммунной системы зависит, насколько организм будет восприимчив к герпесвирусам. Это также влияет на течение герпесвирусных инфекций, развитие осложнений и частоту рецидивов [21, 22]. Вирус может быть нейтрализован при пассивной иммунизации, целью которой является стимуляция функциональной активности иммунокомпетентных клеток [25].

1.3 Взаимодействие герпесвирусов и иммунной системы

Формирование иммунитета к герпесвирусной инфекции происходит при любых формах течения болезни: при манифестной, стёртой и бессимптомной. При первичном взаимодействии иммунной системы с вирусом герпеса запускается ряд последовательных неспецифических и специфических каскадных реакций, обеспечивающих стойкий иммунный ответ к конкретному типу вируса.

Перsistенция и репликация VZV находятся под надзором клеток врожденного и приобретенного иммунного ответа [25, 31]. В основе инфекционного иммунитета лежит распознавание антигенов VZV, формирование защитной иммунной реакции к ним, обеспечивающей нейтрализацию чужеродных объектов [26, 120].

Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) — это группа молекул, которые в норме отсутствуют в организме человека, имеют чужеродную биоинформацию. Состоит из типовых макромолекул, которые являются общими для целых групп микроорганизмов [34, 35, 45]. Врожденный иммунитет имеет образраспознающие рецепторы к патоген-ассоциированным молекулам (pattern recognition receptors — PRRs), после взаимодействия рецепторов и PAMP запускается каскад на молекулярном уровне, активирующий врожденный иммунный ответ [26, 27].

На PAMP реагируют толл-распознающие рецепторы (toll-like receptors — TLRs), которые инициируют продукцию клетками иммунной системы комплекса цитокинов. Каждый толл-подобный рецептор экспрессируется на определенных

типах клеток: дендритных клетках, нейтрофилах, тучных клетках, нормальных киллерах и эпителиоцитах [3, 25, 48, 63]. Каждый вид рецепторов детектирует определенные патогенные структуры, имеет порядковый номер и лиганды для распознавания. В зависимости от расположения РАМР, толл-рецепторы могут находиться как на внешней цитоплазматической мемbrane (что свойственно для бактериальной инфекции), так и внутри клетки (что характерно для вирусной инфекции). Толл-рецептор распознает РАМР, при этом запускается сигнальный каскад, целью которого является ядро, где запускается экспрессия генов, кодирующих провоспалительные цитокины ИФН I типа: ИФН- α и ИФН- β . Таким образом, реализуется противовирусный врожденный иммунный ответ, приводящий к элиминации патогенных агентов из организма человека [25, 29, 30].

Вторым значимым сигналом для активации врожденного иммунитета являются молекулы «образов опасности» — собственные молекулы организма, которые появляются на мемbrane клеток или в межклеточном пространстве, при любых эндогенных повреждениях. Врожденный иммунный ответ запускает ряд реакций против чужеродного агента только тогда, когда имеются патоген-ассоциированные паттерны РАМРs и сигнал о повреждении собственных клеток организма – «образы опасности» [29, 38, 131].

Данная модель иммунологических стадий инфекционного процесса была изучена при инфицировании VZV лабораторных мышей. Герпесвирус, попадая в верхние дыхательные пути, стремится проникнуть в эпителиальные клетки слизистой оболочки. VZV является облигатным внутриклеточным вирусом, но короткий промежуток времени вирус располагается во внеклеточном пространстве, где он распознается дендритной клеткой по образам патогенности [18, 46, 55]. Дендритная клетка поглощает герпесвирус и выводит его АГ, как рецепторы МНС II (классическая презентация АГ) и МНС I – кросс-презентация.

Дендритная клетка вместе с VZV мигрирует в лимфатические узлы и вторичные лимфоидные органы, где она презентирует информацию о данном антигене (АГ) наивному CD8-лимфоциту. ТсR-рецептор Т-киллера взаимодействует с МНС I — рецептором дендритной клетки [65, 60].

Активированный таким образом CD8-лимфоцит продуцирует интерлейкин-2 (ИЛ-2) для повышения своей же активности. Наивный Т-киллер пролиферирует и дифференцируется, превращаясь в эффекторный цитотоксический лимфоцит (ЦТЛ), который обладает специфичностью по отношению к VZV, то есть этот лимфоцит, мигрируя из лимфатического узла в пораженные ткани, будет с помощью секреции ИФН- γ , ФНО- α подавлять внутриклеточную репликацию и осуществлять лизис только тех поврежденных клеток макроорганизма, которые инфицированы тем видом герпесвируса, о котором информацию предоставила дендритная клетка. Клеточный иммунный ответ формируют СД4 и СД8 Т-клетки памяти, участвующие при вторичной встрече с VZV [26, 27, 28, 37].

Высокоспецифичный Т-киллер запускает перфорин-гранзимовый механизм гибели зараженной клетки. Взаимодействуя посредством мембранны с зараженной вирусом собственной клеткой, образуется мембранный синапс. ЦТЛ продуцирует перфорины (цитотоксические белки, медиаторы клеточной гибели) в иммунный синапс, которые обеспечивают формирование трансмембранных пор в клетке-мишени. Затем Т-киллер вырабатывает гранзимы — это сериновые протеазы, которые запускают запрограммированную гибель клетки. Они проникают в зараженную вирусом клетку через, сформированную перфоринами, трансмембранные поры. Через ряд каскадных механизмов запускают апоптоз клетки-мишени [29, 30, 63].

Существует другой механизм апоптоза, который проходит параллельно перфорин-гранзимовому. Вирусinfицированные клетки на своей мемbrane имеют Fas-«рецепторы смерти», которые взаимодействуя с Fas-лигандами на поверхности Т-киллера, запускают еще один механизм запрограммированной гибели пораженной VZV клетки.

Данный механизм формирования иммунного ответа используют в вакцинопрофилактике, что обусловлено созданием пула Т- и В-клеток памяти для создания местного тканевого иммунитета и ограничения распространения инфицирования клеток герпесвирусом. Эти клетки являются долгожителями; в латентной фазе они циркулируют в организме человека. При реинфекции, спустя

годы после первичного инфицирования VZV, запускается активация пула Т-лимфоцитов. Формируются следующие виды Т-клеток памяти: клетки «центральной памяти», которые обнаруживаются в лимфоидных органах, тканях и других клетках, которые встречаются в паренхиматозных органах — Т-клетках «эффекторной памяти» [30, 27, 101].

Цитокины — это гормоноподобные гликопротеины, лишенные специфичности по отношению к АГ, которые обеспечивают иммунным клеткам межклеточные коммуникации при гемопоэзе, воспалении или иммунном ответе через прямой контакт или посредством продукции растворимых медиаторов [30, 101]. Цитокины синтезируются преимущественно иммунными клетками, способны перепрограммировать работу и жизнедеятельность клеток организма человека, при условии наличия у данной клетки рецептора к этому медиатору — лиганд-рецепторный принцип [135]. Большая часть цитокинов при полном здоровье человека представлена на минимальном уровне. Гены цитокинов, которые определяют их синтез, запускаются при необходимости, когда какой-то фактор подействовал, например РАМР [25, 32, 65].

Цитокины отвечают за развитие местного и системного воспаления — острофазовые реакции, активируют синтез ИФН-индуктированных белков в противовирусном ответе, участвуют в дифференцировке клеток Т-хелперов 1 и 2 типов (Th1, Th2). Провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-1 β активируют иммунный ответ за счет миграции лейкоцитов из кровеносного русла в очаг воспаления с помощью молекул адгезии [25, 38, 48, 60, 118]. Они способствуют экспрессии рецепторов для активации других медиаторов иммунного ответа и факторов, вызывающих воспаление, участвуют в усилении кислородного метаболизма клеток, стимулируют выработку других цитокинов и антимикробных пептидов. Стимулируют продукцию белков острой фазы на системном уровне (синтез С-реактивного белка под воздействием цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1). Повышают температуру тела, действуют на эндокринную и нервную системы, в высоких дозах могут приводить к патологическим эффектам — цитокиновый штурм, шок [30, 32, 118]. Обеспечивают сигнал «тревоги», для

перестройки работы всех систем для выполнения одной жизненно важной задачи – борьбы с чужеродным патогеном. В системе цитокиновой регуляции в норме существует тонкий физиологический качественный и количественный баланс. Избыток и недостаток цитокинов является причиной развития патологии [26, 66, 94].

Система ИФН активна в отношении различных вирусов. Появляется эффект последействия, когда клетки способны подавлять размножение вирусов после удаления ИФН, за счет активации внеклеточных процессов. Клетки, которые способны продуцировать ИФН I типа: моноциты, эпителиальные клетки, фибробласты, все вирусinfфицированные ядроодержащие клетки [101, 136]. Индукторы ИФН I типа запускают синтез ИФН — двусpirальные и односпиральные ДНК вирусов, которые действуют через TLR-3, TLR-7, TLR-8 рецепторы. Пик ИФН наблюдается через 6–12 часов, через 48 часов уровень собственного ИФН достигает максимальных значений [23, 135].

ИФН- λ первым включается из ИФН в противовирусный иммунный ответ, подавляет размножение вируса, препятствуют репликации вирионов в здоровых клетках, расположенных по соседству с инфицированной клеткой, ограничивает воспаление. Если удается взять под контроль вирусный агент, то инфекционный процесс завершается. Если вирус ускользает от ИФН- λ , то в процесс включается ИФН I типа, привлекая клеточный иммунный ответ, запуская воспалительный процесс с повреждением своих собственных вирусinfфицированных клеток [10, 26, 37]. ИФН I типа не контактирует напрямую с инфекционным агентом. Он связывается с рецептором на мембране инфицированной клетки. Медиатор не проникает в клетку, а только запускает каскадный механизм, который подает сигнал, идущий в ядро клетки. При этом активируется ген, кодирующий белок, ингибирующий синтез вирусных компонентов (TIR) [101, 118]. TIR осуществляет данную функцию за счет связи с рибосомами инфицированной клетки, видоизменяя их белковый обмен. Данная рибосома уже не способна поддерживать синтез вирусных белков, что прерывает репликацию VZV. Затем ИФН- α привлекает в очаг NK, нейтрофилов и макрофагов, запуская процесс

воспаления. Клетки противовирусного иммунитета уничтожают вирусифицированную клетку организма [29, 26].

В одном из исследований, была выявлена причинно-следственная связь между нарушением интерферонового статуса пациентов (содержания ИФН и цитотоксичности NK-лимфоцитов) и частотой рецидивов и тяжестью течения герпетической инфекции. Установлено, что при обострении заболевания 1–5 раза в год, у пациентов имеется кратковременное нарушение иммунного статуса, тогда как у пациентов с частотой обострений герпетической инфекции 6–10 раз в год, это может свидетельствовать о тяжелом иммунодефицитном состоянии [33, 51, 36, 101]. В другом исследовании был проведён анализ иммунологического обследования у пациентов с рецидивирующими генитальными герпесом. Были получены следующие результаты: отмечено значительное снижение абсолютных показателей Т-лимфоцитов и нейтрофилов, снижение выработки ИФН, активности NK-клеток [35, 76].

Сайбель А.В. (2013) в своей работе описывает ряд закономерностей, связанных с нарушениями иммунного ответа и развитием герпетической инфекции тяжёлого течения. Так, при относительном снижении CD3+CD19-клеток, часто наблюдалось развитие рецидивирующей герпетической инфекции, но показатели иммунного ответа не превышали пределы референсных значений [39]. Автор зафиксировал у пациентов с герпетической инфекцией, увеличение в три раза в сыворотке крови уровня медиатора ФНО- α и снижение содержания его растворимого рецептора — p75, а также снижение у пациентов женского пола цитокина ИЛ-17, который секретируется Т-хелперами (Th) и выполняет функцию активатора фибробластов [36, 39].

Другие исследователи считают, что фактором, способствующим развитию осложнений герпетической инфекции и длительной персистенции герпесвирусов, считают дисбаланс в системе иммунного ответа в сторону увеличения секреции цитокинов: интерлейкина-4 (ИЛ-4, ИЛ-6 [136] и угнетением продукции ИЛ-2, интерлейкина-12 (ИЛ-12) [23, 32, 40].

Известны две гипотезы механизмов персистенции герпесвирусов и развитие рецидивов герпетической инфекции. Согласно статической гипотезе, вирус находится в латентном состоянии в клетках тройничного или паравертебрального сенсорного ганглиев, на фоне неполноценного иммунного ответа, вирус герпеса активируется и проникает по аксонам в эпителий, где начинается его репликация. Динамическая теория подразумевает постоянную репликацию вируса герпеса в нервном ганглии и выброс вируса по периферическим нервным тканям к эпидермису, где подавлена репликация герпесвируса. Эти иммутные механизмы способны предупредить рецидивы инфекции [25, 35].

При первичном инфицировании у иммунокомпетентных лиц, В-лимфоциты вырабатывают специфические антитела (АТ) — иммуноглобулины классов IgM, IgG, осуществляется синтез ИФН- α и ИФН- β , гамма-интерферонов, которые стимулируют активность клеток врожденного иммунитета: макрофагов и НК-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, с помощью которых формируется мощный пул Т-киллеров. Иммунный ответ при первичном герпесе формируется в течение 2–3 недель [25, 28, 29, 101].

В одном из исследований был обнаружен новый тип резистентных Т-клеток памяти (Trm) на мышиной модели при герпесвирусной инфекции кожи, которые длительно без миграции обнаруживались в эпидермисе, в сенсорных ганглиях. Trm были описаны исследователями в тканях кишечника и головного мозга. Эти Т-клетки памяти характеризуются медленной гомеостатической пролиферацией, высокой протективной активностью, а значит устойчивостью к инфицированию. Вероятно, Trm являются первой линией защиты за надзором реактивации VZV и играют не последнюю роль в поддержании иммунного гомеостаза [42, 101].

По данным исследований Эдинбургского университета, установлено, что мутация в гене IL28B может являться причиной нарушения иммунного ответа на герпесвирусные инфекции, что способствует рецидивирующему течению инфекции [54, 127].

Вторичная герпетическая инфекция представляет собой реактивацию VZV, при которой формируется вторичный иммунный ответ может возникать в любом возрасте после перенесенного первичного герпеса, активация «иммунной памяти» происходит уже в более короткий срок (от 7 до 14 дней). Здесь врожденный и приобретенный иммунный ответ работают вместе при реактивации [42, 54].

Адаптивный специфичный иммунитет формируется в ответ на запрос при поступлении чужеродного агента. Объектом распознавания для клеток адаптивного иммунного ответа (Т- и В-лимфоцитов) выступают АГ. Значимой чертой адаптивного иммунного ответа является формирование клеток памяти после встречи с АГ. Именно поэтому при вторичном проникновении того же АГ, специфичный иммунный ответ начинает работать намного быстрее. Далее запускаются звенья гуморального адаптивного иммунного ответа. У антителозависимого иммунного ответа существуют две фазы: индуктивная (когда клетка-лимфоцит распознает АГ и превращается в эффекторную клетку) и эффекторная фаза — синтез АТ [29, 33, 36].

Основная функция гуморального адаптивного иммунитета — это защита организма от внеклеточно расположенных патогенов. VZV, в рамках своего жизненного цикла, короткий промежуток времени располагается внеклеточно, именно в этот момент АТ имеет потенциал связать вирус и нейтрализовать его в межклеточном пространстве. При вторичном контакте с VZV возможен эффективный гуморальный адаптивный противовирусный иммунный ответ [27]. Работа с АГ определяет специфичность адаптивного иммунного ответа. Чужеродные агенты распознаются ТСР-рецепторами у Т-клеток, ВСР-рецепторами для В-лимфоцитов.

В2-лимфоцит, находясь в периферическом органе иммунной системы — в лимфатическом узле, после распознавания АТ чужеродного объекта размножается и трансформируется в В-лимфоцит, который будут синтезировать АТ против причинного АГ. Параллельно формируются В-лимфоциты памяти. Но процесс размножения не возможен без клетки-помощника Т-фолликулярного хелпера (Tfh), который образуется при встрече наивного Th с антигенпрезентирующей

дендритной клеткой. Tfh уже имея информацию об АГ, подает сигнал В2-лимфоциту о том же самом чужеродном АГ через рецепторы и путем выброса цитокина ИЛ-3. При этом плазматическая клетка запускает эффекторный механизм — синтез АТ к АГ [26, 32, 132].

Формирование гуморального адаптивного иммунного ответа — процесс многоступенчатый. При эффекторном иммунном ответе важна длительность взаимодействия между В2-лимфоцитом и Tfh, при короткой взаимосвязи образуются короткоживущие плазматические клетки, которые продуцируют IgM — первую линию иммуноглобулинов в рамках адаптивного иммунитета. При длительной связи этих клеток формируются долгоживущие плазматические клетки, которые продуцируют высокоаффинные IgG, обладающие наибольшей специфичностью [32, 49].

Существуют исследования, которые показали, что у пациентов с тяжелой формой ОЛ и формированием осложнений, описывают более высокие титры IgG, чем у пациентов с ОЛ без осложнений. Рецидивирующее течение ОЛ наблюдается у пациентов с нарушением иммунного ответа, чаще всего вследствие дефицита Т-киллеров, специфических АТ IgG или ИФН- γ . Таким образом, VZV получает возможность реактивации и персистенции вируса в клетках нервных ганглиев с последующим переходом в фазу латенции [35, 45]. Эта фаза инфекции характеризуется отсутствием репликации вирусных белков и персистенцией герпесвируса. При этом VZV в нервных ганглиях находится в виде эпизом — субвирусных частиц, таким образом вирус способен уклоняться от противовирусного иммунного надзора [47, 49].

Герпесвирусы являются внутриклеточными obligatными паразитами; они не только длительно персистируют в клетках хозяина, но и способны к репродукции и трансформации инфицированных клеток, приводя к развитию иммунопатологических реакций, которые сопровождаются характерными изменениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунного ответа [45, 48]. Такая длительная персистенция VZV нарушает функциональную активность иммунных клеток и даже способствует их гибели [35, 49]. Это обуславливает

развитие опосредованного инфекцией вторичного иммунодефицита. Как показали последние исследования *in vitro* на стволовых клетках человека, VZV блокируют пути презентации вируса дендритной клеткой МНС класса I и класса II, таким образом манипулируя распознаванием АГ [136, 131]. Подавление клеточного иммунного ответа происходит за счет белков вируса ORF 47, ORF 61, ORF 62, которые блокируют сигнализацию образ-распознающих рецепторов — PRRs, ингибируют путь NF-кВ, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза. VZV блокирует Fas-«рецепторы смерти» на инфицированных клетках иммунной системы, которые в норме запускают процесс апоптоза, пораженной инфекционным агентом, клетки [56, 136].

Блокировка эффекторных функций иммунной системы происходит за счет белка герпесвируса ORF63, который снижает сигнализацию ИФН I типа и ИФН- γ . Таким образом, подавляется экспрессия МНС I и МНС II для иммунологических межклеточных взаимодействий с Th, что блокирует обнаружение VZV иммунной системой. Помимо снижения экспрессии МНС I, у дендритных клеток герпесвирус блокирует синтез мембранных белков CD80 CD83 CD86, находящихся на поверхности антигенпрезентирующих клеток, в том числе и дендритных. Это способствует их дисфункции для активации Т-лимфоцитов и прерывает звенья врожденного иммунного ответа. Герпесвирус снижает синтез ФНО естественными киллерами, что приводит к невосприимчивости инфицированных VZV для естественных киллеров и иммунологического надзора [29, 30, 45, 132].

Многими исследователями определена зависимость изменений значений иммунного клеточного и цитокинового статуса от фазы герпетической инфекции, коморбидности пациента. Так, у пациентов с частой рецидивирующими инфекциями, обусловленной вирусом герпеса, отмечается угнетение интерфероногенеза. Это может проявляться снижением синтеза индуцированного и спонтанного ИФН- γ , ФНО, ИФН- β или ИФН- α . Исследователями была определена прямая зависимость этих показателей от длительности заболевания и частоты рецидива герпетической инфекции [50, 121, 133].

Герпесвирусы перестраивают свое микроокружение, что способствует уклонению от иммунологического надзора и сохранению высокой репликативной активности. Так герпесвирусы способны подавлять антигенпрезентирующую функции HLA I типа клеток хозяина, стимулировать синтез интерлейкин-10 и снижать образование интерлейкин-12. Тем самым провоцируется сдвиг Т-хелперов с Th1 на Th2. Также есть сведения, что отдельные герпесвирусы способны подавлять рост и дифференцировку костномозговых клеток-предшественников [7, 8].

Согласно исследованиям, было выявлено, что у пациентов с часто рецидивирующими простым герпесом имелось нарушение синтеза эндогенного ИФН, что приводило к снижению функциональной активности натуральных киллеров и инактивации клеточной цитотоксичности. Как правило, у таких пациентов наблюдалось изменение в иммунограмме в виде уменьшение абсолютного показателя Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+ Т клеток) и нейтрофилов. Такие изменения сохраняются как в период реактивации инфекции, так и в период ремиссии [8, 10, 27]. Современные исследования показали, что содержание медиатора воспаления ИЛ-1 β увеличивается в нервных периферических волокнах в острую фазу герпесвирусных инфекций. Вероятно, ИЛ-1 β синтезируется не только макрофагами и В-лимфоцитами, но и поврежденными нейронами [117, 124, 125, 126].

Провоспалительный медиатор ИЛ-6 обладает способностью к активации дифференцировки как СД 4+ Т-лимфоцитов, так и В-лимфоцитов. Он выполняет одну из важных функций в регуляции врожденного и приобретённого иммунитета. Повышение этого провоспалительного цитокина способствует формированию хронического воспаления и развитию аутоиммунных процессов [117, 128, 129].

Некоторые аспекты иммунного взаимодействия остаются до конца неизвестными. Можно только предположить, что рецидивирующее течение и тяжелая форма ОЛ развивается при нарушениях иммунологической защиты, при мутациях и массивной контаминации герпесвирусов.

1.4 Клинические проявления ОЛ

У больных ОЛ, как правило, выражены общеинфекционные проявления: повышение температуры тела, увеличение регионарных лимфатических узлов, интоксикационный синдром (головная боль, тошнота). Клиническая картина ОЛ представлена несколькими синдромами: острый неврит, синдром экзантемы, интоксикационный, болевой синдром. 70–80% пациентов описывают прудромальный болевой синдром по ходу нервных стволов, как правило, в пределах одного дерматома, в такой же локализации в период разгара заболевания появляется сыпь. При возникновении ОЛ поражается не более 3 дерматомов [55, 83, 92].

Продромальная боль может быть разного характера: постоянная или пульсирующая, некоторые пациенты описывают ее как кожный зуд, другие жалуются на «стреляющие», «жгучие», неприятные ощущения, которые уже на этапе прудромы способны повлиять на сон больного. Этот период может длиться от 2 дней до недели. Вероятно, этот интервал времени обусловлен размножением VZV в пораженном ганглии и персистенцией вируса по нервным волокнам к эпидермису, где происходит воспалительный процесс, который завершается появлением экзантемы [55, 56].

Сыпь имеет одностороннюю локализацию, не пересекающую срединную линию, в одном или в двух рядом расположенных дерматомах. Характеризуется мелкими, сгруппированными в виде «гроздей винограда», папулезными высыпаниями по ходу дерматома. Но этой экзантемной фазе может предшествовать кратковременная эритематозно-макулезная. Сыпь, как правило, полиморфная, могут быть «подсыпания» розеолезно-папулезной экзантемы, может быть сливной характер сыпи, образуя пузырь. Сначала содержимое везикул имеет прозрачный характер, затем оно в течение 7 дней мутнеет, превращаясь в пустулу. В таких пустулах содержится большое количество VZV. Многослойный плоский эпидермис на слизистых оболочках отличается от эпидермиса кожных покровов, поэтому вместо пустул возникают эритематозные язвы. Через 3–5 дней

после образования пустул происходит изъязвление очага воспаления с формированием постгерпетической корки. Они исчезают к 4 неделе болезни, но длительное время могут сохраняться рубцы и гипо- или гиперпигментация [47, 92, 96].

Выделяют также атипичные формы течения ОЛ. Абортная, которая характеризуется отеком и гиперемией с образованием папул, без дальнейшего развития герпетических элементов. Для буллезной формы ОЛ характерно слияние нескольких пузырьков с образованием пузыря с неровными краями. При прогрессировании заболевания возникает гангренозная форма, характеризующаяся длительно незаживающими гангренозными язвами, некротическим поражением дна пустул, с исходом болезни в виде формирования рубцов [58, 92]. При генерализованной форме высыпания могут локализоваться на различных участках кожных покровов, помимо пузырьков ОЛ по ходу пораженного дерматома [133]. У иммунокомпрометированных пациентов часто наблюдаются разные варианты течения болезни [57, 84, 133].

Болевой синдром усиливается в период высыпаний по сравнению с прудромой [57, 69]. Боль имеет смешанный характер помимо нейропатической (так как есть поражение периферических нервных волокон VZV), приобретает черты ноцицептивной боли (ввиду развития воспалительной реакции). Помимо вышесказанного, в области образования постгерпетических корочек может наблюдаться «склеротомная боль», для которой характерны приступообразные «стреляющие» боли, она может быть глубокой, постоянной. На участках свежих везикулярных высыпаний наблюдается полная потеря всех видов чувствительности (*anesthesia dolorosa*) [58, 59, 96].

Другой вид болевого синдрома - «дерматомная»: разлитая, поверхностная боль в области дерматома, может усиливаться вследствие различных раздражителей (температурных, сенсорных, кинестетических, барометрических). Чаще всего наблюдаются оба типа боли. Помимо боли нередко наблюдаются парестезии и другие нарушения чувствительности, пораженных нервных волокон. По некоторым наблюдениям, распространённость герпетических высыпаний

коррелирует с выраженностью и стойкостью болевого синдрома [55, 59]. Многие исследователи отмечают корреляцию между возрастом пациента и выраженнойностью болевого синдрома во время ОЛ.

У пациентов с тяжелыми иммунодефицитными состояниями при ОЛ могут наблюдаться менингеальные симптомы, изменения в спинномозговой жидкости (в виде лимфоцитоза и моноцитоза), двигательная слабость [49, 53]. Сегментарная слабость возникает в области дерматома, пораженного герпесвирусом; только в 10% случаев может быть топографическая диссоциация. Слабость может появляться не сразу после высыпаний, может варьироваться от одного дня до нескольких месяцев [20, 27]. Генерализованная форма характеризуется поражением кожных покровов и внутренних органов. В литературе был описан абдоминальный синдром с последующим появлением герпетической экзантемы, симптомы илеита, цистита, при ОЛ [27, 51, 60, 62].

Японским исследователем Я. Мацуо (2010) анализируется случай абдоминального ОЛ у женщины 78 лет, которая обратилась с вышеописанными симптомами. В процессе диагностического поиска VZV был обнаружен экспресс-методом ПЦР в эпидермисе и в слизистой оболочке желудка во время биопсии. При компьютерной томографии органов брюшной полости был выявлен колит и панкреатит. Таким образом, у пациентки был диагностирован висцеральный генерализованный Herpes zoster [62].

Zoster sine herpete, или зостер без сыпи, — атипичная редкая форма ОЛ, для которой характерны болевые ощущения в продромальном периоде в отсутствие высыпаний на кожных покровах. Болевой синдром протекает по типу сегментарной боли или дерматомного типа, может сохраняться в течение от нескольких недель до месяцев. По некоторым данным, частота возникновения ПГН у пациентов с формой *Zoster sine herpete* выше, чем у больных с типичной клиникой ОЛ [62, 67, 69]. Диагностика при зостере без сыпи бывает затруднительна, что усложняет процесс своевременного противовирусного лечения. Диагноз подтверждается с помощью серологического метода — определение специфических АТ (IgG и IgM) или в ходе вирусологического

исследования — определение вирусной ДНК методом ПЦР. Контроль эффективности лечения также определяется с помощью цепной полимеразной реакции [65, 70].

Описан случай рецидива ОЛ Zoster sine herpete у 58-летней женщины с сахарным диабетом 2 типа. У пациентки появилась левосторонняя боль в области дерматомов Th5–Th8, без высыпаний. Спустя 9 месяцев после клинических проявлений в спинномозговой жидкости больной была выявлена ДНК VZV методом ПЦР и AT IgG к VZV [61, 66, 86].

1.5 Осложнения ОЛ

Синдром Рамсея-Ханта — это паралич лицевого нерва, развивающийся в результате поражения VZV коленчатого узла VII пары черепных нервов. Этот синдром описан Хантом в 1907г., характеризуется эритематозно-везикулярной сыпью в наружном слуховом проходе или во рту. Может сопровождаться шумом в ушах, нарушением слуха, головокружением и потерей вкуса в передних двух третях языка из-за вовлечения барабанной ветви лицевого нерва [67, 31, 111]. Во время неврологического осмотра наблюдается невропатия лицевого нерва (периферический прозопарез), нарушение вкусовой чувствительности в области иннервации данного нерва, горизонтальный нистагм, нарушение координации [31, 32].

У некоторых пациентов развивается периферический прозопарез без сыпи. Диагноз подтверждается методом иммуноферментного анализа (ИФА) с четырехкратным повышением уровня антител к VZV при исследовании с интервалом в 14 дней, либо обнаружением ДНК VZV методом ПЦР в коже ушной раковины, венозной крови, жидкости среднего уха или слюне [62, 68, 67].

Для лечения синдрома Рамсея-Ханта применяют внутривенный ацикловир (1 г три раза в день в течение 7–10 дней). При тяжелом течении синдрома (головокружение, шум в ушах или потеря слуха) рекомендован преднизолон (1 мг/кг в течение пяти дней). Возможно применение перорального ацикловира (или валацикловира, или фамцикловира) и кортикоステроидов [74, 75, 32, 111].

Менингоэнцефалит — редкое осложнение ОЛ (0,25% от всех случаев). Проявления менингоэнцефалита могут предшествовать появлению экзантемы, возникать одновременно с сыпью или после её появления [67]. Для энцефалита диагностически значимым параметром является очаговая неврологическая симптоматика, нарушение сознания и наличие судорожного синдрома. Диагноз подтверждается при исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ), наблюдается плеоцитоз. Ассоциация с возбудителем VZV устанавливается выявлением ДНК VZV в ликворе методом ПЦР, а также обнаружением AT IgG к VZV. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) может быть нормальной или же демонстрировать неспецифические отклонения биоэлектрической активности головного мозга. Терапия менингоэнцефалита заключается во внутривенном введении ацикловира курсом не менее 14 дней. В некоторых клинических случаях длительность курса может достигать 21 дня [70, 49, 53].

Миелопатия имеет острую и хроническую форму. Диагноз устанавливается при наличии клинических проявлений (представляет собой сочетание спастического нижнего парапареза, вялого пареза в верхних конечностях, проводниковых чувствительных расстройств), изменений на МРТ спинного мозга. Ассоциация с VZV подтверждается лабораторно — при выявлении ДНК VZV методом ПЦР или анти-VZV IgG методом ИФА в спинномозговой жидкости. Поражение спинного мозга, как правило, возникает одновременно с клиническими проявлениями ОЛ [74, 83, 91].

Синдром Гийена-Барре (СГБ) — это аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, возникающее после бактериальной или вирусной инфекции. Существует связь между развитием СГБ и предшествующим ОЛ. Определен повышенный риск СГБ у пациентов, перенесших ОЛ, в течение двух месяцев после инфекции [27, 31, 114]. Предполагается, что причиной развития СГБ являются аутоиммунные механизмы с выработкой перекрестных аутоантител, в результате схожести оболочки вируса со структурами нейрона [76, 91, 114].

Клиническая картина СГБ характеризуется прогрессированием болезни от нескольких дней до 4 недель, проявляется в развитии восходящих вялых

параличей, нарастает с дистальных мышц нижних конечностей вплоть до пареза диафрагмы и мышц бульбарной группы [117, 128]. При неврологическом осмотре можно заподозрить СГБ при снижении или отсутствии глубоких сухожильных рефлексов в нижних и верхних конечностях [76, 78, 84].

Диагноз устанавливается на основании диагностических критериев, анализа СМЖ и электрофизиологических методов исследования. В СМЖ у пациентов с СГБ наблюдается: повышение содержания белка в ликворе, в сочетании с нормальным количеством лейкоцитов [79, 84, 114].

Отмечены характерные электронейромиографические - изменения нервной проводимости у пациентов с ранним СГБ (аномальная волна F и SNAP верхней конечности). Может быть замедление проводимости по нервным волокнам.

Определяются различные формы СГБ:

- острая моторная аксональная нейропатия (ОМАН);
- острая двигательная и сенсорная аксональная нейропатия (AMSAN);
- синдром Миллера-Фишера (MFS);
- энцефалит ствола мозга Бикерстаффа (BVE) [80].

Лечение СГБ заключается в проведении плазмафереза с замещением не менее 35–50 мл/кг плазмы пациента за одну процедуру, для эффективного результата должно быть от 3 до 5 сеансов с промежутком в 1 день. Показано внутривенное введение иммуноглобулинов 5-дневным курсом.

По данным профессора Лисеганга (2008), офтальмогерпес — осложнение, которое возникает у половины пациентов с ОЛ, которые не получают противовирусного лечения [98, 87, 114]. Офтальмогерпес может протекать в виде блефарита, кератоконъюнктивита, склерита, некроза сетчатки, может сопровождаться офтальмоплегией или птозом [70, 75, 78, 87]. Описано очень тяжелое осложнение со стороны органа зрения, которое встречается крайне редко. Характеризуется развитием воспаления и параличом черепно-мозговых нервов (II, III, IV, V, VI пар черепных нервов), проявляется потерей зрения, офтальмоплегией, блефароптозом [135]. Своевременное лечение противовирусными препаратами и глюкокортикоидами дает хороший

прогноз, если пациент иммунокомпетентен. Чаще всего поражается роговица глаза с формированием кератита, при поражении сетчатки (что случается редко) могут быть кровоизлияния и эмболии, некроз сетчатки. В патологический процесс может вовлекаться зрительный нерв с возникновением неврита, возможно поражение глазодвигательных нервов [82, 83, 104, 134].

При ОЛ возможно развитие васкулопатий. Васкулопатии – это поражение внутри- и экстракраниальных артерий в период разгара заболевания и после инфекции, вызванных VZV. Гистологически это характеризуется трансмуральным воспалением сосудистой стенки с миграцией многоядерных гигантских клеток и макрофагов. При морфологических исследованиях в секционном материале обнаружена ДНК VZV, АТ к VZV и многоядерные гигантские клетки в стенках мозговых артерий. У иммунокомпрометированных пациентов возможна реактивация герпесвирусов с развитием клиники ОЛ. VZV может распространяться на крупные мозговые артерии, вызывая воспалительные изменения сосудистой стенки, тромбоз, некроз, образование аневризмы, может вызвать васкулопатии и нарушение мозгового кровообращения у этих больных [77, 86, 102]. Следует обратить внимание на пациентов с инсультом после недавнего эпизода ОЛ. Это, вероятно, связано с формированием васкулопатии, что способствовало нарушению мозгового кровообращения.

ПГН — это наиболее частое осложнение при ОЛ, болевой синдром, сохраняющийся в течение 90-120 дней после возникновения герпетической экзантемы [10, 93, 102]. Характер и продолжительность болевого синдрома, после ОЛ варьируются. По продолжительности выделяют острую, подострую невралгию и постгерпетическую невралгию. Первая сопровождает герпетические высыпания и может сохраняться до 30 дней. Для подострой корешковой боли характерны болевые ощущения после образования постгерпетических корочек [86, 110], по продолжительности может составлять до трех месяцев после ОЛ.

Патогенез ПГН не известен, но существуют исследования, которые указывают на стойкую персистенцию VZV в ганглиях во время ПГН. Это подтверждает обнаружение вирусных белков в нервных корешках [79]. VZV

способен повреждать периферические нервы и спинальные ганглии. Есть исследования, в которых определялась ДНК VZV с помощью метода ПЦР при иссечении ганглиев у пациента, с ПГН спустя годы после реконвалесценции ОЛ [34, 89, 122]. Воспаление аксонов также может быть обусловлено интраневральным и внутригангионарным кровоизлиянием. Происходит формирование фиброза нейрона вследствие чего аксон может погибнуть. Эти факторы, вероятно, могут быть причиной активности иммунных клеток, отвечающих за воспалительный процесс в нервных ганглиях. Это приводит к постоянному гипервозбуждению и повреждению нервных волокон, вызывая стойкий болевой синдром после реконвалесценции ОЛ [79, 88].

Цитокины — медиаторы воспаления - играют не последнюю роль в патогенезе болевого синдрома. В Германии было проведено исследование, в котором участвовали пациенты с формированием ПГН и здоровая контрольная группа. У пациентов с ПГН брали биопсию кожи в области высыпаний и на контралатеральной области тела. Изучалось содержание провоспалительных цитокинов этих областей, и были получены следующие результаты. Содержание цитокинов не отличалось у пациентов с ПГН по сравнению с контрольной группой, за исключением двух больных, у которых было значительное повышение содержания ИЛ-6 и ИЛ-10 в пораженной коже по сравнению с контралатеральным здоровым участком кожи [3, 81, 90, 118].

В Японии проводилось исследование провоспалительного медиатора иммунного ответа ИЛ-8 в спинномозговой жидкости у пациентов с ОЛ, были получены данные, что содержание ИЛ-8 в ликворе выше у пациентов, в анамнезе которых наблюдалось формирование ПГН [68]. В механизме формирования хронического болевого синдрома ПГН участвуют два компонента: ноцицептивный и нейропатический. Ноцицептивная боль развивается вследствие поражения вирусом нервных окончаний периферических нейронов. Ноцицепторы сенсибилизируются на фоне воспалительной реакции, при этом нервные окончания приобретают следующие аномалии: гипералгезия — повышение порога болевой чувствительности, аллодиния — боль при безобидной стимуляции

(например, прикосновение), иррадиация — распространение площади болевых ощущений за границы повреждения [31, 64]. Под нейропатической болью понимают поражение периферического нерва, когда рецепторы избыточно возбуждаются, появляется хронический болевой синдром. Свообразие клиники, характер и продолжительность ПГН сильно варьируют у разных пациентов, что, вероятно, связано с сочетанием обоих механизмов боли, а значит, и подбор терапии должен осуществляться индивидуально исходя из фенотипа болевого синдрома [92, 129, 133].

Общепринятой тактики ведения пациентов с ПГН в Российской Федерации (РФ) нет. На практике врачи используют различные комбинации антидепрессантов и антиконвульсантов, эти препараты могут оказывать существенные побочные действия на организм пациента, поэтому для достижения анальгетического эффекта, без вреда для здоровья больного, дозы этих препаратов необходимо контролировать. Однако, несмотря на все усилия, некоторые пациенты могут, по-прежнему, испытывать сильную боль [82, 91, 129].

За рубежом известен алгоритм тактики ведения пациентов с ПГН, где первая линия терапии - габапентиноиды (габапентин и прегабалин) — это структурные аналоги гамма-аминокислоты, в лечении болевого синдрома они эффективны, но ввиду неблагоприятных побочных эффектов (сонливость, головокружение, периферический отек, нарушение походки), могут быть отменены. Требуется коррекция доз у пациентов с низким клиренсом креатинина.

Известны исследования, подтверждающие эффективность габапентина: у 52% пациентов наблюдалось купирование болевого синдрома, у 30% наблюдалось значительное улучшение самочувствия. Нежелательные явления чаще были зарегистрированы при применении габапентина (11%), чем в группе пациентов с плацебо (8,2%). У пациентов, принимавших габапентин, чаще всего наблюдалось головокружение (19%), сонливость (14%), периферические отеки (7%) и нарушение походки (14%). Побочные эффекты, регистрировались при увеличении дозировки препарата [84, 93, 64].

В терапию первой линии ПГН, согласно рекомендациям Международной ассоциации по изучению боли и Европейской федерации неврологических обществ, включена группа трициклических антидепрессантов, а также лидокаиновый 5% пластырь [125]. При неэффективности или непереносимости габапентина и прегабалина, в лечении ПГН используются препараты трициклических антидепрессантов. Как правило, начинают терапию с амитриптилина, но для больных с риском антихолинергических симптомов, предпочтительные препараты – нортриптилин или дезипрамин [94, 118, 129].

Их действие обусловлено ингибиованием обратного захвата нейромедиаторов: норадреналина и серотонина в пресинаптической щели, что ведёт к накоплению этих биогенных аминов в области синаптической щели. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН) — это бициклические фенилэтиламиновые соединения, которые применяются в лечении хронической боли, препараты этой группы оказывают двойное действие, обуславливая выраженный анальгетический эффект.

Механизм снижения восприятия болевых ощущений ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина заключается в повышении в центральной нервной системе (ЦНС) активности нейромедиаторов: норадреналина и серотонина [86, 120, 95, 131]. Эта группа препаратов легко переносится пациентами. Однако возможно развитие нежелательных явлений: тошнота, головокружения, уменьшения аппетита, сонливости. Обычно, это дозозависимый эффект [35, 127]. Действие препаратов этой группы: венлафаксин и имипрамин было изучено в рандомизированном исследовании на пациентах с полинейропатией, оба препарата показали высокую эффективность в снижении боли по сравнению с группой плацебо.

Лекарственные средства с капсаицином и пластыри с лидокаином рекомендованы в качестве второй линии лечения ПГН и имеют слабую доказательную базу [125, 115, 126]. Для пациентов с умеренными или средними болевыми ощущениями, используют лидокаиновый пластырь или пластырь и крем с капсаицином. Препарат с лидокаином в нескольких исследованиях показал

свою эффективность у пациентов с ПГН при низкой системной экспозиции [97, 126, 129]. Переносимость лекарственного средства была высокой. При терапии пластырем с 5% лидокаином у пациентов с ПГН наблюдалось купирование болевого синдрома и аллодинии, значительное улучшение качества жизни и нормализация сна [98, 125]. Побочные явления были незначительными, наблюдались у 13,6% пациентов. Лидокаин — антагонист ионных натриевых каналов, анальгетический эффект осуществляется за счет блокирования потенциалов нейрональной активности [98, 125].

Рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования показали эффективность использования местного капсаицина в качестве терапии ПГН [100, 126]. Побочные явления были редки по сравнению с группой плацебо, проявлялись в виде местного раздражения или жжения кожных покровов [99].

Опиоидные анальгетики являются третьей линией при лечении ПГН, что остается спорным вопросом, так как препараты этого класса имеют неблагоприятные, потенциально опасные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта. Возможно формирование физической зависимости от лекарственного средства [113, 124]. Начинают лечение с опиоидов короткого действия, используя самую низкую дозу, но при увеличении дозы у пациентов с хронической болью на определенной дозе устанавливается плато устойчивости к препарату, превышение которой не будет иметь эффекта [102, 125, 129].

Выбор препарата из группы опиоидных лекарственных средств подбирается индивидуально, зависит от анальгезирующей реакции пациента на используемые на первом этапе лечения нестероидные противовоспалительные средства [103]. Начинают терапию со слабых опиоидов: кодеин, трамадол, при неэффективности, переходя к морфину и оксикодону.

Польза инвазивных процедур: интрапекальные стероиды [103, 104] и имплантируемые стимуляторы спинного мозга, симпатическая блокада [104, 127], введение ботулинического токсина [105], криотерапия и нейромодуляция,

радиочастотная термокоагуляция [71, 105, 106] для больных с ПГН была продемонстрирована в исследованиях с небольшой выборкой, что требует детального изучения [107].

1.6 Современные методы диагностики ОЛ

Диагноз ОЛ является клиническим диагнозом, и устанавливается после объективного осмотра пациента. Для *Herpes zoster* характерны типичные везикулярные поражения кожных покровов, которые могут быть локализованы в нескольких дерматомах, ассоциированы с ганглионитом спинномозговых ганглиев, тройничного или лицевого нервов. Но при атипичной клинической картине или диссеминированном течении заболевания у иммунокомпрометированных пациентов могут отсутствовать кожные поражения [106, 98, 107]. Поэтому необходимы лабораторные методы исследования для уточнения этиологии заболевания или оценки динамики и эффективности лечения.

В таком случае диагноз VZV-инфекции устанавливается с помощью ПЦР-метода выявления вируса из биологического материала. Является одним из наиболее чувствительных лабораторных методов для диагностики. Позволяет определять до 10 клеток в биоматериале (95–100%) и специфичным, поскольку данный генетический материал возбудителя уникален (100%). Что немало важно, этот метод универсальный, поскольку позволяет исследовать любой биологический материал. Возможен забор с покрытых коркой поражений при циклическом течении ОЛ, или исследование внутриглазной жидкости при офтальмогерпесе, или исследование ликвора при поражении VZV центральной нервной системы. Исследование занимает небольшой промежуток времени, в среднем через 5 часов после сдачи анализов [45, 33, 95, 12].

Метод заключается в многократном копировании специфического фрагмента генетического материала VZV в процессе искусственной репликации, имитирующей естественный процесс (амплификации). Применение методов индикации ампликонов позволяет сделать вывод о наличии VZV в биологической

пробе. Для визуализации результатов на последнем этапе ПЦР применяют два метода. Первый — электрофорез, подразумевающий расщепление участков генома в агарозном геле согласно их размерам и зарядам [33, 107, 99]. Второй метод — с ДНК-зондами. Заключается в том, что были искусственно синтезированы участки нуклеотидов, мечены флуоресцентными или изотопными метками, которые взаимодействуют с комплементарным участком анализируемого генома герпесвируса. Благодаря меткам ДНК-зондов возможно определение последовательности нуклеотидов, а также количество флуоресцентных или изотопных меток пропорционально объёму продуктов ПЦР [33, 36, 100].

Иммунофлюоресцентный метод представляет собой обнаружение светящихся комплексов антигена VZV с люминесцентной сывороткой. Липополисахариды и белки наружной мембранны дают свечение в люминесцентном микроскопе [26, 29, 12]. Подлинность данного метода исследования зависит от качества флюоресцирующей сыворотки и люминесцирующего красителя. Помимо основной техники исследования, одновременно для достоверности результата ставят положительный и отрицательный контроли. При положительном контроле используется сыворотка с АТ к герпесвирусу, при отрицательном контроле — сыворотка здорового человека [130].

Иммунофлюоресцентный метод исследования высокочувствителен и специчен (82-98%), скорость проведения исследования высокая. Метод достаточно универсальный, можно визуализировать любое вещество, обладающее антигенными свойствами [110].

Иммуногистохимический анализ при ОЛ основан на заборе материала со дна везикулы методом Тцанка или использовался соскоб с кожи [30]. Метод обладает чувствительностью (76–94%) и специфичностью (95%) [33].

ИФА — определение комплекса антиген-антитело с помощью меченых ферментов. Этот метод по сравнению с иммунофлюоресцентным анализом имеет ряд преимуществ: специфичность и чувствительность выше (80%), автоматизация

исследования с использованием стандартных тест-систем, а значит, этот метод лишен субъективности. Есть возможность экспресс-тестирования. Но у данного анализа имеется один существенный недостаток — высокая частота ложноположительных результатов, вследствие перекрестных реакций эпитопов [12, 27].

Для определения активного инфекционного процесса необходимо выявление повышения титра антител IgG в двух сыворотках с разницей в 2–4 недели. После перенесенной первичной инфекции у пациентов с Herpes zoster уже имеются титры IgG к VZV, поэтому однократное серологическое исследование только на анти-IgG, анти-IgM к герпесвирусу без других тестов не является информативным [103, 113].

Для более быстрой и достоверной диагностики вместе с серологическим методом можно использовать индекс авидности, он позволит отличить первичные инфекции от перенесенных в прошлом заболеваний, иными словами, установить время инфицирования [27].

Серологические методы применяют в случае, если недоступно исследование содержимого везикул. Для этого метода есть ряд ограничений, поскольку при атипичном течении ОЛ возможно позднее образование антител IgM [112]. Однако даже при учете всех особенностей исследований, не исключены ложноположительные или ложноотрицательные результаты, которые могут быть связаны с возникновением перекрестных реакций между вирусами, (которые имеют общие эпитопы) либо АТ к VZV вырабатываются в недостаточном количестве для диагностики ОЛ. Поэтому серологическая диагностика не может быть ведущей в установлении диагноза ОЛ.

Вирусологический метод — это «золотой стандарт» в диагностике ОЛ, исследование, обладающее способностью получить живую культуру из биологического материала с определением чувствительности VZV к противовирусным препаратам, но в клинической практике применяется крайне редко, потому как этот метод является очень трудоемким и длительным (время выдачи результата анализа от 2 до 14 дней, а для эффективного лечения

противовирусные препараты назначаются в первые 72 часа болезни). Для исследования необходимо наличие специального оборудования [33, 36].

Вирусологический метод заключается в заражении клеточных культур VZV из биоматериала пациента. При наличии герпесвируса в тканях прослеживается характерный цитопатический эффект с образованием гигантских многоядерных клеток [27]. Главным преимуществом данного метода является его достоверность и высокая чувствительность (85–100%), а также специфичность исследования (100%). В случае подозрения на атипичную форму ОЛ, рекомендовано для определения ДНК VZV использовать метод ПЦР в везикулярной жидкости, соскобах с высыпаний [29, 114, 115].

1.7 Современные методы терапии ОЛ

Терапия ОЛ заключается в назначении всем пациентам высокоспецифичной противовирусной терапии — ацикллических нуклеозидов, которые, выстраиваясь в вирусную ДНК, препятствуют её репликации, на этом основана этиотропная терапия [107, 117]. Ацикловир представляет собой ацикллический аналог гуанозина. Вирусная ДНК-полимераза воспринимает ацикловиртрифосфат (АЦ-ТФ), как одну из составляющих репликации собственного генетического материала. В результате совершенной ошибки АЦ-ТФ встраивается в геном вирусной клетки, прерывая синтез вирусной ДНК [119, 97, 112]. Научные исследования показали, что раннее начало противовирусной терапии (в первые 72 часа) позволяет избежать многих осложнений офтальмогерпеса: повреждения тканей радужки и нарушения зрения [116], а также может снизить риск развития ПГН [16, 129]. Высокая избирательность и безопасность ацикловира позволяют считать это лекарственное средство «золотым стандартом» при выборе лечения ОЛ.

Из недостатков у данного препарата: низкая биодоступность (в таблетированной форме биодоступность ацикловира составляет 10–20%), плохая растворимость (растворимость — около 0,2%) и короткое время жизни препарата в крови (поэтому необходим частый прием лекарственного средства) [113, 129].

В качестве улучшения структуры препарата для повышения биодоступности были разработаны формы с продленным действием: 2'-О-глицил- и 2'-О-аланилацикловир. Но, согласно клиническим исследованиям, высокая токсичность этих ацикловирподобных форм не дало возможности представить новый препарат против герпетической инфекции на фармакологическом рынке [119]. Как стало известно, наиболее эффективными и безопасными лекарственными средствами, близкими по структуре к молекуле ацикловира являются валиновый эфир ацикловира, или валацикловир [20, 23, 113] и 1,3-дигидрокси-2-пропоксиметил — ганцикловир. Последний лекарственный препарат применяется в лечении цитомегаловирусной инфекции (например при цитомегаловирусном ретините у пациентов с ВИЧ-инфекцией), показал себя эффективнее ацикловира при применении против герпесвируса 5-го типа.

Согласно исследованиям, имеются штаммы VZV, которые обладают устойчивостью к ацикловиру. Так, в ходе исследования у иммунокомпрометированных пациентов, стало известно, что у данной группы больных 4-7% штаммов обладают резистентностью к ацикловиру. Как правило, в генетической структуре этих вирусов определяется мутация в гене тимидинкиназы, в редких случаях — в геноме ДНК-полимеразы, или могут быть мутации в обоих ферментах, что делает течение ОЛ и других герпетических инфекций неуправляемыми [23, 113].

Валацикловир и фамцикловир — препараты, более удобные при лечении, чем их предшественник, обеспечивают приверженность к лечению выше, чем ацикловир [25, 119]. У современных аналогов ацикловира формируется более высокая концентрация препарата в плазме пациентов, а значит, возможно, более эффективное прерывание репликации VZV. Это способствует уменьшению синтеза новых вирионов [112, 120].

Дополнительным методом лечения является неспецифическая иммунотерапия, которая часто используется в практике врача и дополняет противовирусную терапию при ОЛ. Это препараты интерферонового ряда,

индукторы интерферонов, лекарственные средства, которые активируют действие различных звеньев Т- и В-клеточного иммунитета [15, 108].

Иммуномодулирующая терапия — это группа препаратов, которые используются у пациентов для повышения эффективности специфической противовирусной терапии с риском развития тяжелого течения ОЛ с целью профилактики осложнений и рецидивов [31, 32, 114]. По мнению ряда авторов, главным критерием при назначении препаратов, воздействующих на иммунную систему человека, является клиническая картина. При выборе препарата необходимо руководствоваться точкой приложения на клетки иммунной системы [26, 83, 92], механизмом действия иммуномодулятора и исходным уровнем иммунного статуса.

Особый интерес представляют лекарственные препараты, оказывающие действие на неспецифические звенья иммунного ответа, усиливая фагоцитоз или цитотоксическую активность натуральных киллеров. Так, препарат Ликопид (полусинтетический гликопротеид) активирует действие моноцитарно-макрофагальной системы, запуская синтез медиаторов иммунного ответа: ФНО- α и ИЛ-1 β . Обладает антибактериальной, противовирусной активностью, мемраностабилизирующими, противовоспалительным и лейкопоэтическим действием. Препарат был исследован в рамках рандомизированного двойного слепого клинического испытания в Институте иммунологии МЗ РФ. В ходе исследования была доказана его высокая эффективность и безопасность. Препарат может быть применен в лечении герпетических инфекций, в том числе ОЛ, в практике инфекциониста и дерматолога. Рекомендован для лечения вялотекущих процессов с целью профилактики рецидивирующих форм [15, 82, 44, 39].

Препарат Тилорон обладает схожим механизмом, вызывая активацию Th 1-го типа, запускает цикл макрофагов, NK-киллеров, тем самым ускоряя элиминацию вируса из организма. Таким образом, он воздействует на адаптивный иммунитет, стимулируя Т-цитотоксические клетки, а также индуцируя лизис пораженных вирусом клеток. Препаратами, воздействующими на моноцитарно-

макрофагальное звено, при дефектах клеточного иммунного ответа, являются полиоксидоний, глюкозоаминимурамилдипептид. При этом полиоксидоний, биавен, пентаглобин обладают комплексным действием: иммуномодулирующим, антиоксидантным, противовоспалительным. Стимулируют антителообразование и синтез альфа- и гамма-интерферонов [32, 18, 20].

Другую группу препаратов составляют комплекс низкомолекулярных пептидов — миелопептиды. Они синтезированы из костного мозга свиней. Были выделены в результате метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в Институте биоорганической химии. Обладают способностью активации Т- и В-лимфоцитов, фагоцитов и плазматических клеток. Представитель данной группы — лекарственный препарат нового поколения — серамил.

Натрия нуклеинат представляет собой смесь нуклеиновых кислот, получаемых путем гидролиза дрожжей и последующей очисткой низкомолекулярной двусpirальной РНК. Стимулируют фагоцитарную активность макрофагов, индукцию неспецифических механизмов защиты. Типичные лекарственные средства данной группы: ридостин и ларифан. Они применяются в терапевтической, хирургической и иммунологической практике [20, 25].

Тимические гормоны и их аналоги инициируют Т-клеточный иммунный ответ. В этой группе препаратов (Т-активин, тималин, тимоптин, тимактид, тимоген, тимулин, вилозен, тимопептин) отмечена активация функциональной активности нейтрофилов, макрофагов, моноцитов и НК-клеток. Синтетические нуклеиновые кислоты были получены в результате генной инженерии. Они активируют лейкопоэз, интерфероногенез, Th и Т-киллеры. Участвуют в reparации и регенерации, а также в противоопухолевом ответе [17, 18, 20].

Одни иммуномодуляторы могут активировать фагоцитоз, стимулировать цитотоксическую активность лимфоцитов, влиять на В-лимфоциты, усиливая синтез антител. Другие интерфероны могут активировать Т-эффекторные клетки, участвуя в активации звеньев приобретенного иммунного ответа и формировании долгосрочного иммунитета против ОЛ [48, 51]. При нарушении синтеза ИФН I типа используют препараты интерферонов (человеческий лейкоцитарный

интерферон, лейкинферон, человеческие рекомбинантные интерфероны: реаферон, виферон, инtron А) или индукторы интерферонов (циклоферон, амиксин).

Индукторы синтеза эндогенных ИФН (циклоферон, амиксин, неовир, ридостин, панавир) используя рецепторы, распознающие чужеродные гены, активируют систему сигнальных каскадов врожденного иммунного ответа [48]. Так, многие производители лекарственных препаратов описывают индукцию не только ИФН типа I, но и провоспалительных цитокинов, которые запускают Т- и В-клеточный ответ при внедрении VZV в организм [18, 38, 43].

Индукторы эндогенного ИФН могут обладать противовирусным действием. Так, умифеновир имеет свойство связываться с рецепторами вируса гриппа — гемаглютинином, что блокирует адсорбцию вируса к эпителиальным клеткам верхних дыхательных путей [111, 121]. Кагоцел способен связывать пуриновые и пиrimидиновые основания нуклеиновых кислот вируса, снижая его репликативную активность. Согласно данным производителя, этот препарат обладает этиотропным противовирусным эффектом в отношении широкого спектра вирусов, иммуномодулирующим действием. Участвует в стимуляции и в восстановлении собственных «поздних» ИФН- α и ИФН- β . В НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН установили избирательное цитопатическое действие в отношении широкого спектра вирусов герпеса 1–3 типов [43].

ИФН является первой линией защиты от инфекционного агента, поэтому течение и исход инфекционного заболевания во многом зависит от того насколько быстро запускается каскад цитокинового ряда (в том числе ИФН) в ответ на внедрение VZV в организм человека.

Существует группа препаратов цитокинов — это гликозилированный комплекс пептидных молекул медиаторов, которые обладают иммунорегуляторным свойством. Представители этой группы препаратов: суперлимф (один из первых препаратов цитокиновой группы, имеет комплекс цитокинов, укрепляющий регионарный иммунный ответ), беталейкин (препарат ИЛ-1 β ,), ронколейкин (лекарственная форма ИЛ-2), полученные с помощью

генной инженерии, обладают такими же свойствами, как и эндогенные провоспалительные цитокины — активируют Т- и В-клеточный иммунный ответ [22, 25, 121].

На сегодняшний день большинство научных работ указывают на то, что основным фактором уклонения герпесвирусов от распознавания иммунной системой человека является дисбаланс цитокинового статуса. Это происходит за счет изменения активности цитокинов, таких как ИФН I типа, ИФН- γ , ФНО, ИЛ-1, ИЛ-10, что ведет к нарушению процесса эффективного иммунного ответа. Детальное изучение иммунных показателей при инфекциях, вызванных VZV, может содействовать разработке новых подходов к диагностике, лечению ОЛ, прогнозированию осложнений [4, 9, 11].

Лечение и профилактика осложнений ОЛ, являются достаточно сложной задачей в практике врача. Учитывая высокий риск осложнений, необходим комплексный подход к лечению с использованием высокоэффективных противовирусных препаратов и иммунотерапии. Это позволит предотвратить длительную персистенцию VZV, снизить появление резидентных штаммов герпесвирусов, их реактивацию и интеграцию в геном человека.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Структура исследования

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследования проводились на базе ГБУЗ НО «Инфекционная клиническая больница № 2» г. Н. Новгорода (2012 – 2022). Под наблюдением находились 122 больных ОЛ. В соответствии с принципами Хельсинкской декларации, все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование являлись: возраст пациента старше 18 лет, наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании, впервые выявленный ОЛ, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания, поступление в стационар на 1–5-й день болезни. Критерий исключения: возраст младше 18 лет, отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании и отсутствие связи с ним, наличие беременности, психические, системные аутоиммунные заболевания, ВИЧ-инфекция, лечение ГКС, цитостатиками, лучевая терапия, ОЛ с глазными осложнениями, диссеминированные формы ОЛ.

Расчёт объема исследований для оценки содержания медиаторов иммунного ответа в сыворотке крови при формировании ПГН у пациентов с ОЛ был определен по формуле (1) Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 80% и уровне значимости $\alpha = 0,05$).

$$N = \frac{16}{(\delta/\sigma)^2} \quad (1)$$

Подставляя в формулу (1) значение минимальной клинической значимости разности медиаторов иммунного ответа между группами, учитывали результаты пилотного исследования с участием 12 пациентов. Было установлено, что стандартное отклонение (SD) при различиях между группами в 2 Пг/мл

соответствует 2,6 Пг/мл ($SD = 2,6$ Пг/мл). Таким образом, было рассчитано минимальное число пациентов в каждой из сравниваемых совокупностей. Оно составило 28 человек.

Клинико-лабораторные показатели изучались у 122 больных с опоясывающим лишаём, из них 60 (49%) мужчин, 62 (51%) женщины в возрасте от 35 до 85 лет (средний возраст пациента — 66,5 лет). Младшую возрастную группу (менее 60 лет) составили 35 пациентов, старшую возрастную группу (более 60 лет) — 87 больных. У 102 пациентов была зарегистрирована среднетяжелая форма ОЛ, тяжелая форма ОЛ — у 20 больных, постгерпетическая невралгия — у 28 пациентов (Таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика больных ОЛ (пол, степень тяжести, сопутствующие заболевания)

Оцениваемые показатели		Количество больных	
		абс	%
Пол	женский	62	51
	мужской	60	49
Форма ОЛ	среднетяжелая	102	84
	тяжелая	20	16
Возраст	младше 60	35	29
	старше 60	87	71
Сопутствующие заболевания	сахарный диабет	30	24
	онкологические заболевания	36	29
	ИБС (ишемическая болезнь сердца)	44	36
Неосложненное течение		94	77
Последующее формирование ПГН		28	23

Происходила регистрация результатов лабораторных данных и инструментальных методов обследования больных на протяжении всего срока

госпитализации. После выписки из стационара осуществлялось последующее наблюдение в течение 4 месяцев с целью диагностики ПГН. У большинства больных 82 (67%) отмечалось повышение температуры и синдром интоксикации. Почти у половины обследуемых 56 (45%) определялся лейкоцитоз в общем анализе крови. У большинства пациентов 90 (73%) образование корочек наблюдалось на 6-7 день лечения.

Тяжесть заболевания устанавливалась у пациентов согласно клиническим рекомендациям и характеризовалась синдромом интоксикации, обширностью поражения кожных покровов. Тяжелая форма течения устанавливалась при подъёме температуры до 39,6° С и выше в течение 7-10 дней, положительных менингеальных знаках, обильных высыпаниях с поражением трех и более дерматомов. Среднетяжелая форма определялась у пациентов с температурой до 38,6–39,5°С в течение 3-5 суток, умеренной интоксикацией с поражением двух дерматомов, увеличением регионарных лимфатических узлов (<2 см). Пациенты с легкой формой ОЛ чаще оставались на амбулаторном лечении, поэтому они не были включены в группу наблюдения.

Было установлено два варианта течения ОЛ: неосложненное течение и группа пациентов с последующим формированием ПГН. Неосложненное течение болезни наблюдалось - у 94 пациентов, группа с последующим формированием ПГН — у 28 пациентов. Неосложненное течение характеризовалось нормализацией клинико-лабораторных показателей и элиминацией вируса к 4-й неделе болезни.

Группа пациентов с последующим формированием ПГН определялась формированием болевого синдрома, который по локализации соответствовал пораженному ранее вирусом дерматому или нескольким дерматомам и сохранялся через 4 месяца после перенесенной инфекции.

Всем пациентам, включенным в исследование, была назначена терапия согласно стандарту оказания медицинской помощи больным с опоясывающим герпесом (2007г.) и клиническим рекомендациям по ОЛ от 2014г. (исследование проводилось в 2012 – 2022 гг.).

Пациентам назначался противовирусный препарат ацикловир, который блокирует синтез вирусной ДНК, встраивается в цепочку ДНК вируса и подавляет ее синтез посредством конкурентного ингибиования вирусной ДНК-полимеразы. Этиотропная терапия проводилась с 1-5 дня болезни. Был использован ацикловир в дозировке 800 мг 5 раз в сутки. Курс лечения составил 7 дней. Местная терапия: спиртовые 1–2% растворы анилиновых красителей (бронзовый зеленый, фукорцин) 4 раза в сутки до появления «корочек».

При необходимости купирования болевого синдрома назначались нестероидные противовоспалительные препараты (кетопрофен). При выраженном болевом синдроме врачебной комиссией (совместно с врачом-неврологом) решался вопрос о назначении препаратов с центральным анальгетическим действием (трициклические атидепрессанты: амитриптилин, антиконвульсанты: габапентин и прегабалин). Болевой синдром был временно купирован этими препаратами и быстро возобновлялся при отсутствии повторного приема.

.2.2 Методы исследования

В соответствии с поставленными задачами в работе были использованы следующие методы исследования:

- определение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- α , ИФН- γ в сыворотке крови;
- оценка клинико-bioхимических показателей;
- качественное определение ДНК VZV в сыворотке крови.

Иммуноферментный твердофазный метод использовался для определения содержания медиаторов иммунного ответа ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- α , ИФН- γ в сыворотке венозной крови, в работе применялись отечественные тест-системы (производитель ФБУН ГНЦ БВ «Вектор» Новосибирск). Забор материала проводился при первичном обследовании и на 4-й неделе болезни. Референсные значения соответствовали: ИЛ-1 β — менее 60 Пг/мл, ИЛ-6 — менее 60 Пг/мл, ИФН- α — менее 50 Пг/мл, ИФН- γ — менее 100 Пг/мл. Данные тест-системы представляют собой «сэндвич» или тройной антигенный «сэндвич» — метод

твердофазного иммуноферментного анализа, в качестве индикаторного фермента использовалась пероксидаза хрена. Ее активность регистрировались с помощью фотометра для микропланшетов. Результаты ИФА регистрировалась инструментально. Оптическая плотность измерялась в зависимости от концентрации исследуемого цитокина и проводилась с помощью автоматических ридеров.

Для определения референсных интервалов медиаторов иммунного ответа показатели ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- α , ИФН- γ определялись у здоровых доноров (Таблица 2).

Таблица 2 — Показатели цитокинов у здоровых лиц

Здоровые доноры (n=60)	Медиаторы иммунного ответа, Пг/мл							
	ИЛ-1 β		ИЛ-6		ИФН- α		ИФН- γ	
	Ме	[Q1–Q3]	Ме	[Q1–Q3]	Ме	[Q1–Q3]	Ме	[Q1–Q3]
Показатели	59,2	58,4 – 65,3	53,4	50,3 – 54,5	48,4	42,2 – 49,6	58,5	54,2 – 61,5

Диагноз ОЛ устанавливался клинически, подтверждался при определении ДНК VZV с помощью качественного метода ПЦР сыворотки крови пациента. Исследование проводилось на базе федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной». Принцип метода заключался в выявлении VZV с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс VZV-FL» (производитель ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора г. Москва). Забор материала проводился при первичном обследовании и на 4-й неделе болезни. Исследование проводилось в три этапа: экстракция ДНК из образцов материала, ПЦР-амплификация участка генома VZV и гибридизационно-флуоресцентная детекция.

Контроль на каждом этапе исследования за экстракцией вируса осуществлялся с помощью внутреннего контрольного образца, который имеет другую олигонуклеотидную последовательность. Это давало возможность

получить информацию о потенциальных ошибках в ходе процесса ПЦР, которые могли привести к недостоверным результатам [24, 25, 122].

Следующим этапом исследования являлось проведение реакции ПЦР-амплификации участка генома ДНК VZV с помощью ДНК-праймеров. Регистрация продукции ПЦР-амплификации фиксировалась путем измерения сигнала флуоресценции. Нарастание интенсивности флуоресценции происходило в результате гибридизации за счет комплементарных участков меченых олигонуклеотидных зондов и амплифицируемой ДНК-мишени. Во время ПЦР-диагностики применялся метод детекции флуоресценции в режиме «реального времени» с использованием амплификатора и специальной системы регистрации.

2.3 Статистические методы

Описательная статистика представлена медианой (Me) с оценкой интерквартильного размаха (Q1–Q3), а также вычислением среднего арифметического (M) со стандартным отклонением (SD). Среднее арифметическое и стандартное отклонение рассчитывались при нормальном распределении признака, при распределении отличном от нормального - медиана и квартили (25-й quartиль; 75-й quartиль).

Для сравнения двух количественных показателей применялись критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Принадлежность к нормальному распределению определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения использовался критерий Стьюдента, в случае распределения, отличного от нормального – U-критерий Манна-Уитни.

При выборе метода для сравнения групп с номинальными данными использовался алгоритм по категориальному признаку. Критерий χ^2 Пирсона - непараметрический метод, который использовался при оценке статистической значимости двух или более показателей. При маленьких ожидаемых значениях (менее 5) использовался точный критерий Фишера с построением мозаичных диаграмм. Этот метод применялся в малых выборках при анализе связи между

количественным представлением уровня медиаторов иммунного ответа (ИЛ-6, ИФН- γ) и номинальными данными (формирование ПГН). Сила связи между признаками определялась с помощью V- коэффициента Крамера (если связь сильная, то она проявляется даже в малых выборках).

Статистический метод, который применялся в отношении номинальных данных - отношение шансов (ОШ). ОШ с оценкой их 95% доверительных интервалов (ДИ) использовалось для анализа связи между регистрацией ДНК VZV и факторами, которые представлены номинальными данными (пол и возраст пациентов, течение ОЛ, преморбидный фон, лейкоцитарная реакция клинического анализа крови, локализация ОЛ, формирование ПНГ). Также этот статистический метод применялся при оценке связи между уровнем медиаторов иммунного ответа и качественными данными (форма ОЛ, сопутствующая патология, индикация ДНК VZV, лейкоцитарная реакция клинического анализа крови, уровень гликемии), а также при анализе связи между регистрацией ПГН и номинальными данными (пол и возраст пациентов, локализация высыпаний, сопутствующая патология, лейкоцитарная реакция клинического анализа крови, уровень медиаторов иммунного ответа). Бинарная логистическая регрессия (с отбором факторов методом исключения) использовалась при построении прогностической модели развития ПГН пациентов с ОЛ. Пороговое значение логистической функции Р, чувствительность и специфичность модели было определено с помощью ROC-анализа. Для количественной оценки ROC-кривых рассчитывалась площадь под ROC-кривыми – area under curve (AUC).

Количественные данные оценивались с помощью корреляционного анализа и множественной линейной регрессии (критерий Пирсона — для параметрических параметров, Спирмена — для непараметрических). Определялась корреляционная связь между показателями медиаторов иммунного ответа и уровнем глюкозы и лейкоцитов в крови пациентов с ОЛ. Связь между признаками оценивалась по шкале Чеддока.

Полученные результаты при проверке гипотез считались статистически значимыми при уровне $p<0,05$. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 26.0 для Windows) и Microsoft Office Excel 2010.

ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОПОЯСЫВАЮЩИМ ЛИШАЁМ

В процессе научной работы обследовано 122 пациента с ОЛ. Проводился анализ частоты определения ДНК VZV в сыворотке крови методом ПЦР у больных с ОЛ и оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с опоясывающим лишаём в зависимости от пола, возраста, тяжести течения, лабораторных показателей.

3.1 Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с опоясывающим лишаём в зависимости от сопутствующих заболеваний и формы болезни

Следующим направлением работы была сравнительная оценка содержания провоспалительных медиаторов у больных с ОЛ со среднетяжёлой и тяжёлой формой (Таблица 3).

Таблица 3 — Содержание медиаторов иммунного ответа со среднетяжёлой и тяжёлой формой ОЛ и развитием ПГН (по данным первичного обследования)

Течение ОЛ	Количество пациентов	ИЛ-1β, Пг/мл	ИЛ-6, Пг/мл	ИФН-α, Пг/мл	ИФН-γ, Пг/мл
		Ме [Q1-Q3]	Ме [Q1-Q3]	Ме [Q1-Q3]	Ме [Q1-Q3]
1.Среднетя- желая форма	102	145,2 [141,9-149,6]	128,2 [125,7- 130,9]	152,2 [149,7- 155,9]	142,5 [139,6- 143,5]
2.Тяжелая форма	20	72,6 [69,7-74,3] p₁₋₂=0,008	75,4 [71,2-76,3] p₁₋₂=0,002	118,3 [116,2- 121,8] p ₁₋₂ =0,276	113,4 [110,5- 116,8] p ₁₋₂ =0,221

Продолжение таблицы 3

Течение ОЛ	Коли-чество пациентов	ИЛ-1 β , Пг/мл	ИЛ-6, Пг/мл	ИФН- α , Пг/мл	ИФН- γ , Пг/мл
		Ме [Q1-Q3]	Ме [Q1-Q3]	Ме [Q1-Q3]	Ме [Q1-Q3]
3.ПГН	28	75,6 [69,8-77,3]	62,2 [58,3-64,5]	103,8 [102,5- 107,2]	68,5 [66,9-69,6]
4.Отсутствие ПГН	94	118,4 [116,3- 122,7] $p_{3-4}=0,354$	138,2 [132,3-140,5] $p_{3-4}=0,015$	112,4 [98,6-116,5] $p_{3-4}=0,021$	151,6 [149,9- 152,3] $p_{3-4}=0,018$

Примечание — p_{1-2} - уровень достоверности содержания медиаторов иммунного ответа у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой ОЛ; p_{3-4} - уровень достоверности содержания медиаторов иммунного ответа в группе пациентов с формированием ПГН и у пациентов с неосложненным течением ОЛ.

Было установлено, что показатели ИЛ-1 β и ИЛ-6 были в 2 раза выше у больных со среднетяжелой формой болезни по сравнению с тяжелой. Это подтверждает иммуносупрессию у пациентов с тяжелой формой ОЛ, подавление фагоцитарной и Т-лимфоцитарной активности иммунных клеток.

Показано, что у пациентов с тяжелой формой ОЛ супрессия синтеза ИЛ-1 β отмечена у 65,0% пациентов, при среднетяжелой форме – у 31,4% больных по данным первичного обследования $p=0,001$ (Таблица 4). Учитывая, что ДИ не включает единицу, можно с 95% вероятностью полагать, что различия статистически значимы.

Таблица 4 — Частота повышения ИЛ-1 β у пациентов с ОЛ с тяжелой и среднетяжелой формой (по данным первичного обследования)

Форма болезни	ИЛ-1 β менее 2-х норм (n=45)		ИЛ-1 β более 2-х норм (n=77)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Тяжелая форма ОЛ (n=20)	13	65,0	7	35,0		
Среднетяжелая форма ОЛ (n=102)	32	31,4	70	68,6	0,001	4,06; 1,48–11,15

Примечание — При подсчете данных использовалась норма ИЛ-1 β 59,2 Пг/мл.

Полученные данные, позволяют предположить, что содержание ИЛ-1 β может влиять на течение ОЛ. При тяжелой форме отмечена супрессия иммунных механизмов, снижение активности Т-лимфоцитарного звена иммунной системы, подавление синтеза ИЛ-1 β .

Установлено, что у пациентов с тяжелой формой ОЛ угнетение синтеза ИЛ-6 определялось у 80,0% больных, при среднетяжелой форме – у 18,7% пациентов при первичном обследовании (Таблица 5).

Таблица 5 — Частота повышения ИЛ-6 у пациентов с ОЛ у пациентов с ОЛ с тяжелой и среднетяжелой формой (по данным первичного обследования)

Форма болезни	ИЛ-6 менее 2-х норм (n=35)		ИЛ-6 более 2-х норм (n=87)		p	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Тяжелая форма ОЛ (n=20)	16	80,0	4	20,0		17,4; 2,05 – 18,31
Среднетяжелая форма ОЛ (n=102)	19	18,7	83	81,3	0,001	

Примечание — При подсчете данных использовалась норма ИЛ-6 53,4 Пг/мл.

Учитывая, что ДИ не включает единицу, можно с 95% вероятностью полагать, что различия статистически значимы. Таким образом, в ходе проведенного анализа, удалось установить, что уровень ИЛ-6 влияет на течение опоясывающего лишая. Эти результаты также подтверждают подавление Т-эффекторных механизмов Th1-иммунного ответа, недостаточную пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, снижение синтеза ИЛ-6 у больных с тяжелой формой ОЛ, формирование неполноценного иммунного ответа [34].

Содержание провоспалительных медиаторов изучалось у больных ОЛ с неблагоприятным преморбидным фоном (Таблица 6).

Таблица 6 — Содержание медиаторов иммунного ответа у пациентов с ОЛ с различными сопутствующими заболеваниями (по данным первичного обследования)

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов	ИЛ-1 β , Пг/мл	ИЛ-6, Пг/мл	ИФН- α , Пг/мл	ИФН- γ , Пг/мл
		M \pm SD	M \pm SD	M \pm SD	M \pm SD
1.Сахарный диабет	30	114,5 \pm 10,5	115,4 \pm 10,4	118,3 \pm 10,3	110,3 \pm 9,8
2.Отсутствие сахарного диабета	40	128,7 \pm 10,3 p ₁₋₂ =0,211	128,5 \pm 10,5 p ₁₋₂ =0,114	106,4 \pm 6,5 p ₁₋₂ =0,105	116,4 \pm 10,3 p ₁₋₂ =0,203
3.ИБС	44	112,5 \pm 9,3	115,8 \pm 10,6	122,3 \pm 8,6	110,7 \pm 9,4
4.Отсутствие ИБС	40	124,8 \pm 10,4 p ₃₋₄ =0,302	142,7 \pm 10,8 p ₃₋₄ =0,218	117,4 \pm 9,5 p ₃₋₄ =0,127	118,6 \pm 8,3 p ₃₋₄ =0,205
5.Онкологические заболевания	36	105,3 \pm 8,5	106,4 \pm 9,5	108,7 \pm 8,5	72,6 \pm 5,7
6.Отсутствие онкологических заболеваний	40	112,8 \pm 9,6 p ₅₋₆ =0,226	118,4 \pm 8,2 p ₅₋₆ =0,203	116,6 \pm 9,3 p ₅₋₆ =0,302	158,2 \pm 7,5 p₅₋₆=0,012

Примечание — p₁₋₂ - уровень достоверности содержания медиаторов иммунного ответа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в анамнезе и с неотягощенным преморбидным фоном; p₃₋₄ - уровень достоверности содержания медиаторов иммунного ответа у пациентов с ИБС в анамнезе и с неотягощенным преморбидным фоном; p₅₋₆ - уровень достоверности содержания медиаторов иммунного ответа у пациентов с онкологической патологией в анамнезе и с неотягощенным преморбидным фоном.

В результате исследования было показано, что содержание ИФН- γ в 2 раза ниже у больных с сопутствующим онкологическим заболеванием по сравнению с пациентами, у которых отсутствовала эта патология. Это также характеризует формирование неполноценного иммунного ответа и нарушение иммунных механизмов, подавление синтеза ИФН- γ , который является важнейшим регулятором адаптивного иммунного ответа [31, 32, 34].

Было установлено, что у больных с ОЛ и раком молочной железы в анамнезе, перенесших мастэктомию, в 69,5% случаев наблюдалось снижение синтеза ИФН- γ , у пациентов с отсутствием онкологических заболеваний – 30,5% (Таблица 7).

Таблица 7 — Частота и кратность повышения ИФН- γ у пациентов с сопутствующей патологией при первичном обследовании

Показатели иммунного ответа	Онкологические заболевания в анамнезе (n=36)		Отсутствие онкологических заболеваний (n=40)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ИФН- γ менее 2 норм (n=38)	25	69,5	13	32,5		
ИФН- γ более 2 норм (n=38)	11	30,5	27	67,5	0,001	4,7; 1,79 – 12,45

Примечание — При подсчете данных использовалась норма ИФН- γ 58,5 Пг/мл.

Супрессия синтеза ИФН- γ в 2 раза чаще встречается у пациентов с онкологическими заболеваниями, по сравнению с больными с отсутствием онкопатологии в анамнезе. Поскольку ДИ не включает единицу, можно с 95% вероятностью полагать, что отсутствие онкозаболеваний в анамнезе статистически значимо увеличивает шанс (в 4,7 раза) повышения ИФН- γ более 2-х норм в данной группе больных.

Это подтверждает развитие механизмов иммуносупрессии у онкологических больных, подавление Т-лимфоцитарного ответа, дерегуляции синтеза ИФН- γ .

Клинический пример №1

Больная А., 65 лет. Поступает в стационар на 3 день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 37,8°C, болезненные ощущения в области грудной клетки опоясывающего характера, высыпания в области грудной клетки. В анамнезе мастэктомия два года назад по поводу злокачественной опухоли молочной железы, химиотерапия не применялась.

Осмотр: кожные покровы нормальной окраски. В области груди и спины слева — везикулярная сыпь с прозрачным содержимым, гиперемия, отек в области дерматома Th₄- Th₅. Тоны сердца ритмичны, ЧСС 65 ударов/мин, АД на правой плечевой артерии 140/80 мм рт. ст. Дыхание в легких везикулярное, живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются.

Биохимический анализ крови: мочевина — 5,3 ммоль/л; глюкоза — 4,5 ммоль/л. Положительные результаты определения ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови на первой неделе болезни и отрицательные результаты индикации на 4-й неделе.

Диагноз: Herpes zoster с поражением кожи грудной клетки, среднетяжелая везикулярная форма без осложнений (B02.9).

Содержание медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании: ИФН- α 105 Пг/мл, ИФН- γ 71 Пг/мл, ИЛ-1 β 108 Пг/мл, ИЛ-6 104 Пг/мл. Назначена терапия: ацикловир 800 мг 5 раз в день в течение 7 дней. Местно: бриллиантовый зеленый. На фоне лечения отмечено исчезновение везикул, формирование корочек, нормализация общего состояния.

У больной А. отмечено угнетение синтеза ИФН- γ (менее 2-х норм), что характеризует супрессию иммунных механизмов, подавление Т-эффекторов и синтеза провоспалительных медиаторов. Это, вероятно, связано с онкозаболеванием в анамнезе.

Клинический пример №2

Больная В., 70 лет. Поступила в стационар на 4-й день болезни с жалобами на боли в области груди и спины справа, высыпания папулезного и везикулярного характера. Повышение температуры тела до 37,8°C. В анамнезе жировой гепатоз, ИБС, стенокардия напряжения II ФК гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД не достигнут, риск 3.

Осмотр: кожные покровы нормальной окраски. В области груди и спины справа элементы папулезной и везикулярной сыпи в области дерматома Th₃– Th₄. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 65 ударов/мин, АД на правой плечевой артерии 160/90 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 2 см. ниже края реберной дуги по среднеключичной линии. Селезенка перкуторно 9–11 межреберье.

Биохимический анализ крови: мочевина 6,4 ммоль/л; креатинин 90 ммоль/л; глюкоза 5,6 ммоль/л. Аланинаминотрансфераза - 25 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза - 35 ЕД/л; общий билирубин 19,5 мкмоль/л (связанная

фракция — 10,2 мколь/л); маркеры вирусных гепатитов В и С не определяются. На первой и четвертой неделе болезни ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови не определялась. Содержание медиаторов иммунного ответа: ИФН- α 102 Пг/мл, ИФН- γ 156 Пг/мл, ИЛ-1 β 110 Пг/мл, ИЛ-6 107 Пг/мл. УЗИ органов брюшной полости: эхопризнаки жирового гепатоза.

Диагноз: Herpes zoster с поражением кожи груди и спины, среднетяжелая пустулезная форма без осложнений (B02.9).

Сопутствующие заболевания: ИБС: Стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД не достигнут. Риск 3 (высокий).

Назначена терапия: ацикловир 800 мг 5 раз в день в течение 7 дней. Местно — бриллиантовый зеленый. На фоне лечения отмечена нормализация температуры на 6-й день болезни, исчезновение везикул и формирование корочек (16–17 день болезни), уменьшение болевого синдрома в области высыпаний к 20–21 дню болезни.

У больной В. определяется активация образования ИФН- γ (более 2-х норм), что в 2 раза выше по сравнению пациенткой А. и характеризует формирование адекватного иммунного ответа, и увеличение уровня Th1-эффекторных медиаторов, активизацию Т-клеточных механизмов и функциональной активности иммунных клеток [18].

3.2 Анализ частоты выявления ПЦР ДНК VZV у больных ОЛ

Было установлено, что методом ПЦР ДНК VZV в плазме крови определялась у 49,1% пациентов. У мужчин ПЦР ДНК VZV в плазме крови определялась у 55,0%, а у женщин ПЦР ДНК VZV — у 43,5%. Статистические различия не значимы $p=0,87$ (Таблица 8).

Таблица 8 — Частота определения ДНК VZV у мужчин и женщин с ОЛ по данным первичного обследования

Пол	ПЦР ДНК VZV отрицательная (n=62)		ПЦР ДНК VZV положительная (n=60)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Женщины (n=62)	35	56,5	27	43,5	0,87	0,94; 0,46 – 1,92
Мужчины (n=60)	27	45,0	33	55,0		

У больных с тяжелой формой опоясывающего лишая ПЦР ДНК VZV определялась у 40,0% больных, при среднетяжелой форме — 50,9%. Различия между группами статистически не значимы $p=0,60$ (Таблица 9).

Таблица 9 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у пациентов тяжелой и среднетяжелой формой ОЛ по данным первичного обследования

Форма ОЛ	ПЦР ДНК VZV отрицательная (n=62)		ПЦР ДНК VZV положительная (n=60)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Тяжелая форма (n=20)	12	60,0	8	40,0	0,60	1,09; 0,73 – 4,39
Среднетяжелая форма (n=102)	50	49,1	52	50,9		

Частота определения ПЦР ДНК VZV у пациентов со среднетяжелой формой ОЛ в 1,09 раз выше, чем у пациентов с тяжелой формой болезни.

Было показано, что в группе пациентов более 60 лет результаты определения ПЦР ДНК вируса были положительны у 54,0%, в группе больных менее 60 лет — у 37,2%. Различия были статистически не значимы $p=0,09$ (Таблица 10).

Таблица 10 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у пациентов разного возраста с ОЛ при первичном обследовании

Возраст	ПЦР ДНК VZV отрицательная (n=62)		ПЦР ДНК VZV положительная (n=60)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс.	%	абс	%		
Возраст более 60 лет (n=87)	40	45,9	47	54,0	0,09	1, 98 0,88 – 4,44
Возраст менее 60 лет (n=35)	22	62,8	13	37,2		

В ходе исследования ПЦР ДНК VZV определялась у больных ОЛ с отягощенным преморбидным фоном и без сопутствующих заболеваний (50,0% и 41,6% соответственно). Различия между группами незначимы $p>0,05$ (Таблица 11).

Таблица 11 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном ОЛ по данным первичного обследования

Преморбидный фон	ПЦР ДНК VZV отрицательная (n=62)		ПЦР ДНК VZV положительная (n=60)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Наличие сопутствующих заболеваний (n=110)	55	50,0	55	50,0		
Отсутствие сопутствующих заболеваний (n=12)	7	58,4	5	41,6	0,05	0,71; 0,21–2,35

ДИ включает единицу, поэтому различия между группами статистически незначимы. У больных с лейкоцитозом ПЦР ДНК VZV выявлялась у 28,9% больных, при нормоцитозе — у 58,3%. Статистические различия незначимы (Таблица 12).

Таблица 12 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у пациентов с лейкоцитарной реакцией при ОЛ при первичном обследовании

Лейкоцитарная реакция	ПЦР ДНК VZV отрицательная (n=62)		ПЦР ДНК VZV положительная (n=60)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Нормоцитоз (n=84)	35	41,7	49	58,3	0,42	1,34; 0,65 – 2,75
Наличие лейкоцитоза (n=38)	27	71,1	11	28,9		

Проведена оценка частоты определения ПЦР ДНК VZV у пациентов с локализацией высыпаний в области головы и с другой локализацией. Было отмечено, что в группе больных с локализацией герпетических высыпаний на голове ПЦР ДНК VZV определялась у 57,4%, при другой локализации — у 42,6% пациентов. Различия между группами не значимы $p=0,32$ (Таблица 13).

Таблица 13 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у пациентов с разной локализацией ОЛ по данным первичного обследования

Локализация ОЛ	ПЦР ДНК VZV отрицательная (n=62)		ПЦР ДНК VZV положительная (n=60)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Локализация в области головы (n=54)	23	42,5	31	57,4	0,32	1,81; 0,88 – 3,73
Локализация в области груди (n=68)	39	62,9	29	42,6		

ДИ включает единицу, различия между группами статистически не значимы. Необходимо учитывать разные гистологические особенности соматических, краиальных нейронов и нейротропность VZV. В структуре n. facialis, n. trigeminus доля миелинизированных нервных волокон больше, чем в составе соматических нейронов [27]. При повреждении ветвей тройничного нерва

наблюдается стойкое повышение возбудимости болевых рецепторов. Важно отметить связь клинических симптомов и активной репликации VZV.

3.3 Сопоставление показателей медиаторов иммунного ответа с результатами ПЦР ДНК VZV, общеклиническими лабораторными исследованиями у пациентов с ОЛ

Медиаторы иммунного ответа изучались у больных с ОЛ с разными результатами определения ДНК VZV в сыворотке крови методом ПЦР (Рисунок 1).

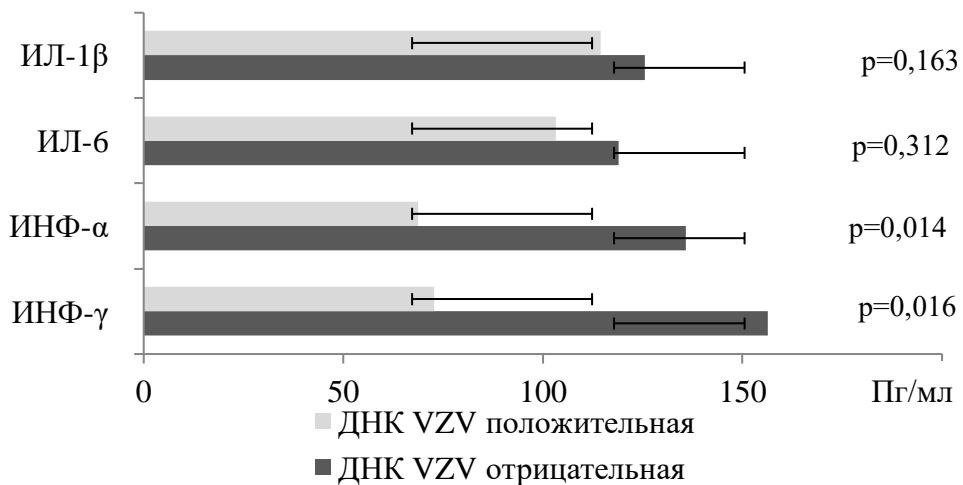


Рисунок 1 — Содержание медиаторов иммунного ответа у больных ОЛ с разными результатами определения ДНК VZV

Было показано, что у пациентов с положительными результатами ПЦР ДНК VZV угнетение синтеза ИФН- α отмечено у 86,7%, при отрицательных результатах ПЦР ДНК VZV – у 19,4% больных $p=0,001$ (Таблица 14).

Таблица 14 — Частота и кратность повышения ИФН- α у пациентов с ОЛ с разными результатами определения ПЦР ДНК VZV при первичном обследовании

Показатели иммунного ответа	ПЦР ДНК VZV отрицательна (n=62)		ПЦР ДНК VZV положительна (n=60)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ИФН- α более 2 норм (n=58)	50	80,6	8	13,3	0,001	27,0; 10,21 – 71,87
ИФН- α менее 2 норм (n=64)	12	19,4	52	86,7		

Примечание — При подсчете данных использовалась норма ИФН- α 48,4 Пг/мл.

Таким образом, у пациентов с положительными результатами ПЦР ДНК VZV содержание ИФН- α менее 2-х норм встречается в 27 раз чаще, чем у пациентов с отрицательными результатами ПЦР ДНК VZV, различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$). Поскольку ДИ не включает единицу, можно с 95% вероятностью полагать, что уровень ИФН- α менее 2-х норм статистически значимо увеличивает шанс положительной индикации ДНК VZV.

В результате исследования было установлено, что уровень ИФН- α может влиять на репликативную активность VZV. Поэтому подавление синтеза ИФН- α является неблагоприятным фактором, который способствует супрессии Т-клеточных механизмов и сохранению активной персистенции VZV. Как известно, герпесвирусы также способны вызывать иммуносупрессию через систему регуляторных цитокинов и ингибировать синтез интерферонов.

Было установлено, что у больных с положительными результатами ПЦР ДНК VZV супрессия синтеза ИФН- γ - отмечена у 76,7%, при отрицательных результатах ПЦР ДНК VZV – у 30,7% пациентов при первичном обследовании $p=0,001$ (Таблица 15).

Таблица 15 — Частота и кратность повышения ИФН- γ у пациентов с ОЛ с разными результатами определения ПЦР ДНК VZV при первичном обследовании

Показатели иммунного ответа	ПЦР ДНК VZV отрицательна (n=62)		ПЦР ДНК VZV положительна (n=60)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ИФН- γ более 2 норм (n=57)	43	69,3	14	23,3	0,001	7,43; 3,32 – 16,65
ИФН- γ менее 2 норм (n=65)	19	30,7	46	76,7		

Примечание — При подсчете данных использовалась норма ИФН- γ 58,5 Пг/мл.

У пациентов с положительной ПЦР ДНК VZV супрессия синтеза ИФН- γ регистрировалось в 7,43 раза чаще, чем у пациентов с отрицательными результатами ПЦР ДНК VZV, различия между группами статистически значимы ($p<0,001$). ДИ не включает единицу, поэтому можно с 95% вероятностью полагать, что уровень ИФН- γ менее 2-х норм статистически значимо увеличивает шанс выявления ПЦР ДНК VZV.

Анализ проведенных данных, подтверждает, угнетение синтеза ИФН- γ способствует подавлению Т-клеточных механизмов, ингибиции протеинкиназы и олигоаденилатсинтетазы иммунных клеток, что способствует сохранению активной репликации VZV и проникновению вируса в клетки-мишени [101].

Было установлено, что содержание ИФН- α и ИФН- γ в 2 раза выше у больных, у которых в крови отсутствовала ДНК VZV при исследовании методом ПЦР по сравнению с пациентами, у которых определялась ДНК вируса (135,8 [132,6–137,7] Пг/мл и 68,7 [66,4–70,2] Пг/мл соответственно $p=0,014$; 156,4 [153,9–158,0] Пг/мл и 72,7 [70,6–75,2] Пг/мл соответственно $p=0,016$). Не выявлено значимых различий между содержанием ИЛ-1 β и ИЛ-6 у пациентов с разными результатами ПЦР ДНК VZV в острую фазу болезни [23].

Содержание провоспалительных медиаторов изучалось у больных ОЛ с разными показателями лейкоцитов крови (Рисунок 2).

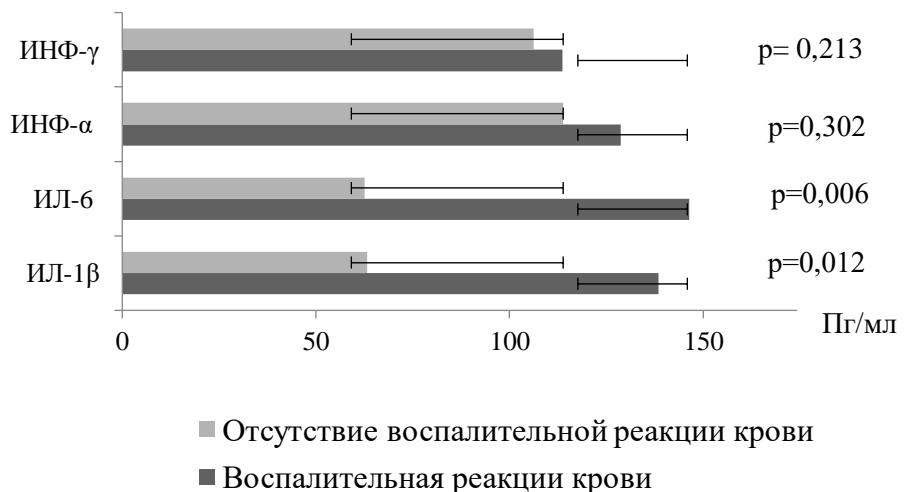


Рисунок 2 — Уровень показателей медиаторов иммунного ответа у пациентов с ОЛ с различными показателями уровня лейкоцитов

Было показано, что содержание ИЛ-1 β и ИЛ-6 было в 1,5–2 раза выше у больных с лейкоцитозом по сравнению с пациентами, у которых определялся нормоцитоз (138,4 [135,3–140,0] Пг/мл и 63,3 [59,3–65,8] Пг/мл соответственно p=0,012; 146,4 [143,1–149,0] Пг/мл и 62,6 [58,6–65,2] Пг/мл соответственно p=0,006). Это подтверждает взаимосвязь фагоцитарного звена иммунного ответа и системы Т-лимфоцитов, что определяет синтез провоспалительных медиаторов [23].

Была выполнена оценка множественной линейной регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением (2)

$$Y_{LE} = 3,85 + 0,017 * X_{ИЛ-1\beta} + 0,022 * X_{ИЛ-6} \quad (2),$$

где Y_{LE} — уровень лейкоцитов в клиническом анализе крови, $*10^9/\text{л}$;

$X_{ИЛ-1\beta}$ — уровень медиатора иммунного ответа ИЛ-1 β в сыворотке венозной крови пациента, Пг/мл;

$X_{ИЛ-6}$ — уровень медиатора иммунного ответа ИЛ-6 в сыворотке венозной крови пациента, Пг/мл.

При увеличении уровня ИЛ-1 β на 1 Пг/мл следует ожидать увеличение лейкоцитов в клиническом анализе крови на 0,017*10⁹/л. Увеличение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 на 1 Пг/мл ведет к приросту лейкоцитов на 0,022*10⁹/л.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,75$, что соответствует высокой интенсивности связи по шкале Чеддока. Уровень значимости составил $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации, модель (1) учитывает 56,8% факторов, определяющих изменения лейкоцитоза в клиническом анализе крови у пациентов с ОЛ.

Это подтверждает взаимосвязь и сопряженность функции Т-h1 — лимфоцитов и лейкоцитарной реакции крови, так как лейкоциты, макрофаги, гранулоциты являются начальным неспецифическим этапом формирования иммунного ответа и выполняют функцию антигенпрезентирующих клеток [101].

Корреляционный анализ взаимосвязи уровня лейкоцитов в общем анализе крови (ОАК) и показателей медиаторов иммунного ответа ИФН- γ и ИФН- α у пациентов с ОЛ, выполненный по методу Спирмена, не позволил выявить статистически значимую связь между параметрами ($p=0,31$; $p=0,69$ соответственно).

Удалось установить, что у больных ОЛ с лейкоцитозом активация синтеза ИЛ-1 β определялась у 86,8%, у пациентов с нормоцитозом — у 41,4% ($p=0,004$). У больных ОЛ с лейкоцитозом активация образования ИЛ-6 более определялась у 80,9%, у пациентов с отсутствием лейкоцитоза — у 44,7% ($p=0,003$). Лейкоциты и другие клетки макрофагально-фагоцитарной системы способствуют активации Т-эффекторных механизмов иммунного ответа и синтезу ИЛ-1 β и ИЛ-6 (Таблица 16, 17).

Таблица 16 — Частота и кратность повышения ИЛ-1 β у пациентов с ОЛ с разными показателями уровня лейкоцитов (по данным первичного обследования)

Показатели ИЛ-1 β	Отсутствие лейкоцитоза (n=31)		Лейкоцитоз (n=91)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Менее 2 норм ИЛ-1 β (n=30)	18	58,6	12	13,2	0,004	9,12; 3,57 – 23,26
Более 2 норм ИЛ-1 β (n=92)	13	41,4	79	86,8		

Примечание — При подсчете данных использовалась норма ИЛ-1 β 59,2 Пг/мл.

Таким образом, при лейкоцитозе в ОАК пациента шанс повышения содержания ИЛ-1 β в 9,12 раза выше (различия между группами статистически значимы, $p < 0,005$). Поскольку рассчитанный ДИ не включает единицу, можно с 95% вероятностью полагать, что лейкоцитоз повышает риск увеличения показателя провоспалительного медиатора ИЛ-1 β . Это подтверждает общеизвестный факт, что провоспалительный медиатор ИЛ-1 β является основным маркером воспалительного процесса, синтезируется фагоцитами и потенцирует Т-лимфоцитарный ответ [40].

Таблица 17 — Частота и кратность повышения ИЛ-6 у пациентов с ОЛ с разными показателями уровня лейкоцитов при первичном обследовании

Показатели ИЛ-6	Отсутствие лейкоцитоза (n=38)		Лейкоцитоз (n=84)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Менее 2 норм ИЛ-6 (n=37)	21	22,3	16	19,1	0,003	5,25; 2,27 – 12,16
Более 2 норм ИЛ-6 (n=85)	17	44,7	68	80,9		

Примечание — При подсчете данных использовалась норма ИЛ-6 53,4Пг/мл.

Поскольку рассчитанный ДИ выше единицы, можно с 95% вероятностью полагать, что при наличии лейкоцитоза у исследуемого вероятность повышения содержания ИЛ-6 более 2-х норм выше в 5,25 раз (различия между группами статистически значимы, $p < 0,005$).

Показатели медиаторов иммунного ответа оценивались у больных с ОЛ с разными показателями глюкозы крови. Отмечено подавление синтеза медиаторов иммунного ответа у больных с гипергликемией.

При сопоставлении значений глюкозы и содержания ИФН- γ , ИЛ-6 статистически значимой корреляционной связи выявлено не было ($p=0,562$ и $p=0,354$ соответственно). Это связано с дерегуляцией и дисбалансом синтеза цитокинов.

Корреляционный анализ взаимосвязи уровня глюкозы и содержания ИЛ-1 β в крови пациентов с ОЛ, выполненный по методу Спирмена, не позволил выявить статистически значимую связь между параметрами ($p=0,09$).

В результате анализа значений глюкозы и уровня ИФН- α была установлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы по шкале Чеддока ($p= - 0,404$; $p=0,013$). Увеличение уровня глюкозы сопровождалось снижением содержания ИФН- α в крови пациентов с ОЛ.

Это подтверждает супрессию иммунных показателей на фоне декомпенсированного сахарного диабета и способствует пролонгации инфекции и развитию осложнений.

Клинический пример №3

Больной Б., 56 лет. Поступил в инфекционный стационар на 3-й день болезни с температурой тела до $38,1^{\circ}\text{C}$ с жалобами на опоясывающие боли и высыпания в области поясницы.

Осмотр: состояние средней степени тяжести. Кожа физиологичной окраски. Сердечные тоны ясные, ритмичные, ЧСС 70 ударов/мин, АД при измерении на левой плечевой артерии 120/75 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, при пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень определяется по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Status localis: в поясничной области справа L₁–L₂ — сгруппированная везикулярная сыпь с прозрачным содержимым, гиперемия, отек кожи.

Биохимический анализ крови: мочевина 6,0 ммоль/л; глюкоза 5,3 ммоль/л. Отрицательные результаты определения ПЦР ДНК VZV на первой и четвертой неделе наблюдения.

Диагноз: Herpes zoster с поражением кожи поясничной области, среднетяжелая везикулярная форма, без осложнений (B02.9).

Содержание медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании: ИФН- α 154 Пг/мл, ИФН- γ 160 Пг/мл, ИЛ-1 β 117 Пг/мл, ИЛ-6 108 Пг/мл.

Получал лечение: ацикловир 800 мг 5 раз в день в течение 7 дней. Местно — бриллиантовый зеленый. На фоне лечения отмечено нормализация температуры на 4-й день болезни, исчезновение везикул и формирование корочек (14–17 день болезни), уменьшение болевого синдрома в области высыпания к 19–20 дню болезни.

У пациента Б. с отрицательными результатами ПЦР ДНК VZV содержание ИФН- α и ИФН- γ в 1,5-2 раза превышают референсные значения, что характеризует активацию Т-клеточных механизмов и способствует элиминации вируса. Таким образом, увеличение синтеза ИФН- α и ИФН- γ активизирует протеинкиназу и олигоаденилатсинтетазу иммунных клеток, что способствует подавлению активной репликации VZV и формированию периода реконвалесценции [35, 18].

Клинический пример №4

Больной Л., 52 года. Поступил в стационар на 4-й день болезни с жалобами на слабость, боли и высыпания в ягодичной области.

Осмотр: температура тела 38,0°C, состояние удовлетворительное. Кожа физиологичной окраски. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 69 ударов/мин, АД на правой плечевой артерии 130/80 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка перкуторно — с 9 межреберья. Status localis: на правой ягодичной области по ходу 1–2 ветвей поясничного сплетения L₁–L₂ — мелкие везикулы с опалесцирующим содержимым, гиперемия, отек кожи.

Биохимический анализ крови: мочевина 4,3 ммоль/л; глюкоза 6,5 ммоль/л. Положительные результаты ПЦР ДНК VZV на первой неделе и на четвертой неделе наблюдения. Содержание медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании: ИФН- α 69 Пг/мл, ИФН- γ 76 Пг/мл, ИЛ-1 β 131 Пг/мл, ИЛ-6 121 Пг/мл.

Диагноз: Herpes zoster с поражением кожи ягодичной области, среднетяжелая пустулезная форма, без осложнений (B02.9).

Получал лечение: ацикловир 800 мг 5 раз в день в течение 7 дней. Местно — бриллиантовый зеленый. На фоне лечения отмечено нормализация температуры на 5-й день болезни, исчезновение везикул и формирование корочек (17–18 день болезни), уменьшение болевого синдрома в области высыпания к 19–20 дню болезни.

У пациента Л. с положительными результатами ПЦР ДНК VZV показатели ИФН- α и ИФН- γ в 2 раза ниже референсных значений, что характеризует формирование слабого неадекватного иммунного ответа и способствует сохранению активной репликации вируса. Недостаточная пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов, ЦТЛ, естественных киллеров способствует сохранению зараженных клеток-мишеней.

Таким образом, у пациентов с тяжелой формой ОЛ отмечено угнетение синтеза ИЛ-1 β у 65,0% и ИЛ-6 - у 80,0% больных. У больных ОЛ с сопутствующими онкологическими заболеваниями определялась супрессия синтеза ИФН- γ у 69,5% пациентов. Это подтверждает иммуносупрессию у пациентов с тяжелой формой ОЛ, подавление фагоцитарной и Т-лимфоцитарной активности иммунных клеток. Выявлена прямая корреляция высокой интенсивности содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6 и лейкоцитарной реакции крови пациентов с ОЛ. Это характеризует сопряженность функции Th1 –лимфоцитов и лейкоцитарной реакции крови, так как лейкоциты, макрофаги, гранулоциты являются начальным неспецифическим этапом формирования иммунного ответа и выполняют функцию антигенпрезентирующих клеток. Определялась обратная корреляция средней интенсивности между уровнем ИФН- α и показателями

глюкозы крови. У больных с положительными результатами ПЦР ДНК VZV в крови отмечена супрессия синтеза ИФН- α у 86,7%, ИФН- γ - у 76,7%. Угнетение интерфероногенеза, супрессия Th1-лимфоцитов способствуют сохранению активной репликации VZV, пролонгации инфекции.

ГЛАВА 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОПОЯСЫВАЮЩИМ ЛИШАЁМ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПГН

Ключевым этапом исследования стало изучение показателей иммунного ответа у больных ОЛ с неосложненным течением и у пациентов с последующим формированием ПГН.

В ходе работы была произведена оценка общеклинических показателей, клинико-лабораторных данных, медиаторов иммунного ответа, результатов определения ДНК VZV методом ПЦР при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения у больных с осложненными и неосложненными формами опоясывающего лишая в зависимости от различных характеристик [34].

4.1 Изучение частоты регистрации ПГН в зависимости от пола, возраста, сопутствующих заболеваний, локализации высыпаний, сроков начала противовирусной терапии в остром периоде ОЛ

У женщин ПГН регистрировалась у 27,4% больных, у мужчин — 18,3%. Различия статистически не значимы (Таблица 18).

Таблица 18 — Частота регистрации ПГН в зависимости от пола у пациентов с ОЛ

Пол	ПГН (n=28)		Отсутствие ПГН (n=94)		р	ОШ; 95% ДИ
	Абс.	%	Абс.	%		
Женщины (n=62)	17	27,4	45	72,6		1,68; 0,72 – 3,97
Мужчины (n=60)	11	18,3	49	81,7	0,48	

Анализ данных показал, что пол пациента не влияет на развитие ПГН. Однако, возможно, протективное действие этого фактора. Учитывая гендерные особенности иммунного ответа, можно предположить его влияние на

активность репликации VZV и ее продолжительность, что также определяет развитие осложнений.

Изучалась частота возникновения ПГН у пациентов в разных возрастных группах. Было показано, что у больных старше 60 лет ПГН диагностирована у 22,9%, у пациентов моложе 60 лет — у 22,8%. Статистическая значимость различий не определяется $p = 0,47$ (Таблица 19).

Таблица 19 — Частота регистрации ПГН в зависимости от возраста у пациентов с ОЛ

Возраст	ПГН (n=28)		Отсутствие ПГН (n=94)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Менее 60 лет (n=35)	8	22,8	27	77,2	0,47	1,0; 0,39 – 2,56
Более 60 лет (n=87)	20	22,9	67	77,1		

Поскольку рассчитанный ДИ включает единицу, между группами не выявлено статистически значимых различий. Отсутствие статистических различий не может исключить значимость этого фактора. многими исследователями было доказано, что возраст может оказывать влияние на формирование ПГН. Для пожилых пациентов характерна инволюция органов иммунной системы, апоптоз иммунных клеток [88]. Возможно подавление Т-клеточного ответа и супрессия синтеза медиаторов воспаления, сохранение активной репликации вируса. Это также повышает риск развития осложнений.

Другим направлением исследования было изучение частоты регистрации ПГН в зависимости от локализации высыпаний.

Согласно полученным результатам ПГН регистрировалась у пациентов с локализацией ОЛ на голове (n. facialis, n. trigeminus) у 37,0%, при другой локализации — у 11,7% $p < 0,001$ (Таблица 20).

Таблица 20 — Частота регистрации ПГН в зависимости от локализации высыпаний у пациентов с ОЛ

Локализация высыпаний	ПГН (n=28)		Отсутствие ПГН (n=94)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Высыпания на туловище (n=68)	8	11,7	60	88,3	0,001	4,28; 1,70 – 10,75
Высыпания на голове (n=54)	20	37,0	34	63,0		

При высыпании ОЛ на голове риск развития ПГН в 4,28 раз выше (различия между группами статистически значимы, $p<0,001$). Поскольку рассчитанный ДИ не включает единицу, можно с 95% вероятностью полагать, что локализация высыпаний в области головы повышает риск развития ПГН.

Вероятность формирования ПГН у пациентов с ОЛ при поражении н. *facialis*, н.*trigeminus* выше, чем у пациентов с другой локализацией ОЛ. Это объясняется особенностями строения черепно-мозговых нервов, развитостью сосудистой сети и множественными коллатералями нервных волокон в челюстно-лицевой области. Доля миелинизированных нервных волокон в области головы больше, чем в составе соматических нервных окончаний. Поэтому возможна более быстрая передача импульсов в ЦНС. При повреждении черепно-мозговых нейронов наблюдается стойкое повышение возбудимости болевых рецепторов.

У пациентов с отсутствием лейкоцитоза ПГН регистрировалась у 19,0%, при отсутствии лейкоцитоза – у 31,5%. Различия статистически не значимы $p=0,13$ (Таблица 21).

Таблица 21 — Частота регистрации ПГН в зависимости от лейкоцитарной реакции крови у пациентов с ОЛ

Лейкоцитарная реакция	ПГН (n=28)		Отсутствие ПГН (n=94)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Отсутствие лейкоцитоза в крови (n=84)	16	31,5	68	68,5	0,13	0,51; 0,21-1,22
Лейкоцитоз (n=38)	12	19,0	26	81,0		

Клинический пример №5

Больная С., 73 года. Поступила в инфекционный стационар на 4-й день болезни с жалобами на недомогание, температуру тела до 38,1°C боли, онемение, жжение и высыпания в поясничной области.

Осмотр: состояние средней тяжести. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 72 удара/мин, АД на правой плечевой артерии 130/72 мм рт. ст. Дыхание в легких везикулярное, живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка перкуторно — с IX межреберья. Status localis: на кожных покровах поясничной области по ходу дерматомов Th₁₀-Th₁₁ — мелкие везикулы с прозрачным содержимым, гиперемия, отек.

Биохимический анализ крови: мочевина 7,0 ммоль/л; глюкоза 7,3 ммоль/л. Определение ПЦР ДНК VZV при первичном обследовании и на 4-й неделе болезни отрицательное. Содержание медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании: ИФН-α 146,2 Пг/мл, ИФН-γ 128,1 Пг/мл, ИЛ-1β 118,2 Пг/мл, ИЛ-6 132,6 Пг/мл.

Диагноз: Herpes zoster поясничной области, среднетяжелая везикулярная форма, без осложнений (B02.9).

Сопутствующие заболевания: ИБС: Стенокардия напряжения III ФК. Гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД достигнут. Риск 3 (высокий). Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина ≤ 7,5%.

Получала лечение: ацикловир 800 мг перорально 5 раза в сутки в течение 7 дней. Местно — 1% спиртовой раствор фукорцина. На фоне лечения отмечена нормализация температуры на 6-й день болезни, исчезновение везикул и формирование корочек (18–20 день болезни), уменьшение болевого синдрома в области высыпания к 22–23 дню болезни.

У пациента с высыпаниями на туловище в области дерматомов Th₁₀–Th₁₁ зафиксировано значительное увеличение синтеза ИФН- α и ИФН- γ . Это свидетельствует об активизации Т-клеточного звена иммунного ответа и развитии эффективного иммунного ответа, что способствует подавлению активной репликации вируса.

Клинический пример №6

Больной И., 48 лет. Был госпитализирован в стационар на 5-й день болезни с жалобами на слабость, температуру тела до 37,9°C, жжение и высыпания в области волосистой части головы и лица справа, увеличение лимфатических узлов на шее.

Осмотр: состояние средней степени тяжести. Лимфатические узлы шейные и подчелюстные по 0,7 см, чувствительные, кожа над ними не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 68 ударов/мин, АД на левой плечевой артерии 110/70 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 1 см ниже края реберной дуги, плотно-эластичная, безболезненная. Селезенка перкуторно — с IX межреберья. Status localis: на кожных покровах лица и волосистой части головы справа по ходу I ветви тройничного нерва — мелкие сгруппированные везикулы с опалесцирующим и мутным содержимым, местами склонные к слиянию, инфильтрация, гиперемия, отек.

Биохимический анализ крови: мочевина 6,2 ммоль/л; глюкоза 5,4 ммоль/л. По данным ПЦР ДНК VZV сыворотки крови — положительный результат при первичном обследовании положительная. Содержание медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании: ИФН- α 78,4 Пг/мл, ИФН- γ 65,3 Пг/мл, ИЛ-

1β 105,1 Пг/мл, ИЛ-6 69,4 Пг/мл. По данным ПЦР ДНК VZV на 4-ой неделе заболевания — положительна.

Диагноз: Herpes zoster с поражением кожи лица и волосистой части головы справа, среднетяжелая пустулезная форма, осложненный постгерпетической невралгией (B02.2).

Получал лечение: ацикловир 800 мг перорально 5 раз в сутки в течение 7 дней. Раствор кетопрофена (50 мг/мл) по 2 мл внутримышечно 2 раза в день. Местно — 1% спиртовой раствор фукорцина. На фоне лечения отмечено нормализация температуры на 7-й день болезни, исчезновение везикул и формирование корочек (20–22 день болезни). Через 4 месяца сохраняется болевой синдром в области поражения, что свидетельствует о формировании ПГН.

У пациента с локализацией высыпаний в области головы (n. trigeminus) отмечено формирование ПГН. Это объясняется особенностями строения черепно-мозговых нервов, развитием сосудистой сети и множественными коллатеральюми нервных волокон в челюстно-лицевой области. Доля миелинизированных нервных волокон в области головы больше [27]. Поэтому возможна более быстрая передача импульсов в ЦНС. При повреждении ветвей тройничного нерва наблюдается стойкое повышение возбудимости болевых рецепторов.

4.2 Частота определения ПЦР ДНК VZV сыворотки крови у больных с неосложненным течением ОЛ и у пациентов с последующим формированием ПГН

Наличие ДНК VZV в сыворотке методом ПЦР определялось на 1-й и 4-й неделе болезни (таблица 22).

Таблица 22 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у больных ОЛ неосложненным течением ОЛ и у пациентов с последующим формированием ПГН

Количество больных	Частота определения ПЦР ДНК VZV при первичном обследовании (n=64)	Частота определения ПЦР ДНК VZV на 4-й неделе болезни (n=29)
Число больных в группе с неосложненным течением (отсутствие ПГН) (n=94)	48	17
Число больных с формированием ПГН (n=28)	16	12

Было установлено, что на 1-й неделе болезни положительные результаты ПЦР ДНК VZV при неосложненной форме отмечены у 51,1% больных, при последующем формировании ПГН — у 57,1% (Таблица 23).

Таблица 23 — Вероятность развития ПГН по результатам ПЦР ДНК VZV при первичном обследовании при разных вариантах течения ОЛ

Показатели ПЦР	ПГН (n=28)		Отсутствие ПГН (n=94)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ПЦР ДНК VZV обнаружена (n=64)	16	57,1	48	51,1		
ПЦР ДНК VZV не обнаружена (n=58)	12	42,9	46	48,9	0,67	1,27; 0,55 – 2,99

Учитывая, что единица входит в доверительный интервал, различия между группами статистически не значимы.

К 4-й неделе болезни положительный результат ПЦР ДНК VZV при неосложненной форме определялся у 18,0%, при последующем формировании ПГН — у 42,8% больных (Таблица 24).

Таблица 24 — Вероятность развития ПГН по результатам ПЦР ДНК VZV при разных вариантах течения ОЛ на 4-й неделе болезни

Показатели ПЦР	ПГН (n=28)		Отсутствие ПГН (n=94)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ПЦР ДНК VZV обнаружена (n=30)	13	42,8	17	18,0		
ПЦР ДНК VZV не обнаружена (n=92)	15	57,2	77	92,0	0,0049	3,93; 1,58 – 9,74

Различия между группами в этом случае были статистически значимы ($p = 0,0049$). Поскольку рассчитанный ДИ не включает единицу, можно с 95% вероятностью полагать, что положительный результат ПЦР ДНК VZV на 4-й неделе болезни повышает риск развития ПГН.

Согласно полученным результатам, можно предположить, что длительная вирусемия (до 4-й недели болезни) способствует повреждению, демиелинизации нейроцитов в спинномозговых и краиальных чувствительных корешках и узлах. Это способствует формированию патологического возбуждения нейронов и продолжительного болевого синдрома с развитием ПГН.

В процессе наблюдения изучалась частота возникновения ПГН у пациентов в зависимости от срока начала противовирусной терапии. Было показано, что у пациентов с ранним началом приема аналогов нуклеозидов (1-3 сутки болезни) ПГН регистрировалась у 42,9%, при более позднем начале противовирусной терапии (4-5 сутки болезни) – у 57,1% больных ОЛ (Таблица 25).

Таблица 25 – Вероятность развития ПГН в зависимости от сроков начала противовирусной терапии

Исход ОЛ	Начало противовирусной терапии 4-5 сутки болезни (n=44)		Начало противовирусной терапии в 1-3 сутки болезни (n=78)		р	ОШ; 95% ДИ
	Абс.	%	Абс.	%		
ПГН (n=28)	16	57,1	12	42,9	0,061	2,24; 0,95 – 5,29
Отсутствие ПГН (n=94)	28	29,8	66	70,2		

В результате проведенного анализа, не получены статистически значимые различия между изучаемыми признаками. Однако различия между исследуемыми группами имели пограничную статистическую значимость.

Клинический пример №7

Больной М., 58 лет. Поступил в стационар на 4-й день болезни с жалобами на высыпания в области груди.

Осмотр: температура тела 37,0°C, состояние удовлетворительное. Лимфатические узлы до 10 мм аксилярные слева, чувствительные при пальпации, кожа над ними не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 80 ударов/мин, АД на правой плечевой артерии 130/75 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, живот мягкий, доступен пальпации. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируются. Status localis: на кожных покровах груди слева Th₆–Th₇ — сгруппированная везикулярная сыпь с прозрачным содержимым, гиперемия, отек кожи.

Биохимический анализ крови: мочевина 7,0 ммоль/л; глюкоза 5,6 ммоль/л. ПЦР ДНК VZV сыворотки крови при первичном обследовании отрицательна.

Диагноз: Herpes zoster с поражением кожных покровов грудной клетки слева, среднетяжелая везикулярная форма, без осложнений (B02.9).

Содержание медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании: ИФН- α 119 Пг/мл, ИФН- γ 157 Пг/мл, ИЛ-1 β 114 Пг/мл, ИЛ-6 148 Пг/мл. ПЦР ДНК VZV сыворотки крови на 4-й неделе заболевания отрицательна.

Получал лечение: ацикловир 800 мг 5 раз в день в течение 7 дней. Местно — фукорцин.

На фоне лечения отмечена нормализация самочувствия, исчезновение везикул и формирование корочек (15–16 день болезни).

У больной М. на 4 неделе болезни ДНК VZV не определяется в сыворотке крови, это характеризует формирование адекватного Т-лимфоцитарного иммунного ответа, подавление активной репликации VZV и реконвалесценцию пациента.

Клинический пример №8

Больная Е., 54 года. Поступила в стационар на 5-й день заболевания. Жалобы на боль и высыпания в области головы, недомогание слабость.

Осмотр: состояние удовлетворительное температура тела 37,3°C. Увеличение лимфатических узлов околоушных и подчелюстных справа до 0,3–0,5 см. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 78 ударов/мин, АД на правой плечевой артерии 125/75 мм рт. ст. Дыхание в легких везикулярное, живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка перкуторно — с 9 межреберья. Status localis: на кожных покровах лица с переходом на волосистую часть головы — мелкие везикулы с мутным содержимым, местами с образованием постгерпетических корок, гиперемия, отек.

Биохимический анализ крови: мочевина 6,3 ммоль/л; глюкоза 6,1 ммоль/л, ПЦР ДНК VZV сыворотки крови при первичном обследовании положительна. Содержание медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании: ИФН- α 113 Пг/мл, ИФН- γ 79 Пг/мл, ИЛ-1 β 126 Пг/мл, ИЛ-6 78 Пг/мл. ПЦР ДНК VZV сыворотки крови на 4-й неделе заболевания положительна.

Нормализация температуры отмечена на 8-й день болезни, исчезновение везикул и формирование корочек (22–25 день болезни). Через 4 месяца

сохранялся болевой синдром в области поражения, что свидетельствует о формировании ПГН.

Диагноз: Herpes zoster с поражением кожи лица и волосистой части головы слева, среднетяжелая пустулезная форма, осложненный постгерпетической невралгией (B02.2).

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина $\leq 7,5\%$.

Получала лечение: ацикловир 800 мг 5 раз в день в течение 7 дней; раствор кетопрофена (50 мг/мл) 2 мл в/м. Местно — бриллиантовый зеленый. У больной Е. при первичном обследовании показатели ИЛ-6, ИФН- γ были в 2 раза ниже по сравнению с больной М. Подавление синтеза интерферонов (ИФН- γ менее 2-х норм), характеризует неполноценный Т-лимфоцитарный иммунный ответ, супрессию Т-эффекторных механизмов, сохранение активной репликации VZV более 4 недель, что способствует длительному повреждению и воспалению периферических нейронов и формированию ПГН [18].

При последующем наблюдении у больной Е. сохранялась ПЦР ДНК VZV на 4-й неделе болезни и отмечалось формирование ПГН. У больной М. при обследовании отмечены отрицательные результаты ПЦР ДНК VZV на 4-й неделе болезни. Это характеризовало адекватный иммунный ответа, неосложненное течение болезни.

4.3 Сравнительная характеристика медиаторов иммунного ответа у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН

Следующим этапом работы было изучение содержания медиаторов иммунного ответа у пациентов с неосложненным течением ОЛ и последующим формированием ПГН при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения. Было установлено, что при первичном обследовании при развитии ПГН подавление синтеза ИФН- γ отмечено 89,3% больных, у пациентов с неосложненным течением ОЛ — у 41,5% $p=0,0001$ (Таблица 26).

Таблица 26 — Частота повышения ИФН- γ у пациентов с последующим формированием ПГН при первичном обследовании

Течение болезни	ИФН- γ менее 2 норм (n=64)		ИФН- γ более 2 норм (n=58)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Последующее формирование ПГН (n=28)	25	89,3	3	10,7	0,0001	11,53; 3,19 – 63,89
Отсутствие ПГН (n=94)	39	41,5	55	58,5		

Примечание — При подсчете данных использовалась норма ИФН- γ 58,5 Пг/мл.

На рисунке 3 можно отметить, что удельный вес случаев, где содержание ИФН- γ в пределах двух норм, в 2 раза больше у пациентов без ПГН. Различия между группами статистически значимы ($p=0,0001$). Поскольку единица не попадает в диапазон рассчитанного ДИ, можно с 95% вероятностью говорить о том, что при повышении ИФН- γ менее 2-х норм при первичном обследовании, чаще регистрируется ПГН. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь (V- коэффициент Крамера 0,402).



Рисунок 3 — Мозаичная диаграмма для сравнения содержания ИФН- γ и наличия ПГН

Подавление синтеза ИФН- γ является неблагоприятным фактором, который пролонгирует вирусемию. ИФН- γ способствует индукции ферментов олигоаденилатсинтетазы и протеинкиназы клетки, что блокирует персистенцию вируса и активирует противовирусные защитные механизмы здоровых клеток [101]. В свою очередь, длительная персистенция VZV вызывает deregуляцию синтеза медиаторов иммунного ответа, а также формирует иммуносупрессию. Длительная вирусемия способствует разрушению, демиелинизации нейронов, формированию ПГН. При первичном обследовании угнетение синтеза ИЛ-6 при формировании ПГН определялось у 45,6%, при неосложненном течении ОЛ — у 54,4% $p = 0,052$ [43] (Таблица 27).

Таблица 27 — Частота повышения ИЛ-6 у пациентов с последующим формированием ПГН при первичном обследовании

Течение болезни	ИЛ-6 менее 2 норм (n=57)		ИЛ-6 более 2 норм (n=65)		p	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Последующее формирование ПГН (n=28)	26	45,6	2	3,1	0,052	1,24; 0,03 – 1,13
Отсутствие ПГН (n=94)	31	54,4	63	96,9		

Примечание — При подсчете данных использовалась норма ИЛ-6 53,4 Пг/мл.

Различия между группами имели пограничную статистическую значимость (Рисунок 4) ($p = 0,052$), т.е. имеются основания предполагать о возможности протективного действия данного параметра.



Рисунок 4 — Мозаичная диаграмма для сравнения наличия ПГН и содержания ИЛ-6 в крови

Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь V- коэффициент Крамера 0,51). Отсутствие значимых различий не означает, что у данного фактора нет клинического значения. Возможно протективное действия ИЛ-6. Подавление Т-эффекторных механизмов и синтеза медиаторов воспаления способствует сохранению активной репликации вируса, пролонгации вирусемии, повреждению нейронов и развитию ПГН.

В ходе дальнейшего исследования было показано, что при первичном обследовании при развитии ПГН супрессия синтеза ИЛ-1 β регистрировалась при осложненном и неосложненном течении ОЛ с одинаковой частотой у 50,0% и 44,7% больных p=0,10 (Таблица 28).

Таблица 28 — Частота формирования ПГН в зависимости от содержания ИЛ- 1 β у пациентов при первичном обследовании

Показатели ИЛ-1 β	Последующее формирование ПГН (n=28)		Отсутствие ПГН (n=94)		p	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ИЛ- 1 β менее 2 норм (n=56)	14	50,0	42	44,7	0,10	1,23; 0,53–2,88

Продолжение таблицы 28

Показатели ИЛ-1β	Последующее формирование ПГН (n=28)		Отсутствие ПГН (n=94)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ИЛ-1β более 2 норм (n=66)	14	50,0	52	55,3	0,10	1,23; 0,53– 2,88

Примечание – При подсчете данных использовалась норма ИЛ-1β 59,2 Пг/мл.

Согласно представленным данным, частота формирования ПГН статистически значимых различий от повышения содержания ИЛ-1β не имела ($p=0,10$).

Был выполнен анализ частоты ПГН в зависимости от содержания ИФН-α. При первичном обследовании угнетение синтеза ИФН-α при формировании ПГН определялось у 42,9%, при неосложненном течении ОЛ — у 40,4% $p = 0,12$ (Таблица 29).

Таблица 29 — Частота формирования ПГН в зависимости от содержания ИФН-α у пациентов при первичном обследовании

Показатели ИФН-α	Последующее формирование ПГН (n=28)		Отсутствие ПГН (n=94)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ИФН-α менее 2 норм (n=50)	12	42,9	38	40,4		
ИФН-α более 2 норм (n=72)	16	57,1	56	59,6	0,12	1,11; 0,47 – 2,59

Примечание – При подсчете данных использовалась норма ИФН-α 48,4 Пг/мл.

В результате проведенного анализа были выявлены статистически незначимые различия частоты ПГН в зависимости от содержания ИФН-α при первичном обследовании.

4.4 Сравнительная характеристика медиаторов иммунного ответа у пациентов ОЛ с неосложненным течением ОЛ и формированием ПГН в процессе динамического наблюдения

Последующим шагом исследования стало изучение содержания медиаторов иммунного ответа у больных с разными формами ОЛ в процессе динамического наблюдения. У пациентов с ОЛ с последующим формированием ПГН при первичном обследовании содержание ИФН- γ , ИЛ-6 было в 2 раза ниже по сравнению с больными, у которых зарегистрировано неосложненное течение (Таблица 30) [34]. Это подтверждает формирование неполноценного ответа со стороны иммунной системы при осложненных формах, подавление синтеза медиаторов, которые выполняют основные регуляторные функции адаптивного иммунного ответа.

Таблица 30 — Содержание медиаторов иммунного ответа у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим развитием ПГН (по данным первичного обследования)

Исход ОЛ	Число больных	ИЛ-1 β , Пг/мл	ИЛ-6, Пг/мл	ИФН- α , Пг/мл	ИФН- γ , Пг/мл
		Ме [Q1-Q3]	Ме [Q1-Q3]	Ме [Q1-Q3]	Ме [Q1-Q3]
ПГН	28	75,6 [69,8-77,3]	62,2 [58,3-64,5]	103,8 [102,5-107,2]	68,5 [66,9-69,6]
Отсутствие ПГН	94	118,4 [116,3-122,7] $p=0,354$	138,2 [132,3-140,5] $p=0,015$	112,4 [98,6-116,5] $p=0,021$	151,6 [149,9-152,3] $p=0,018$

Между показателями ИЛ-1 β и ИФН- α в изучаемых группах при первичном обследовании не было значимых различий ($p>0,05$) В процессе динамического наблюдения показатели ИЛ-1 β и ИФН- α практически не изменились (Рисунки 5, 6).

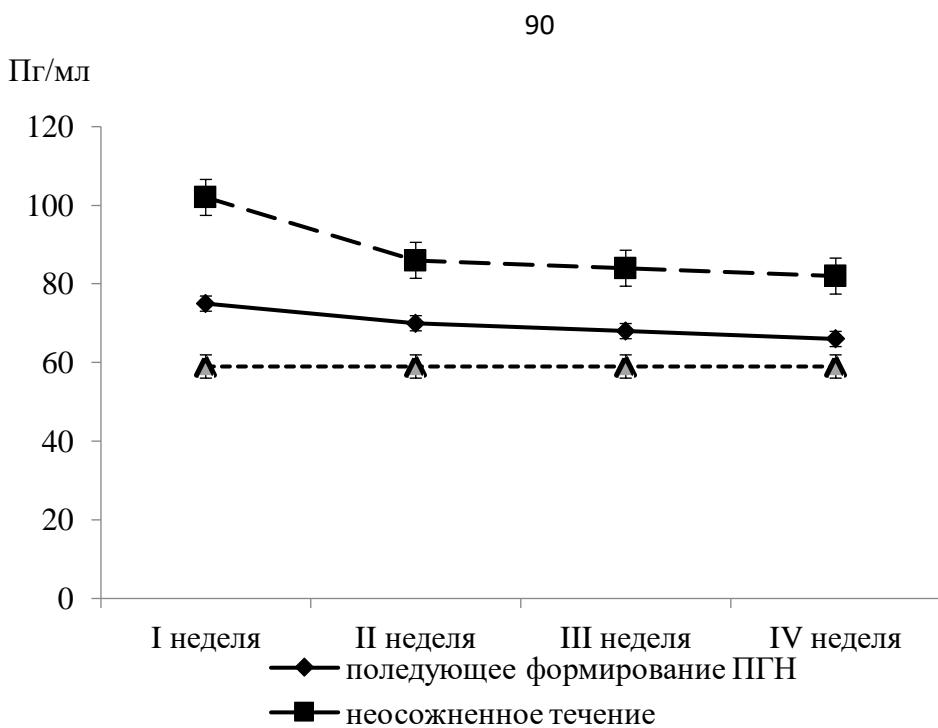


Рисунок 5 — Содержание ИЛ-1 β у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН

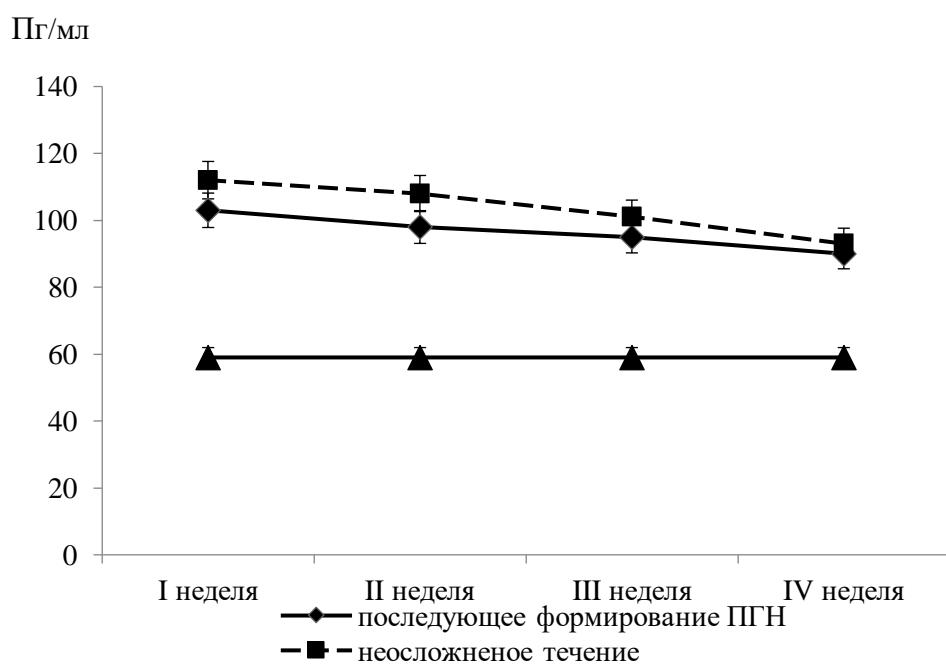


Рисунок 6 — Содержание ИФН- α у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН

У пациентов с неосложненным течением ОЛ наблюдалось плавное снижение содержания ИФН- γ и ИЛ-6 с их нормализацией к 4 неделе наблюдения (Рисунки 7, 8).

Пг/мл

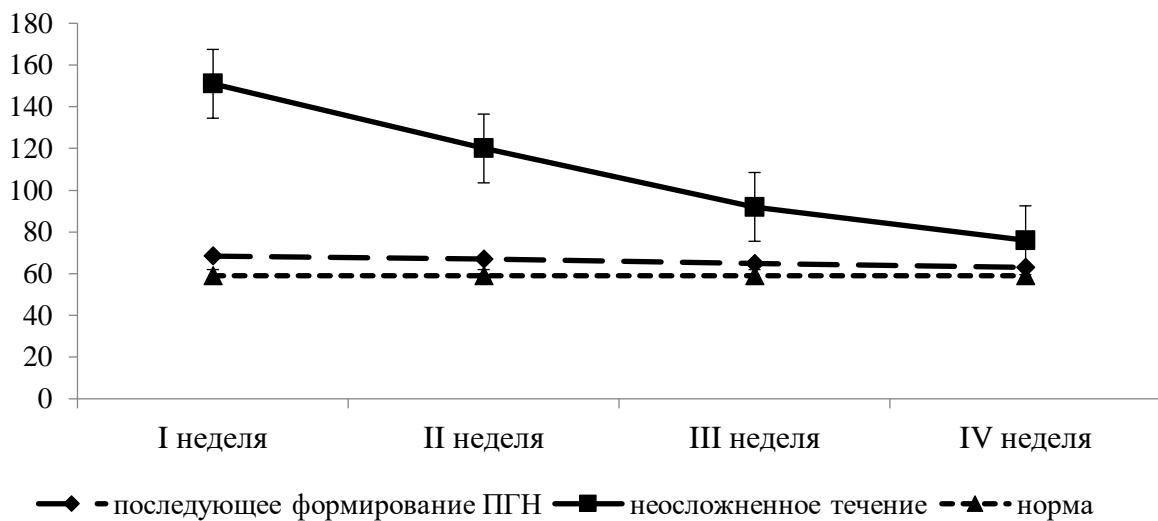


Рисунок 7 — Содержание ИФН- γ у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН

Пг/мл

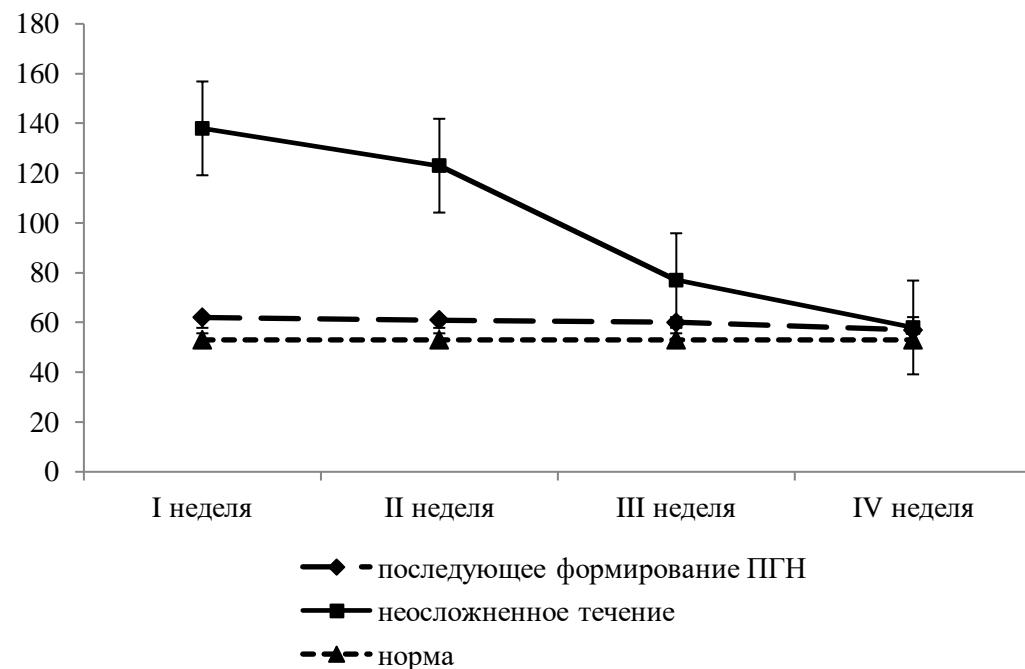


Рисунок 8 — Содержание ИЛ-6 у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН

У пациентов ОЛ с последующим развитием ПГН, при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения сохраняется супрессия синтеза ИФН- γ и ИЛ-6, что подтверждает формирование неполноценного иммунного ответа, сохранение активной репликации VZV, пролонгацию болезни,

поражение клеток-мишеней. В свою очередь VZV через систему регуляторных цитокинов может ингибировать синтез медиаторов иммунного ответа [23].

С использованием метода бинарной логистической регрессии (с отбором факторов методом исключения) была разработана прогностическая модель вероятности развития ПГН у пациентов с ОЛ. Статистическому анализу подвергались 6 факторов, которые имели, в том числе и пограничную значимость. Была определена оптимальная «точка отсечения», которая являлась критической в модели. Таким образом, значение изучаемых факторов на формирование ПГН было скорректировано на 3 фактора, на третьем шаге была получена следующая регрессионная функция, которая приведена в формуле (3):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (3)$$

$$z = -0,51 + 0,009X_{\text{днк vzz}} + 3,7X_{\text{лок}} - 0,006X_{\text{ифн у}}$$

Где Р – вероятность формирования ПГН, $X_{\text{днк vzz}}$ - наличие ДНК VZV на 4-й неделе ОЛ (1 – выявление ПЦР ДНК VZV, 0 – отсутствие ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови), $X_{\text{лок}}$ - локализация высыпаний (0 – высыпания на теле, 1 - в области головы), $X_{\text{ифн у}}$ – содержание ИФН-γ в сыворотке крови при первичном обследовании у пациентов с ОЛ (в Пг/мл), е – число Эйлера, математическая константа (=2,718).

Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Исходя из коэффициента детерминации Найджелкерка R^2 , в модели были учтены 39% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития ПГН. На основе полученных результатов был разработан онлайн-калькулятор, который позволяет прогнозировать риск развития ПНГ. Он находится в открытом доступе по ссылке: <https://dash.elfsight.com/widget/6e1aa5fb-3634-40a8-b567-4218983d7007>

Согласно коэффициентам регрессии, наличие ДНК VZV в сыворотке крови на 4-й неделе болезни, локализация высыпаний ОЛ в области головы сопровождалось повышением вероятности формирования ПГН. Высокое содержание ИФН-γ при первичном обследовании сопровождалось снижением

вероятности развития ПГН. Характеристика факторов, используемых в модели, представлена в таблице 31.

Таблица 31 – Характеристика факторов формирования ПГН при ОЛ

Наименование фактора	p	ОШ; 95% ДИ
ДНК VZV на 4-й неделе ОЛ	0,02	1,07; 0,99 – 32,75
Локализация высыпаний	0,09	3,71; 1,19 – 4,53
Содержание ИФН-γ при первичном обследовании	0,04	0,87; 1,04 – 2,02

Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью анализа ROC-кривой (рисунок 9).

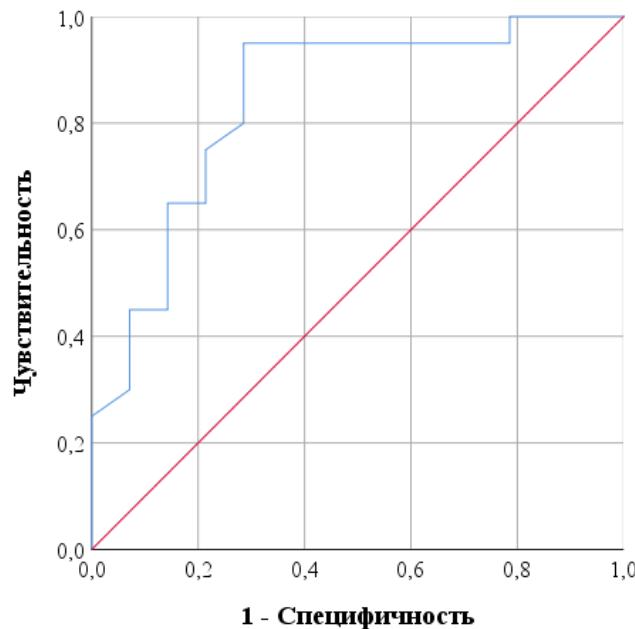


Рисунок 9 – ROC- кривая, характеризующая зависимость вероятности ПГН от логистической функции Р

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC=0,84±0,07 (95%ДИ: 0,70-0,98). Значение функции Р в точке cut-off составляло 58,1% при оценках Р равных или выше 58,1% предполагался высокий риск формирования ПГН, при меньших значениях – низкий риск развития ПГН. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении составляли 75,0% и 78,6% соответственно. Общая диагностическая эффективность модели составила

74,5%. По данным рисунка 10, наличие ДНК VZV на 4-й неделе ОЛ и локализация высыпаний в области головы увеличивало шансы формирования ПГН в 1,07 раз и 3,71 раз соответственно. Высокий уровень ИФН- γ уменьшало риск развития ПГН в 1,15 раз.

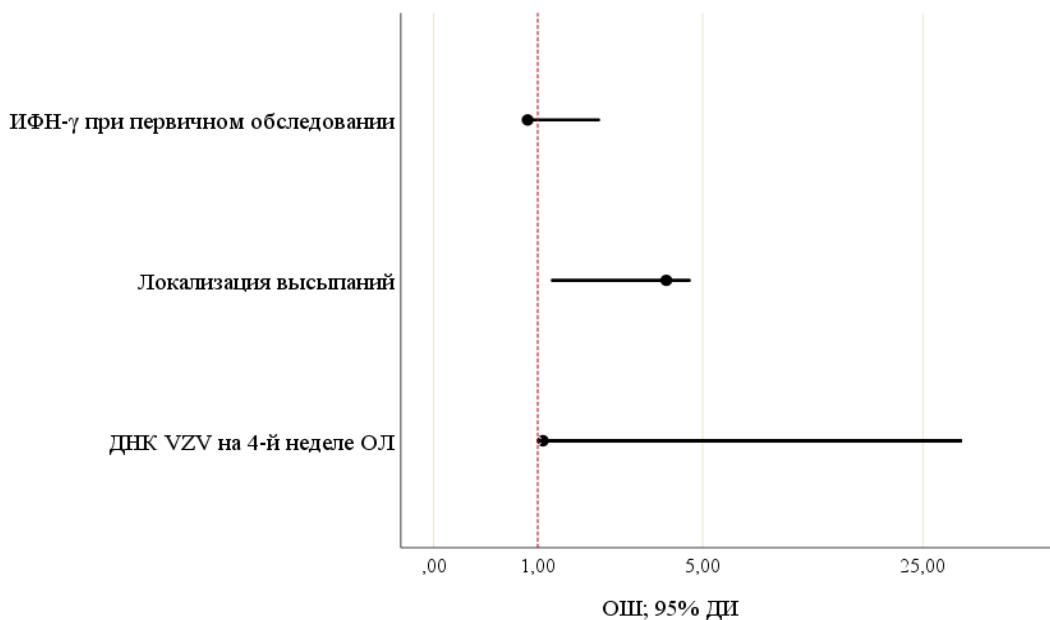


Рисунок 10 – Характеристика факторов развития ПГН по ОШ с 95%ДИ

Клинический пример №9

Больной К., 54 года. Поступил в стационар на 2-й день болезни с жалобами на температуру тела до 37,2°C ощущение онемения и сыпь на ягодичной области слева.

Осмотр: состояние средней тяжести. Кожа физиологичной окраски. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 80 ударов/мин, АД на правой плечевой артерии 130/70 мм рт. ст. Дыхание в лёгких при аускультации везикулярное, хрипы в легких не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка перкуторно — с X межреберья. Физиологические отправления в норме. Status localis: На левой ягодичной области по ходу дерматома L₃-L₅ — мелкие везикулы с прозрачным содержимым с тенденцией к слиянию, отек, инфильтрация.

Биохимический анализ крови: мочевина 5,8 ммоль/л; глюкоза 5,0 ммоль/л. ПЦР ДНК VZV сыворотки крови положительная при первичном обследовании, на 4-й неделе наблюдения отрицательный результат ПЦР ДНК VZV. Содержание медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании: ИФН- α 105,4 Пг/мл, ИФН- γ 135,2 Пг/мл, ИЛ-1 β 104,1 Пг/мл, ИЛ-6 131,3 Пг/мл.

Диагноз: Herpes zoster с поражением кожи ягодичной области, среднетяжелая везикулярная форма, без осложнений (B02.9).

Получал лечение: ацикловир 800 мг 5 раз в день в течение 7 дней. Местно — бриллиантовый зеленый.

При лечении была получена положительная динамика клинико-лабораторных показателей, на 7-й день болезни регресс парестезий, снижение температуры до нормы. В процессе динамического наблюдения определялось снижение показателей цитокинов до нормы. Содержание медиаторов иммунного ответа на 4-й неделе: ИФН- α 85,4 Пг/мл, ИФН- γ 63,2 Пг/мл, ИЛ-1 β 75,1 Пг/мл, ИЛ-6 64,3 Пг/мл.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (4)$$

$$z = -0,51 + 0,009X_{\text{днк vzz}} + 3,7X_{\text{лок}} - 0,006X_{\text{ифн-у}}$$

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-1,321}) = 21,06\%$$

У пациента К. значение логистической функции Р составило 21,06%, так как Р < 58,1% можно сделать вывод, что у пациента К., согласно данной модели отсутствует риск развития ПГН. Для расчета использовался онлайн-калькулятор, который находится в открытом доступе по ссылке: <https://dash.elfsight.com/widget/6e1aa5fb-3634-40a8-b567-4218983d7007>

Спустя 4 месяца наблюдения предположение подтвердилось. Это обосновывает возможность использования данной модели для прогноза исхода болезни.

У пациента К. с отрицательной индикацией ПЦР ДНК VZV было зафиксировано повышение уровня медиатора иммунного ответа ИФН- γ (более 2-х норм) при первичном обследовании. Вероятно, это способствовало

формированию неосложненного течения ОЛ, что подтверждает формирование эффективного иммунного ответа и подавление активной репликации VZV.

Клинический пример №10

Больная Д., 59 лет. Поступила для стационарного лечения на 4-й день болезни с жалобами на слабость, жжение и высыпания в области волосистой части головы слева.

Осмотр: температура тела 38,7°C состояние средней тяжести. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 69 ударов/мин, АД на правой плечевой артерии 120/80 мм рт. ст. Дыхание при аусcultации везикулярное, хрипы в легких не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка перкуторно — с IX-X межреберья. Физиологические отправления в норме. Status localis: в области волосистой части головы слева по ходу n. trigeminus — сгруппированные везикулы с непрозрачным содержимым, местами с формированием корок, инфильтрация, отек.

Биохимический анализ крови: мочевина 6,0 ммоль/л; глюкоза 5,6 ммоль/л. ПЦР ДНК VZV сыворотки крови положительна при первичном обследовании и на 4-й неделе наблюдения. Содержание медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании: ИФН- α 115,0 Пг/мл, ИФН- γ 70,3 Пг/мл, ИЛ-1 β 112,0 Пг/мл, ИЛ-6 75,6 Пг/мл.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (5)$$

$$z = -0,51 + 0,009X_{\text{ДНК VZV}} + 3,7X_{\text{лок}} - 0,006X_{\text{ИФН}\gamma},$$

$$P = 1 / (1 + 2,718^{2,778}) = 94,14\%$$

У пациента Д. значение логистической функции, согласно формуле (5) P составило 94,14%, так как P больше 58,1%, можно сделать вывод, что у пациента Д., согласно данной модели, высокий риск формирования ПГН. Для расчета использовался онлайн-калькулятор, который находится в открытом доступе по ссылке: <https://dash.elfsight.com/widget/6e1aa5fb-3634-40a8-b567-4218983d7007>

Спустя 4 месяца наблюдения предположение подтвердилось, что доказывает возможность использования данной формулы для прогноза развития осложнения.

Через 4 месяца сохранялся болевой синдром в области поражения, что свидетельствует о формировании ПГН.

Диагноз: Herpes zoster с поражением кожи лица и волосистой части головы слева, среднетяжелая пустулезная форма, осложненный постгерпетической невралгией (B02.2).

Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь II стадии. Целевой уровень АД достигнут. Риск 2 (средний).

Получала лечение: ацикловир 800 мг 5 раз в день в течение 7 дней; раствор кетопрофена (50 мг/мл) 2 мл внутримышечно (в/м) 2 раза в день. Местно — бриллиантовый зеленый.

Динамика цитокинов характеризовалась отсутствием выраженных колебаний, сохраняя низкие значения. Содержание медиаторов иммунного ответа на 4-й неделе: ИФН- α 103,0 Пг/мл, ИФН- γ 62,4 Пг/мл, ИЛ-1 β 89,0 Пг/мл, ИЛ-6 65,6 Пг/мл. У больного Д. отмечена супрессия ИФН- γ в острую фазу болезни, что способствовало длительной вирусемии (более 4-недель) и развитию осложненного течения ОЛ.

У больных с положительными результатами ПЦР ДНК VZV на 4-й неделе болезни отмечено подавление синтеза ИФН- γ при первичном обследовании при последующем наблюдении отмечалось формирование ПГН. Это подтверждает формирование слабого иммунного ответа, супрессию Th1-лимфоцитов, что способствует сохранению активной репликации вируса. В свою очередь VZV способен подавлять иммунный ответ через систему регуляторных цитокинов, моделировать ответ системы интерферонов. Согласно полученным результатам, можно предположить, что длительная вирусемия (до 4-й недели болезни) способствует повреждению, демиелинизации периферических нейронов. Эти механизмы формируют патологическое возбуждение нейронов и продолжительный болевой синдром с развитием ПГН. Риск формирования ПГН у пациентов с ОЛ при поражении n. *facialis*, n.*trigeminus* выше, чем у пациентов с другой локализацией ОЛ. Это объясняется развитостью сосудистой сети и множественными коллатералями нервных волокон в челюстно-лицевой области.

В области головы выше доля миелинизированных нервных окончаний по сравнению с соматическими нейронами, и возможна более быстрая передача импульсов в ЦНС. При повреждении ветвей тройничного нерва наблюдается стойкое повышение возбудимости болевых рецепторов.

Важными факторами, способствующими формированию ПГН, является локализация высыпаний на голове, положительный результат ДНК VZV методом ПЦР в сыворотке крови на 4-й неделе болезни, супрессия синтеза ИФН- γ в острую фазу болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Герпесвирусы способны поражать практически все органы и системы организма человека, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Возбудитель ОЛ обладает способностью длительно персистировать в организме человека. VZV сохраняются в нервных ганглиях человека пожизненно в виде латентной инфекции. Реактивация вируса происходит вследствие терапии иммунодепрессантами, при ВИЧ-инфекции либо при других заболеваниях, которые сопровождаются иммунной недостаточностью. Происходит образование нового пула герпесвирусов, и развиваются клинические проявления заболевания, что может способствовать усугублению вторичной иммунологической недостаточности [16, 53, 79, 88].

Тяжелые и рецидивирующие формы герпесвирусных инфекций требуют определения показателей иммунного ответа для установления характера и причины иммунодефицитного состояния, что может быть решающим в тактике комплексного подхода врача к диагностике и лечению заболевания. Трудности в лабораторной диагностике при верификации диагноза могут быть обусловлены характером взаимодействия макроорганизма и герпесвирусов. Нередко герпесвирусные инфекции могут провоцировать развитие аутоиммунных заболеваний, которые характеризуются длительным, а иногда неконтролируемым течением [25, 53, 66, 68, 93].

В результате длительной эволюции герпесвирусы приобрели способность уклоняться от иммунного ответа в организме человека. Для этого они используют различные молекулярные стратегии, препятствующие распознаванию и элиминации вирусов иммунной системой. К таким стратегиям относится кодирование вирусных аналогов цитокинов, хемокинов и растворимых форм мембранных антигенов, которые, как известно, участвуют в регуляции иммунных реакций [5, 16, 91, 120].

Цель работы - определение прогностических критериев формирования постгерпетической невралгии у больных опоясывающим лишаём для оптимизации тактики ведения.

В ходе данного исследования определялись клинические особенности течения ОЛ, частота определения ПЦР ДНК VZV в плазме крови у пациентов с ОЛ; изучалось содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- α , ИФН- γ у больных ОЛ в зависимости от течения болезни, сопутствующих заболеваний и в зависимости от результатов определения ДНК VZV в плазме крови методом ПЦР; изучалось влияние клинических характеристик пациента, репликативной активности VZV, показателей медиаторов иммунного ответа на формирование постгерпетической невралгии.

Многочисленные работы посвящены изучению клеточного и гуморального ответа на инфекцию, вызванную VZV. Schub D. и соавторы оценили VZV-специфический клеточный и гуморальный иммунитет у взрослых пациентов с острым ОЛ на 1—21-е сутки после начала симптомов. В крови пациентов были найдены CD4+T-клетки в гораздо большем количестве по сравнению с группой контроля, одновременно с повышенным уровнем VZV-специфических IgG и иммуноглобулина A (IgA). Важно, что пул VZV-специфических CD4+T-клеток в острую фазу болезни приобретал ряд признаков анергии: снижение количества мультифункциональных клеток, продуцирующих одновременно ИФН- γ , ИЛ-2 и ФНО- α , с переключением на продукцию одного только ИФН- γ [72].

Полученные результаты подтверждают эти наблюдения. Согласно проведенным исследованиям, было установлено, что показатели ИЛ-1 β и ИЛ-6 были в 1,5-2 раза выше у больных со среднетяжелой формой болезни по сравнению с тяжелой (145,2 [141,9–149,6] Пг/мл и 72,6 [69,7–74,3] Пг/мл; 128,2 [125,7–130,9] Пг/мл и 75,4 [71,2–76,3] Пг/мл соответственно $p=0,008$, $p=0,002$). Это подтверждает угнетение Th1-эффекторных механизмов у пациентов с тяжелой формой ОЛ. Было показано, что у пациентов со среднетяжелой формой болезни повышение содержания ИЛ-1 β более 2-х норм отмечено у 68,6%, при тяжелой болезни повышение уровня ИЛ-1 β более 2-х норм определялось у 35,0%

больных по данным первичного обследования. Установлено, что у пациентов со среднетяжелым течением ОЛ повышение содержания ИЛ-6 более 2-х норм определялось у 81,3%, при тяжелом течении болезни повышение уровня ИЛ-6 более 2-х норм отмечено у 20,0% больных при первичном обследовании.

Согласно исследованиям последних лет (Волобуева А.А., 2024), проведена оценка клинико-иммунологических показателей у пациентов с инфекцией, вызванной VZV. Была выявлена иммунная недостаточность, которая проявлялась в депрессии Т-клеточного иммунного ответа, снижении показателей фагоцитарных механизмов, нарушении продукции и deregulation синтеза цитокинов (ИЛ-2, ИФН- γ , ИЛ-4). Это определило тяжесть болезни и формирование рецидивирующего течения ОЛ. Была получена положительная динамика по клинико-лабораторным показателям при применении препаратов ИФН- γ в острую фазу болезни. При оценке содержания медиаторов иммунного ответа у пациентов с ОЛ выявлен значительный дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами в острую фазу болезни. Определялась отрицательная корреляция между тяжестью течения и содержанием ИЛ-4 [9]. Данная работа подтверждает эту гипотезу. В исследовании была показана супрессия иммунных механизмов при тяжелой форме ОЛ, угнетение синтеза ИЛ-1 β , ИЛ-6 у больных с тяжелой формой ОЛ, формирование неполноценного иммунного ответа. Это также характеризует подавление Т-эффекторных механизмов.

Много работ посвящено изучению влияния преморбидного фона на течение ОЛ. При изучении течения ОЛ у лиц с бронхиальной астмой (Черевко Н.А., 2024) отмечено повышение содержания интерферонов в сыворотке крови, а затем снижение в ранний восстановительный период на фоне увеличения продукции ИЛ-4 и угнетения функциональной активности NK-лимфоцитов [52]. Настоящее исследование подтверждает эти результаты. Проводилось изучение содержания провоспалительных медиаторов у больных ОЛ с неблагоприятным преморбидным фоном. Было показано, что содержание ИФН- γ в 2 раза ниже у больных с сопутствующими онкологическими заболеваниями по сравнению с пациентами, у

которых отсутствовала эта патология ($72,6 \pm 5,7$ Пг/мл и $158,2 \pm 7,5$ Пг/мл $p=0,012$). Это также характеризует нарушение иммунных механизмов, подавление синтеза ИФН- γ , который является важнейшим регулятором адаптивного иммунного ответа. Это подтверждает развитие механизмов иммуносупрессии у онкологических больных, подавление Т-лимфоцитарного ответа, дегрегуляцию синтеза ИФН- γ . В результате анализа значений глюкозы и уровня ИФН- α была установлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы по шкале Чеддока ($\rho = -0,404$; $p=0,013$). Увеличение уровня глюкозы сопровождалось снижением содержания ИФН- α в крови пациентов с ОЛ. Эти результаты подтверждают супрессию иммунных показателей на фоне декомпенсированного сахарного диабета и способствуют пролонгации инфекции и развитию осложнений.

Ряд исследований посвящен изучению врожденного иммунного ответа при первичном ОЛ. Было установлено, что продукция интерферонов I типа (ИФН- α , ИФН- β) эпителиальными клетками замедляет и ограничивает репликацию, распространение вируса. Важную роль в защите от VZV играют факторы врожденного иммунного ответа: НК-клетки как продуценты раннего ИФН- γ , а также ИЛ-12, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8, а также противовоспалительный цитокин ИЛ-10 [13]. Настоящая работа также подтверждает это наблюдение. Было показано, что у пациентов с положительными результатами ПЦР ДНК VZV содержание ИФН- α более 2-х норм отмечено у 13,3%, а при отрицательных результатах ПЦР ДНК VZV повышение уровня ИФН- α более 2-х норм определялось у 80,6% больных по данным первичного обследования. В результате исследования было выявлено, что уровень ИФН- α может влиять на длительность персистенции VZV. Поэтому подавление синтеза ИФН- α является неблагоприятным фактором, который способствует супрессии Т-клеточных механизмов и сохранению активной персистенции VZV. Также установлено, что у больных с положительными результатами ПЦР ДНК VZV уровень ИФН- γ более 2-х норм отмечен у 23,3%, а при отрицательных результатах ПЦР ДНК VZV повышение показателей ИФН- γ более 2-х норм определялось у 69,3% больных

при первичном обследовании. Таким образом, подавление синтеза ИФН- γ ингибитирует протеинкиназу и олигоаденилатсинтетазу иммунных клеток, что способствует сохранению активной репликации VZV и проникновению вируса в клетки-мишени.

Содержание ИФН- α и ИФН- γ в 2 раза выше у больных, у которых в крови отсутствовала ДНК VZV при исследовании методом ПЦР, по сравнению с пациентами, у которых определялась ДНК вируса (135,8 [132,6-137,7] Пг/мл и 68,7 [66,4-70,2] Пг/мл соответственно $p=0,014$; 156,4 [153,9-158,0] Пг/мл и 72,7 [70,6-75,2] Пг/мл соответственно $p=0,016$). Таким образом, активация синтеза ИФН- α и ИФН- γ способствует элиминации вируса, а подавление образования этих медиаторов - длительной вирусемии, пролонгации инфекции, сохранению активной репликации VZV и проникновению вируса в клетки-мишени.

Много работ посвящено изучению роли адаптивного Т-клеточного иммунного ответа в экспериментальной модели первичного ОЛ. Показано, что истощение Т-клеток ведет к росту вирусной нагрузки, пролонгированной виремии и к более тяжелой форме ОЛ. Однако данные клинических исследований указывают на важную роль NK и CD8+Т-клеток при тяжелом течении ОЛ. Было обнаружено резкое снижение количества NK и преобладание наивных Т-клеток в крови при осложненных формах болезни [20]. Авторы предположили, что эти изменения связаны с миграцией NK и наивных Т-клеток во вторичные очаги инфекции (пневмонит, энцефалит) под действием локально синтезированных цитокинов. Позднее O. Karadag и соавторы установили двухфазную связь между выраженностью поражения кожи и количеством мононуклеаров крови, производящих ФНО- α или ИЛ-6 в остром периоде болезни [61]. В настоящей работе было изучено содержание провоспалительных медиаторов, изучалось у больных ОЛ с разными показателями лейкоцитов крови. Было показано, что содержание ИЛ-1 β и ИЛ-6 было в 1,5-2 раза выше у больных с воспалительной реакцией крови по сравнению с пациентами, у которых отсутствует лейкоцитоз (138,4 [135,3–140,0] Пг/мл и 63,3 [59,3–65,8] Пг/мл соответственно $p=0,012$; 146,4 [143,1–149,0] Пг/мл и 62,6 [58,6–65,2] Пг/мл соответственно $p=0,006$). Это

подтверждает взаимосвязь фагоцитарного звена иммунного ответа и системы Т-лимфоцитов, что определяет синтез провоспалительных медиаторов.

K. Haberthur в своих работах по изучению патогенеза VZV-инфекции также показали, что снижение CD8-Т-клеток способствовало незначительному повышению вирусной нагрузки и формированию длительной виреии. Снижение уровня CD4-клеток сопровождалось повышением содержания VZV в крови больных, развитием длительной виреии и диссеминации процесса [67, 73]. В настоящем исследовании подтверждается взаимосвязь уровня лейкоцитов крови и синтезом провоспалительных медиаторов. Для этого был использован метод множественной линейной регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается (6) уравнением:

$$Y_{LE} = 3,85 + 0,017 * X_{IL-1\beta} + 0,022 * X_{IL-6} \quad (6),$$

где Y_{LE} – уровень лейкоцитов в клиническом анализе крови, $*10^9/\text{л}$, $X_{IL-1\beta}$ – уровень медиатора иммунного ответа ИЛ-1 β в сыворотке венозной крови пациента ($\text{Пг}/\text{мл}$), X_{IL-6} – уровень медиатора иммунного ответа ИЛ-6 в сыворотке венозной крови пациента ($\text{Пг}/\text{мл}$).

При увеличении уровня ИЛ-1 β на 1 $\text{Пг}/\text{мл}$ следует ожидать увеличение лейкоцитов в клиническом анализе крови на $0,017 * 10^9/\text{л}$. Увеличение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 на 1 $\text{ПГ}/\text{мл}$ ведет к приросту лейкоцитов на $0,022 * 10^9/\text{л}$.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,75$, что соответствует высокой интенсивности связи по шкале Чеддока. Уровень значимости составил $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации, модель (6) учитывает 56,8% факторов, определяющих изменения лейкоцитоза в клиническом анализе крови у пациентов с ОЛ. Это подтверждает взаимосвязь и сопряженность функции Th1 – лимфоцитов и лейкоцитарной реакции крови, так как лейкоциты, макрофаги, гранулоциты являются начальным неспецифическим этапом формирования иммунного ответа и выполняют функцию антигенпрезентирующих клеток.

Некоторые наблюдения посвящены изучению механизмов взаимодействия VZV и нейронов центральной и периферической нервной системы. В ганглиях, иннервирующих пораженную область кожи, были выявлены васкулит, некроз, геморрагии и выраженный воспалительный инфильтрат при незначительном количестве вируса VZV. Среди клеток инфильтрата отмечены CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, причем первый подтип значительно преобладал. Большое количество ЦТЛ было обнаружено среди CD8+ клеток, в то время как CD4+ Т-клетки не продемонстрировали такого же уровня. Кроме того, в инфильтрате находилось значительное количество NK. Некоторые Т-клетки располагались рядом с нейронами, не вызывая их апоптоз. Сателлитные глиальные клетки (SGC) демонстрировали увеличенное содержание молекул главного комплекса гистосовместимости обоих классов (MHC I и MHC II), что свидетельствует об их вовлеченности в иммунный ответ во время реактивации вируса VZV в ганглиях [4, 123, 108].

В настоящей работе, согласно полученным результатам ПГН регистрировалась у пациентов с локализацией ОЛ на голове у 37,0%, при другой локализации поражения – у 11,7%. Риск формирования ПГН у пациентов с ОЛ при поражении n.*facialis*, n. *trigeminus* выше, чем у пациентов с другой локализацией ОЛ. Это объясняется особенностями строения черепно-мозговых нервов, развитием сосудистой сети и множественными коллатералями нервных волокон в челюстно-лицевой области. Доля миелинизированных нервных волокон в области головы больше. Поэтому возможна более быстрая передача импульсов в ЦНС. При повреждении ветвей тройничного нерва наблюдается стойкое повышение возбудимости болевых рецепторов.

В некоторых исследованиях показано, что изучение роли адаптивного Т-клеточного иммунного ответа в экспериментальной модели первичного ОЛ показало, что делеция Т-клеток, особенно CD4+, ведет к росту вирусной нагрузки, пролонгированной виремии и к более тяжелой форме VZV-инфекции [2].

В настоящем наблюдении наличие ДНК VZV в сыворотке методом ПЦР определялось на 1-й и 4-й неделе болезни. Было установлено, что на 1-й неделе болезни положительные результаты ПЦР ДНК VZV при неосложненной форме отмечены у 51,1% больных, при последующем формировании ПГН – у 57,1%. Различия между группами статистически незначимы ($p=0,67$). К 4-й неделе болезни положительный результат ПЦР ДНК VZV при неосложненной форме определялся у 18,0%, при последующем формировании ПГН – у 42,8% больных.

Согласно полученным результатам, можно предположить, что длительная вирусемия (до 4-й недели болезни) вызывает повреждение, демиелинизацию нейроцитов в спинномозговых и краиальных чувствительных корешках и узлах. Это способствует формированию патологического возбуждения нейронов и продолжительного болевого синдрома с развитием ПГН.

В некоторых работах, посвященных изучению клеточного иммунитета (Китай, 2025), у больных ОЛ, было показано снижение содержания CD3+, CD4+ и CD8+ у пациентов с ПГН [61]. Ряд исследователей (Нидерланды, 2024) доказали ускорение заживления везикул, формирование корок, предотвращение образования новых высыпаний у пациентов с ОЛ при проведении противовирусной терапии. Высказана гипотеза, что эффективная противовирусная терапия может предотвратить ПГН [121]. Эти результаты подтверждаются в данном исследовании. Было установлено, что при первичном обследовании при развитии ПГН уровень ИФН- γ более 2-х норм регистрировался у 10,7%, у пациентов с неосложненным, циклическим течением ОЛ – у 58,5% ($p=0,0001$). При первичном обследовании содержание ИЛ-6 более 2-х норм при формировании ПГН определялось у 7,1%, при циклическом течении ОЛ – у 67% ($p = 0,052$).

Подавление синтеза ИФН- γ является неблагоприятным фактором, который пролонгирует вирусемию. В свою очередь, длительная персистенция VZV вызывает deregуляцию синтеза медиаторов иммунного ответа и также формирует иммуносупрессию.

В работе нескольких авторов продемонстрирована противовирусная активность медиатора ИФН- γ , который полностью подавляет репликацию VZV в культуре фибробластов человеческого эмбриона, в то время как ИФН- α оказал лишь частичное воздействие. Ранее было установлено, что в культуре мононуклеаров человека, инфицированных VZV, ИФН- α вызывает поляризацию Т-хелперов I типа — основных продуцентов ИФН- γ адаптивного иммунного ответа, что указывает на значимую взаимосвязь между ИФН- α и ИФН- γ в иммунной защите против VZV [4, 109].

Эти результаты находят подтверждение в данной работе. У пациентов с ОЛ с последующим формированием ПГН при первичном обследовании содержание ИФН- γ и ИЛ-6 было в 2 раза ниже по сравнению с больными, у которых зарегистрировано неосложненное течение болезни (138,2 [132,3-140,5] Пг/мл и 62,2 [58,3-64,5] Пг/мл; 151,6 [149,9-152,3] Пг/мл и 68,5 [66,9-69,6] Пг/мл соответственно $p=0,015$, $p=0,018$).

У пациентов с неосложненным течением ОЛ наблюдалось плавное снижение содержания ИФН- γ и ИЛ-6 с их нормализацией к 4-й неделе наблюдения. У больных ОЛ с последующим развитием ПГН показатели ИЛ-6 и ИФН- γ оставались на уровне референсных значений.

У пациентов с ОЛ с последующим развитием ПГН, при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения сохраняется супрессия синтеза ИФН- γ и ИЛ-6, что подтверждает формирование неполноценного иммунного ответа, сохранение активной репликации VZV, пролонгацию болезни, поражение клеток-мишеней.

Согласно современным данным вирусологов, до настоящего времени не определен ген нейровирулентности VZV. Однако инфицирование культур дифференцированных нейронов искусственными мутантами VZV, лишенными одного из ORFs, позволило выделить мутант с делецией ORF7, неспособный к росту и распространению в нейронах, что было подтверждено *in vivo* в мышиной модели. Авторы рассматривают ORF7 как первый и, возможно,

главный фактор нейротропности VZV. Ранее той же группой исследователей ORF7 был впервые определен как фактор тропизма VZV к коже [77].

Однако, учитывая все сложности обсуждаемой проблемы, была разработана прогностическая модель вероятности развития ПГН у пациентов с ОЛ от различных факторов методом бинарной логистической регрессии с отбором факторов методом исключения. Была получена следующая регрессионная функция (7):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (7)$$

$$z = -0,51 + 0,009X_{\text{ДНК VZV}} + 3,7X_{\text{лок}} - 0,006X_{\text{ИФН у}}$$

Где P – вероятность формирования ПГН, $X_{\text{ДНК VZV}}$ - наличие ДНК VZV на 4-й неделе ОЛ (1 – выявление ПЦР ДНК VZV, 0 – отсутствие ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови), $X_{\text{лок}}$ - локализация высыпаний (0 – высыпания на теле, 1 - в области головы), $X_{\text{ИФНγ}}$ – содержание ИФН- γ в сыворотке крови при первичном обследовании у пациентов с ОЛ (в Пг/мл).

Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Исходя из коэффициента детерминации R^2 , в модели были учтены 39% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития ПГН. Пороговое значение логистической функции P составило 58,1%. Чувствительность и специфичность модели составили при выбранном пороговом значении 75,0% и 78,6% соответственно. Общая диагностическая эффективность модели составила 74,5%.

Учитывая анализ литературных данных, патогенез ОЛ полностью не раскрыт, но факты свидетельствуют об участии в этом процессе гликопротеинов gI и gE, продуктов ORF67 и ORF68 соответственно. Авторы установили ранее, что мутантный VZV, не формирующий гетеродимер gE-gI, который слабо реплицируется в течение 4 недель после заражения, но оказывает цитопатический эффект с распространенным поражением нейронов, сателлитных клеток и окружающих тканей через 2 месяца после инокуляции. Полагают, что гетеродимер gE-gI необходим для продуктивной VZV-инфекции нейронов с дальнейшим переходом в персистенцию, а отсутствие

взаимодействия gE и gI приводит к развитию хронического деструктивного процесса в сенсорных ганглиях [85].

Согласно вышеизложенному, было установлено, что ПГН достоверно чаще формируется с локализацией поражения в области головы, с длительной вирусемией (4-я неделя болезни), супрессией синтеза ИФН- γ (менее 2-х норм) при первичном обследовании. Вероятно, это связано с подавлением активации Th1-лимфоцитов и синтеза медиаторов иммунного ответа, сохранением активной репликации VZV. В свою очередь, VZV способен ингибировать синтез ИФН- γ , который является важнейшим регуляторным медиатором адаптивного иммунного ответа. Эти механизмы способствуют пролонгации вирусемии, повреждению нейронов.

Учитывая данные результаты исследования, можно утверждать, что динамическое наблюдение за иммунными показателями и репликативной активностью VZV способствует оптимизации стратегии лечения, что, в свою очередь, может предотвратить формирование постгерпетической невралгии.

ВЫВОДЫ

1. Среднетяжелая форма болезни определялась у 83,6%, тяжелая – у 16,4% пациентов с ОЛ. Сопутствующие заболевания (ИБС, онкологические заболевания, сахарный диабет 2 типа) регистрировались у 86% больных, формирование постгерпетической невралгии - у 22,9%. По данным первичного обследования ДНК VZV методом ПЦР выявлена в плазме крови у 57,1% больных.

2. У пациентов с тяжелой формой ОЛ отмечено угнетение синтеза ИЛ-1 β у 65,0% и ИЛ-6 - у 80,0% больных. У больных ОЛ с сопутствующими онкологическими заболеваниями определялась супрессия синтеза ИФН- γ у 69,5% пациентов. У больных ОЛ с отрицательными результатами ПЦР ДНК VZV при первичном обследовании определялись показатели ИФН- α и ИФН- γ в 1,5-2 раза выше по сравнению с пациентами с положительными результатами ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови.

3. Значимыми факторами, способствующими формированию ПГН, является локализация высыпаний на голове, положительный результат обнаружения ДНК VZV методом ПЦР в сыворотке крови на 4-й неделе болезни, супрессия синтеза ИФН- γ (содержание менее 2-х норм) по данным первичного обследования.

4. Была разработана прогностическая модель вероятности развития ПГН у пациентов с ОЛ в зависимости от различных клинико-лабораторных показателей. Чувствительность и специфичность модели составили 75,0% и 78,6% соответственно. Общая диагностическая эффективность модели составила 74,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью выявления риска формирования ПГН у пациентов с ОЛ врачами-инфекционистами назначается исследование содержания ИФН- γ методом ИФА на 5-й день болезни и определение ДНК VZV методом ПЦР сыворотки крови на 30-й день болезни.
2. У пациентов ОЛ в острую фазу болезни рекомендуется проводить оценку риска развития ПГН посредством разработанного онлайн-калькулятора, который находится в открытом доступе по qr-коду. Значение Р, равное или выше 58,1%, свидетельствует о высокой вероятности формирования ПГН, следовательно целесообразным считается продлить противовирусную терапию до элиминации вируса для предотвращения формирования ПГН.



ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая полученные результаты исследования, представляется целесообразным продолжение исследовательской работы. Наиболее перспективным является изучение клинико-патогенетических особенностей осложненных и неосложненных форм ОЛ, механизмов иммуногенеза, комплексная оценка показателей иммунного ответа, оценка репликативной активности VZV, что способствует разработке патогенетически обоснованной терапии с комбинацией противовирусных и иммунокорригирующих препаратов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - антиген

АТ - антитела

АЦ-ТФ – ацикловиртрифосфат

в/м - внутримышечно

ДИ – доверительный интервал

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-2 интерлейкин-2

ИЛ-4 интерлейкин-4

ИЛ-6 интерлейкин-6

ИЛ-12 - интерлейкин-12

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β

ИФН- α - интерферон- α

ИФН- β - интерферон

ИФН- γ - интерферон- γ

ИФН- λ 1 - интерферона- λ 1

ИФН- λ 3 - интерферона- λ 3

ИФА – иммуноферментный анализ

ОАК – общий анализ крови

ОЛ – опоясывающий лишай

ОШ – отношение шансов

ПГН – постгерпетическая невралгия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СМЖ – спинномозговая жидкость

СГБ - синдром Гийена-Барре

ФНО - фактор некроза опухоли

ЦНС – центральная нервная система

ЦТЛ - цитотоксические Т-лимфоциты

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

AUC – area under curve (ROC-кривая)

IgA - иммуноглобулин А

IgM - иммуноглобулин М

IgG - иммуноглобулин G

NK – натуральный киллер

PAMP - патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

SGC - сателлитные глиальные клетки

Tfh - Т-фолликулярный хелпер

Th – Т-хелпер

VZV –Varicella zoster virus

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимбарова, Л. М. [и др.] Простой герпес (ПГ) у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. Международная ассоциация специалистов в области инфекций (МАСОИ). – М., 2025. – 79 с.
2. Алимбарова, Л. М. Эффективность герпетической поливакцины в лечении часто рецидивирующей герпес-вирусной инфекции / Л. М. Алимбарова, Н. Д. Львов, М. В. Мезенцева // Современная медицина. – 2018. – № 3. – С. 26–32.
3. Анализ зависимой от toll-подобных рецепторов выработки провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови человека *in vitro* у здоровых доноров у больных первичным иммунодефицитом / Л. В. Ковалчук, М. В. Хорева, А. С. Варивода [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 68–71.
4. Бикбаева, Т. В. Прогностические критерии развития разных вариантов течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза и эффективность иммунокорригирующей терапии больных / Т. В. Бикбаева // Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины. – 2023. – Т. 108, № 1. – С. 20–30.
5. Вакцины как средство специфической иммунокоррекции при герпетических инфекциях / И. Ф. Баринский, Л. М. Алимбарова, А. А. Лазаренко [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т. 59, № 1. – С. 5–11.
6. Викулов, Г. Х. Герпесвирусные инфекции человека в XXI веке: принципы диагностики и терапии / Г. Х. Викулов // Доктор.Ру. – 2015. – № 7. – С. 34–38.
7. Викулов, Г. Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение / Г. Х. Викулов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 3. – С. 35–40.

8. Викулов, Г. Х. Иммунологические аспекты герпес-вирусных инфекций / Г. Х. Викулов // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 104–116.
9. Волобуева, А. А. Цитокиновый профиль у больных опоясывающим герпесом / А. А. Волобуева // Вестник Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина. – 2024. – Т. 32, № 4. – С. 535–541.
10. Герпес опоясывающий : клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов // Методический центр аккредитации специалистов : [сайт]. – URL: [https://library.medadtech.ru/rest/documents/cr_839/](https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_839/) (дата обращения: 20.10.2025).
11. Данилов, А. Б. Управление болью. Биopsихосоциальный подход : руководство для врачей / А. Б. Данилов. – М. : АММ-пресс, 2016. – 636 с. – ISBN 978-5-9904135-1-1.
12. Диагностика и лечение герпетических инфекций / В. А. Исаков, Д. В. Исаков, Е. И. Архипова, Г. С. Архипов // Вестник Новгородского государственного университета. – 2019. – № 3. – С. 31–35.
13. Железникова, Г. Ф. Вирус ветряной оспы-опоясывающего герпеса и иммунный ответ / Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко, Е. Ю. Скрипченко // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7, № 16. – С. 35–48.
14. Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции / Д. М. Собчак, Н. Е. Волский, Т. А. Свинцова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 118–127.
15. Иммуномодуляторы и специфические инактивированные вакцины как средство экстренной профилактики острых вирусных инфекций и профилактики рецидивов хронических вирусных заболеваний / И. Ф. Баринский, Л. М. Алимбарова, А. А. Лазаренко [и др.] // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 2. – С. 95–98.
16. Индекс avidности антител как вспомогательный метод диагностики герпесвирусных инфекций / Г. Ж. Байгазиева, Н. С. Божбанбаева

- Г. К. Ксетаева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 113–114.
17. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / В. А. Исакова, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 667 с. – ISBN 978-5-299-00454-0.
 18. Исаков, В. А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций / В. А. Исаков, Д. В. Исаков // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 4. – С. 16–24.
 19. Исаков, Д. В. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика) : руководство для врачей / Д. В. Исаков, В. А. Исаков. – СПб. : СпецЛит, 2021. – 539 с. – ISBN 978-5-299-01051-0.
 20. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней / А. А. Шульдяков, Е. П. Ляпина, Л. А. Соболева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63, № 3/4. – С. 28–36.
 21. Кадохова, Л. А. Особенности иммунного ответа при герпетических инфекциях / Л. А. Кадохова, Н. Р. Айларова // Наука и образование сегодня. – 2019. – № 8. – С. 79–80.
 22. Каракулова, Ю. В. Качество жизни больных с нейропатическим болевым синдромом после опоясывающего герпеса / Ю. В. Каракулова, С. А. Кириченко // Журнал МедиАль : электронный журнал. – 2013. – № 2. – С. 16–18. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-bolnyh-s-neuropaticheskim-bolevym-sindromom-posle-opoyasyvayuscheego-gerpesa?ysclid=lvw3yimr4t770210507>. – Дата публикации: 01.05.2013.
 23. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 549 с. – ISBN 978-5-93929-171-2.
 24. Кныш, С. В. Клинико-иммунологические аспекты опоясывающего герпеса, осложненного постгерпетической невралгией : 14.03.09 : дис. ... канд. мед. наук / Кныш Сергей Васильевич ; науч. руководитель Е. В. Маркелова ; Тихоокеанский государственный медицинский университет. – Владивосток, 2019. – 147 с.

25. Коровина, А. Н. Поиск ингибиторов репликации вируса герпеса: 30 лет после ацикловира / А. Н. Коровина, М. К. Куханова, С. Н. Кочетков // Biotechnologia acta. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 78–85.
26. Макарова, И. В. Клинико-лабораторные особенности герпетической инфекции и хронического гепатита С у больных ВИЧ/СПИД : 14.01.09 : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Макарова Инна Васильевна ; науч. руководитель Е. А. Иоанниди ; Волгоградский государственный медицинский университет. – СПб., 2011. – 23 с.
27. Максимова, М. Ю. Невралгия (невропатия), обусловленная опоясывающим герпесом / М. Ю. Максимова, Н. А. Синева, Н. П. Водопьянов // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 11. – С. 93–99.
28. Махнева, Н. В. Иммунофлюоресценция в клинике аутоиммунных буллезных дерматозов : пособие для врачей / Н. В. Махнева, Л. В. Белецкая. – М. : Академия Естествознания, 2010. – 44 с. – ISBN 978-5-91327-103-7.
29. Менделевич, Е. Г. Постгерпетическая невралгия: лечебно-профилактические аспекты и терапия препагабалином / Е. Г. Менделевич, С. В. Менделевич // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 57–61.
30. Неверов, В. А. Герпесвирусные инфекции, вызываемые лимфотропными вирусами. Часть V / В. А. Неверов, Т. П. Демиденко, В. В. Васильев // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 5–13.
31. Неврологические проявления реактивации вируса опоясывающего герпеса / А. М. Рюмин, Д. М. Собчак, И. А. Отмахова, О. А. Сабурова // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 31–42.
32. Одокиенко, А. Ю. Герпетическая инфекция: пути и возможности фармакотерапии / А. Ю. Одокиенко, Ю. В. Редькин // Омский научный вестник. – 2003. – № 2. – С. 167–171.
33. Основы полимеразной цепной реакции (ПЦР) : методическое пособие / сост. В. В. Зорина. – М. : ДНК-Технология, [2021]. – 148 с. – URL: <https://dna-technology.ru/information/aboutamethod> (дата обращения: 20.10.2025).

34. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с опоясывающим герпесом с целью прогнозирования постгерпетической невралгии / О. А. Сабурова, Т. В. Щуклина, М. В. Шкарина [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – № 3. – С. 125–129.
35. Пирадов, М. А. Болезненная невропатия тройничного нерва, обусловленная опоясывающим герпесом / М. А. Пирадов, М. Ю. Максимова, Н. А. Синева // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 62–67.
36. Полимеразная цепная реакция. История открытия. Новый этап развития / Ф. Н. Гильмиярова, Н. А. Колотьева, О. А. Гусякова, И. Ф. Сидорова // Ремедиум Приволжье. – 2017. – № 4. – С. 17–21.
37. Рудакова, А. А. Эффективность синтетических неоантигенных пептидов в модели персонализированной противоопухолевой вакцины : 3.1.6 : дис. ... канд. биол. наук / Рудакова Анна Андреевна ; науч. руководители В. С. Косоруков, К. С. Титов ; Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина. – М., 2023. – 114 с.
38. Сайбель, А. В. Клинико-иммунологическая характеристика хронической рецидивирующей и латентной герпетической инфекции и обоснование алгоритма ботулинотерапии на ее фоне : 14.03.09 : дис. ... канд. мед. наук / Сайбель Анастасия Валерьевна ; науч. руководитель Е. В. Маркелова ; Тихookeанский государственный медицинский университет. – Владивосток, 2013. – 161 с.
39. Свинцова, Т. А. Характеристика иммунного ответа у больных с герпетической инфекцией и ее значение в прогнозировании течения болезни : 14.01.09 : дис. ... канд. мед. наук / Свинцова Татьяна Александровна ; науч. руководитель Д. М. Собчак ; Нижегородская государственная медицинская академия. – СПб., 2014. – 207 с.
40. Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты / под ред. В. А. Козлова, С. В. Сенникова. – Новосибирск : Наука, 2004. – 324 с. – ISBN 5-02-032447-7.

41. Скворцов, В. В. Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней / В. В. Скворцов, Р. Г. Мязин, Д. Н. Емельянов // Лечащий врач. – 2004. – № 9. – С. 8–11.
42. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е. В. Мелёхина, А. Д. Музыка, М. Ю. Калугина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 13–19.
43. Собчак, Д. М. Клинико-иммунологические критерии прогнозирования постгерпетической невралгии и эффективности иммуокорригирующей терапии у больных с опоясывающим герпесом / Д. М. Собчак, О. А. Сабурова // Новые вызовы – новые исследования : сборник статей III Международной научно-практической конференции (Петрозаводск, 23 января 2023 г.) / под ред. И. И. Ивановской, М. В. Посновой. – Петрозаводск, 2023. – С. 166–173.
44. Соколова, Т. М. Активация генов сигнальных путей иммунитета: различия индивидуальная чувствительность клеток крови человека к препаратам интерферонов и индукторов интерферонов / Т. М. Соколова // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 7–18.
45. Сорокин, Ю. Н. Герпетические поражения периферической нервной системы. Лекция (первое сообщение) общее представление и клинические проявления / Ю. Н. Сорокин // Международный неврологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 148–154.
46. Таха, Т. В. Опоясывающий герпес: клиника, диагностика, принципы терапии / Т. В Таха // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 34. – С. 1644–1646.
47. Филатова, Е. Г. Опоясывающий герпес и герпес-ассоциированная боль / Е. Г. Филатова // Лечащий врач. – 2011. – № 5. – С. 24–27.
48. Халдин, А. А. Дифференцированный подход к лечению и вторичной профилактике рецидивов простого герпеса / А. А. Халдин, М. А. Самгин // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 179–181.

49. Хмылов, А. Г. Миксоферон и мультиферон : методические рекомендации для ветеринарных врачей / А. Г. Хмылов, А. В. Гавриков. – М. : Мосагроген, 2013. – 44 с.
50. Ходак, Л. А. Трудности диагностики болевого синдрома при опоясывающем герпесе у ребенка 16 лет (клиническое наблюдение) / Л. А. Ходак, В. И. Огиенко, А. С. Ходак // Актуальная инфектология. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 172–174.
51. Цитокиновый профиль новорожденных детей с генерализованной герпетической инфекцией / М. А. Левкович, Л. В. Кравченко, А. Ю. Левкович, М. В. Пятикова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 2, ч.1. – С. 368–370.
52. Черевко, Н. А. Иммунологические механизмы реактивации герпетической инфекции и ее связь с аллергопатологией : 14.03.03 : дис. ... д-ра мед. наук / Черевко Наталья Анатольевна ; науч. консультанты В. В. Новицкий, В. В. Климов ; Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2012. – 226 с.
53. Черевко, Н. Особенности цитокинового профиля при различных типах клинического течения герпесвирусной инфекции / Н. Черевко, Л. Огородова, В. Климов // Врач. – 2010. – № 4. – С. 45–46.
54. Шаков, И. М. Опоясывающий лишай / И. М. Шаков // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. [1–6].
55. Шитикова, Г. С. Применение герпетической вакцины для лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции / Г. С. Шитикова, С. В. Петровский, Ю. Ю. Абросимова // Лабораторная диагностика. – 2012. – № 3. – С. 5–7.
56. Шульженко, А. Е. Герпесвирусные инфекции: современный взгляд на проблему / А. Е. Шульженко, Р. В. Щубелко, И. Н. Зуйкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 338 с. – ISBN 978-5-9704-6856-2.

57. Шульженко, А. Е. Рецидивирующая герпес-вирусная инфекция: возможности иммунотропной терапии / А. Е. Шульженко, И. Н. Зуйкова, Р. В. Щубелко // Бюллетень медицинской науки. – 2015. – № 3. – С. 43–51.
58. Щубелко, Р. В. Коррекция мукозального иммунитета и противовирусная терапия с часто рецидивирующими хронических тонзиллитов/фарингитов с локальной репликацией герпес-вирусов / Р. В. Щубелко, И. Н. Зуйкова, А. Е. Шульженко // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 6. – С. 540–549.
59. A case of zoster sine herpete of the trigeminal nerve / M. Kasahara, T. Ichinohe, T. Sano [et al.] // The bulletin of Tokyo Dental College. – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 47–51.
60. A novel recombinant ORF7-siRNA delivered by flexible nano-liposomes inhibits varicella zoster virus infection / J. Pei, Y. Tian, W. Ye [et al.] // Cell and bioscience : electronic journal. – 2023. – Vol. 13, № 1. – URL: <https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-023-01108-1>. – Дата публикации: 12.09.2023.
61. Absence of circulating natural killer and primed CD8+ cells in life-threatening varicella / M. Vossen, M. Biezeveld, M. Jong [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2005. – Vol. 191, № 2. – P. 198–206.
62. Acute pain and postherpetic neuralgia related to varicella zoster virus reactivation: comparison between typical herpes zoster and zoster sine herpete / F. Drago, A. Herzum, G. Ciccarese [et al.] // Journal of medical virology. – 2019. – Vol. 91, № 2. – P. 287–295.
63. Acute phase reaction and acute phase proteins / E. Gruys, M. J. Toussaint, T. A. Niewold, S. J. Koopmans // Journal of Zhejiang University. Science. B. – 2005. – Vol. 6, № 11. – P. 1045–1056.
64. Argoff, C. E. Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia / C. E. Argoff // Postgraduate medicine. – 2011. – Vol. 123, № 5. – P. 134–142.
65. Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine

- herpete / S. Kido S. Sugita, S. Horie [et al.] // The British journal of ophthalmology. – 2008. – Vol. 92, № 4. – P. 505–508.
66. Bakacs, T. Combination therapy for the treatment of shingles with an immunostimulatory vaccine virus and acyclovir / T. Bakacs, V. Sandig, I. Kovesdi // Pharmaceuticals : electronic journal. – 2023. – Vol. 16, № 2. – URL: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/2/226>. – Дата публикации: 01.02.2023.
67. CD4 T cell immunity is critical for the control of simian varicella virus infection in a nonhuman primate model of VZV infection / K. Haberthur, F. Engelmann, B. Park [et al.] // PLoS pathogens : electronic journal. – 2011. – Vol. 7, № 11. – URL: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002367>. – Дата публикации: 10.11.2011.
68. Cerebrospinal fluid interleukin 8 concentrations and the subsequent development of postherpetic neuralgia / N. Kotani, R. Kudo, Y. Sakurai [et al.] // The American journal of medicine. – 2004. – Vol. 116, № 5. – P. 318–324.
69. Characterization of the host immune response in human ganglia after herpes zoster / K. Gowrishankar, M. Steain, A. L. Cunningham [et al.] // Journal of virology. – 2010. – Vol. 84, № 17. – P. 8861–8870.
70. Chronic active varicella zoster virus infection / J. Wolf, M. A. Nagel, R. Mahalingam [et al.] // Neurology. – 2012. – Vol. 79, № 8. – P. 828–829.
71. Comprehensive comparison of therapeutic efficacy of radiofrequency thermocoagulation and pulsed radiofrequency in treatment of elderly patients with thoracic postherpetic neuralgia / S. Wang, H. Wang, H. Wang [et al.] // Medical science monitor : electronic journal. – 2023. – Vol. 29. – URL: <https://medscimonit.com/abstract/full/idArt/942108>. – Дата публикации: 11.12.2023.
72. CTLA-4-expression on VZV-specific T cells in CSF and blood is specifically increased in patients with VZV related central nervous system infections / D. Schub, M. Fousse, K. Fabender [et al.] // European journal of immunology. – 2018. – Vol. 48, № 1. – P. 151–160.

73. Current in vivo models of Varicella-Zoster virus neurotropism / R. Mahalingam, A. Gershon, M. Gershon [et al.] // Viruses : electronic journal. – 2019. – Vol. 11, № 6. – URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/6/502>. – Дата публикации: 31.05.2019.
74. DasGupta, R. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies / R. DasGupta, C. J. Fowler // Drugs. – 2003. – Vol. 63, № 2. – P. 153–166.
75. Demyelinating disorders: update on transverse myelitis / C. Krishnan, A. I. Kaplin, C. A. Pardo [et al.] // Current neurology and neuroscience reports. – 2006. – Vol. 6, № 3. – P. 236–243.
76. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria / C. Fokke, B. Van den Berg, J. Drenthen [et al.] // Brain: a journal of neurology. – 2014. – Vol. 137, № 1. – P. 33–43.
77. Distinctive roles for type I and type II interferons and interferon regulatory factors in the host cell defense against Varicella-Zoster virus / N. Sen, P. Sung, A. Panda, A. M. Arvin // Journal of virology : electronic journal. – 2018. – Vol. 92, № 10. – URL: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.01151-18>. – Дата публикации: 12.10.2018.
78. Efficacy of intrathecal midazolam with or without epidural methylprednisolone for management of post-herpetic neuralgia involving lumbosacral dermatomes / G. P. Dureja, H. Usmani, M. Khan [et al.] // Pain physician. – 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 213–221.
79. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder / M. R. Liebowitz, A. L. Manley, S. K. Padmanabhan [et al.] // Current medical research and opinion. – 2008. – Vol. 24, № 7. – P. 1877–1890.
80. Evaluation of the efficacy of unipolar and bipolar spinal dorsal root ganglion radiofrequency thermocoagulation in the treatment of postherpetic neuralgia / J. Zhu, G. Luo, Q. He, M. Yao // The Korean journal of pain. – 2022. – Vol. 35, № 1. – P. 114–123.

81. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults / P. J. Wiffen, S. Derry, R. F. Bell [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews : electronic journal. – 2017. – Vol. 6, № 6. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007938.pub4/full>. – Дата публикации: 09.07.2017.
82. Garnock-Jones, K. P. Lidocaine 5% medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia / K. P. Garnock-Jones, G. M. Keating // Drugs. – 2009. – Vol. 69, № 15. – P. 2149–2165.
83. Gilden, D. Varicella-zoster / D. Gilden, M. A. Nagel, R. J. Cohrs // Handbook of clinical neurology. – 2014. – Vol. 123. – P. 265–283.
84. Gordon, P. H. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barre syndrome / P. H. Gordon, A. J. Wilbourn // Archives of neurology. – 2001. – Vol. 58, № 6. – P. 913–917.
85. Granzyme B cleaves multiple herpes simplex virus 1 and Varicella-Zoster virus (VZV) gene products, and VZV ORF4 inhibits natural killer cell cytotoxicity / C. Gerada, M. Steain, T. M. Campbell [et al.] // Journal of virology : electronic journal. – 2019. – Vol. 93, № 10. – URL: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.01140-19>. – Дата публикации: 29.10.2019.
86. Herpes virus, oral clinical signs and qol: systematic review of recent / S. Crimi, L. Fiorillo, A. Bianchi [et al.] // Viruses : electronic journal. – 2019. – Vol. 11, № 5. – URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/5/463>. – Дата публикации: 21.05.2019.
87. Herpes zoster ophthalmicus and varicella zoster virus vasculopathy / F. Bandeira, M. Roizenblatt, G. C. Levi [et al.] // Arquivos brasileiros de oftalmologia. – 2016. – Vol. 79, № 2. – P. 126–129.
88. Herpes zoster risk in immunocompromised adults in the United States: a systematic review / S. L. McKay, A. Guo, S. A. Pergam, K. Dooling // Clinical infectious diseases. – 2020. – Vol. 71, № 7. – P. e125–e134.

89. Hospitalization burden related to herpes zoster infection during the COVID-19 pandemic in Spain (2020–2021) / V.-M. Irigoyen-Mansilla, R. Gil-Prieto, E. Gea-Izquierdo [et al.] // Human vaccines and immunotherapeutics. – 2023. – Vol. 19, № 2. – P. [1–9].
90. Impact of type 1 versus type 2 diabetes on developing herpes zoster and post-herpetic neuralgia: a population-based cohort study / S.-Y. Wen, C. Ou-Yang, C. Chang [at al.] // Acta dermatovoenerologica. – 2023. – Vol. 103. – P. 9400.
91. Impaired oxidative status as a potential predictor in clinical manifestations of herpes zoster / M. Khazan, M. Hedayati, R. M. Robati [at al.] // Journal of medical virology. – Vol. 90, № 10. – P. 1604–1610.
92. Jain, P. Subcutaneous injection of botulinum toxin in patients with post herpetic neuralgia. A preliminary study / P. Jain, M. Jain, S. Jain // The journal of the Association of Physicians of India. – 2018. – Vol. 66, № 7. – P. 48–49.
93. Kennedy, P. G. E. Clinical features of varicella-zoster virus infection / P. G. E. Kennedy, A. A. Gershon // Viruses : electronic journal. – 2018. – Vol. 10, № 11. – URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/11/609>. – Дата публикации: 02.11.2018.
94. Kennedy, P. G. E. Issues in the treatment of neurological conditions caused by reactivation of varicella zoster virus (VZV) / P. G. E. Kennedy // Neurotherapeutics. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 509–513.
95. Kennedy, P. G. Zoster sine herpete: it would be rash to ignore it / P. G. Kennedy // Neurology. – 2011. – Vol. 76, № 5. – P. 416–417.
96. Kleinschmidt-DeMasters, B. K. Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates / B. K. Kleinschmidt-DeMasters, D. H. Gilden // Archives of pathology and laboratory medicine. – 2001. – Vol. 125, № 6. – P. 770–780.
97. Le, P. Herpes zoster infection / P. Le, M. Rothberg // The BMJ: British medical journal. – 2019. – Vol. 364. – P. [1–6].
98. Lewis, G. V. Zoster sine herpete / G. V. Lewis // British medical journal. – 1958. – Vol. 2, № 5093. – P. 418–421.

99. Liesegang, T. J. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity / T. J. Liesegang // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115. – Suppl. 2. – P. 3–12.
100. Local and systemic cytokine expression in patients with postherpetic neuralgia / N. Ücayler, M. Valet, W. Kafke [et al.] // PLoS one : electronic journal. – 2014. – Vol. 9, № 8. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0105269>. – Дата публикации: 15.08.2014.
101. Marieb, E. N. Essentials of human anatomy and physiology / E. N. Marieb. – 9th ed. – San Francisco [et al.] : Benjamin Cummings, 2009. – 592 p. – ISBN 978-0321513533.
102. Nagel, M. A. Varicella zoster virus vasculopathy / M. A. Nagel, A. N. Bubak // The journal of infectious diseases. – 2018. – Vol. 218. – Suppl. 2. – P. S107–S112.
103. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus / D. H. Gilden, B. K. Kleinschmidt-DeMasters, J. J. LaGuardia [et al.] // The New England journal of medicine. – 2000. – Vol. 342, № 9. – P. 635–645.
104. Neurological disease produced by varicella zoster virus reactivation without rash / D. Gilden, R. J. Cohrs, R. Mahalingam, M. A. Nagel // Current topics in microbiology and immunology. – 2010. – Vol. 342. – P. 243–253.
105. Neuronal death caused by HMGB1-evoked via Inflammasomes from thrombin-activated microglia cells / M.-L. Sheu, L.-Y. Pan, C.-N. Yang [et al.] // International journal of molecular sciences : electronic journal. – 2023. – Vol. 24, № 16. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/16/12664>. – Дата публикации: 01.08.2023.
106. Nishiyama, Y. Anti-apoptotic protein kinase of herpes simplex virus / Y. Nishiyama, T. Murata // Trends in microbiology. – 2002. – Vol. 10, № 3. – P. 105–107.

107. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials / M. J. Wood, R. Kay, R. H. Dworkin [et al.] // Clinical infectious diseases. – 1996. – Vol. 22, № 2. – P. 341–347.
108. Persistence of a T cell infiltrate in human ganglia years after herpes zoster and during post-herpetic neuralgia / J. P. Sutherland, M. Steain, M. E. Buckland [et al.] // Frontiers in microbiology : electronic journal. – 2019. – Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.02117/full>. – Дата публикации: 11.09.2019.
109. Persistence of Varicella-Zoster virus-specific plasma cells in adult human bone marrow following childhood vaccination / C. S. Eberhardt, A. Wieland, T. H. Nasti [et al.] // Journal of virology : electronic journal. – 2020. – Vol. 94, № 10. – URL: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.02127-19>. – Дата публикации: 16.06.2020.
110. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis / N. B. Finnerup, N. Attal, S. Haroutounian [et al.] // The Lancet. Neurology. – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. 162–173.
111. Prognostic factors in herpes zoster oticus (Ramsay Hunt syndrome) / S. Coulson, G. R. Croxson, R. Adams, V. Oey // Otology and neurotology. – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 1025–1030.
112. Randomized clinical trial of famciclovir or acyclovir for the treatment of herpes zoster in adults / H. Pott Jr., M. F. B. De Oliveira, S. Gambero, R. B. Amazonas // International journal of infectious diseases: IJID : electronic journal. – 2018. – Vol. 72. – P. 11–15. – URL: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(18\)34408-4/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(18)34408-4/fulltext). – Дата публикации: 07.05.2018.
113. Recommendations for the management of herpes zoster / R. H. Dworkin, R. W. Johnson, J. Breuer [et al.] // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious diseases society of America. – 2007. – Vol. 44. – Suppl. 1. – P. S1–S26.
114. Shahrizaila, N. Guillain-Barre syndrome / N. Shahrizaila, H. C. Lehmann, S. Kuwabara // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 1028. – P. 1214–1228.

115. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection / M. Birlea, G. Arendt, E. Orhan [et al.] // Journal of the neurological sciences. – 2011. – Vol. 304, № 1/2. – P. 22–24.
116. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia / L. Xiao, S. Mackey, H. Hui [et al.] // Pain medicine. – 2010. – Vol. 11, № 12. – P. 1827–1833.
117. T cell immunity in HSV-1- and VZV-infected neural ganglia / M. Boeren, P. Meysman, K. Laukens [et al.] // Trends in microbiology. – 2023. – Vol. 31, № 1. – P. 51–61.
118. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // Cold Spring Harbor perspectives in biology : electronic journal. – 2014. – Vol. 6, № 10. – URL: <https://cshperspectives.cshlp.org/content/6/10/a016295.long>. – Дата публикации: 04.09 2014.
119. Tayyar, R. Herpes simplex virus and varicella zoster virus infections in cancer patients / R. Tayyar, D. Ho // Viruses : electronic journal. – 2023. – Vol. 15, № 2. – URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/2/439>. – Дата публикации: 05.02.2023.
120. The characterization of varicella zoster virus-specific t cells in skin and blood during aging / M. Vukmanovic-Stejic, D. Sandhu, J. A. Seidel [at al.] // The Journal of investigative dermatology. – 2015. – Vol. 135, № 7. – P. 1752–1762.
121. The effect of erector spinae plane blockade on prevention of postherpetic neuralgia in elderly patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial / Z. M. Lin, H. F. Wang, F. Zhang [et al.] // Pain physician. – 2021. – Vol. 24, № 7. – P. E1109–E1118.
122. The epidemiology of herpes zoster and postherpetic neuralgia in China: results from a cross-sectional study / F. Yang, S. Yu, B. Fan [et al.] // Pain and therapy : electronic journal. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 249–259. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40122-019-0127-z>. – Дата публикации: 19.06.2019.

123. The link between varicella and immune system: which children will develop acute cerebellitis? / E. Bozzola, R. Carsetti, E. Mortari [et al.] // Italian journal of pediatrics : electronic journal. – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 75–79. – URL: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-020-00840-5>. – Дата публикации: 29.05.2020.
124. The potential protective effects of pre-injury exercise on neuroimmune responses following experimentally-induced traumatic neuropathy: a systematic review with meta-analysis / M. A. Koop, M. L. S. Sleijser-Koehorst, C. R. Hooijmans [et al.] // Frontiers in immunology : electronic journal. – 2023. – Vol. 14. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1215566/full>. – Дата публикации: 11.09.2023.
125. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial / A. Binder, J. Bruxelle, P. Rogers [et al.] // Clinical drug investigation. – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 393–408.
126. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults / S. Derry, A. S. Rice, P. Cole [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews : electronic journal. – 2017. – Vol. 1, № 1. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007393.pub4/full>. – Дата публикации: 13.01.2017.
127. Transforaminal epidural block and erector spinae plane block to manage acute zoster-associated pain: a retrospective case-control study / H. Soh, Y. Ko, J. Shin, E. D. Kim // Medicina. – 2024. – Vol. 60, № 3. – P. 453.
128. Uncini, A. Hyper-reflexia in Guillain-Barre syndrome: systematic review / A. Uncini, F. Notturno, S. Kuwabara // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2020. – Vol. 91, № 3. – P. 278–284.
129. Up-date on clinical management of postherpetic neuralgia and mechanism-based treatment: new options in therapy / J. Forstenpointner, A. S. C. Rice, N. B. Finnerup, R. Baron // The Journal of infectious diseases. – 2018. – Vol. 218. – Suppl. 2. – P. S120–S126.

130. Varicella zoster-вирусная инфекция: иммунитет, диагностика и моделирование *in vivo* / В. Ф. Лавров, О. А. Свитич, А. С. Казанова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 4. – С. 82–89.
131. Varicella zoster virus infection / A. A. Gershon, J. Breuer, J. I. Cohen [et al.] // Nature reviews. Disease primers : electronic journal. – 2015. – Vol. 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/nrdp201516>. – Дата публикации: 02.07.2015.
132. Varicella-zoster virus: pathogenesis, incidence patterns and vaccination programs / G. Gabutti, M. Franchi, L. Maniscalco, A. Stefanati // Minerva pediatrica. – 2016. – Vol. 68, № 3. – P. 213–215.
133. Visceral disseminated varicella-zoster virus infection in an immunocompetent host / Y. Matsuo, Y. Igarashi, N. Aoyama [et al.] // Clinical journal of gastroenterology. – 2022. – Vol. 15, № 3. – P. 568–574.
134. Warren-Gash, C. Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned / C. Warren-Gash, H. Forbes, J. Breuer // Expert review of vaccines. – 2017. – Vol. 16, № 12. – P. 1191–1201.
135. Yeh, S. Orbital apex syndrome / S. Yeh, R. Foroozan // Current opinion in ophthalmology. – 2004. – Vol. 15, № 6. – P. 490–498.
136. Yue, J. Humoral cytokine levels in patients with herpes zoster: a meta-analysis / J. Yue, M. Yao // Journal of pain research : electronic journal. – 2024. – Vol. 17. – P. 887–902. – URL: <https://www.dovepress.com/humoral-cytokine-levels-in-patients-with-herpes-zoster-a-meta-analysis-peer-reviewed-fulltext-article-JPR>. – Дата публикации: 05.03.2024.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Характеристика больных ОЛ (пол, степень тяжести, сопутствующие заболевания).....	46
Таблица 2 – Показатели цитокинов у здоровых лиц.....	49
Таблица 3 — Содержание медиаторов иммунного ответа со среднетяжелой и тяжелой формой ОЛ и развитием ПГН.....	53
Таблица 4 — Частота повышения ИЛ-1 β у пациентов с ОЛ с тяжелой и среднетяжелой формой (по данным первичного обследования).....	54
Таблица 5 — Частота повышения ИЛ-6 у пациентов с ОЛ у пациентов с ОЛ с тяжелой и среднетяжелой формой (по данным первичного обследования).....	55
Таблица 6 — Содержание медиаторов иммунного ответа у пациентов с ОЛ с различными сопутствующими заболеваниями (по данным первичного обследования).....	56
Таблица 7 — Частота и кратность повышения ИФН- γ у пациентов с сопутствующей патологией при первичном обследовании.....	57
Таблица 8 — Частота определения ДНК VZV у мужчин и женщин с ОЛ по данным первичного обследования.....	60
Таблица 9 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у пациентов тяжелой и среднетяжелой формой.....	60
Таблица 10 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у пациентов разного возраста с ОЛ при первичном обследовании.....	61
Таблица 11 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном ОЛ по данным первичного обследования.....	61
Таблица 12 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у пациентов с лейкоцитарной реакцией при ОЛ при первичном обследовании.....	62
Таблица 13 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у пациентов	

с разной локализацией ОЛ по данным первичного обследования.....	62
Рисунок 1 — Содержание медиаторов иммунного ответа у больных с разными результатами определения ПЦР ДНК VZV.....	63
Таблица 14 — Частота и кратность повышения ИФН- α у пациентов с ОЛ с разными результатами определения ПЦР ДНК VZV.....	64
Таблица 15 — Частота и кратность повышения ИФН- γ у пациентов с ОЛ с разными результатами определения ПЦР ДНК VZV	65
Рисунок 2 — Уровень показателей медиаторов иммунного ответа у пациентов с ОГ с различными показателями уровня лейкоцитов.....	66
Таблица 16 — Частота и кратность повышения ИЛ-1 β у пациентов с ОЛ с разными показателями уровня лейкоцитов.....	68
Таблица 17 — Частота и кратность повышения ИЛ-6 у пациентов с ОЛ с разными показателями уровня лейкоцитов.....	68
Таблица 18 — Частота регистрации ПГН в зависимости от пола у пациентов с ОЛ.....	73
Таблица 19 — Частота регистрации ПГН в зависимости от возраста у пациентов с ОЛ.....	74
Таблица 20 — Частота регистрации ПГН в зависимости от локализации высыпаний у пациентов с ОЛ.....	75
Таблица 21 — Частота регистрации ПГН в зависимости от лейкоцитарной реакции крови у пациентов с ОЛ.....	76
Таблица 22 — Частота определения ПЦР ДНК VZV у больных ОГ с неосложненным течением ОЛ и у пациентов с последующим формированием ПГН.....	79
Таблица 23 — Вероятность развития ПГН по результатам ПЦР ДНК VZV при первичном обследовании при разных вариантах течения ОЛ.....	79
Таблица 24 — Вероятность развития ПГН по результатам ПЦР ДНК VZV при разных вариантах течения ОЛ на 4-й неделе болезни.....	80
Таблица 25 - Вероятность развития ПГН в зависимости от сроков начала противовирусной терапии.....	81

Таблица 26 — Частота повышения ИФН- γ у пациентов с последующим формированием ПГН при первичном обследовании.....	84
Рисунок 3 - Мозаичная диаграмма для сравнения содержания ИФН- γ и наличия ПГН.....	84
Таблица 27 — Частота повышения ИЛ-6 у пациентов с последующим формированием ПГН при первичном обследовании.....	85
Рисунок 4 — Мозаичная диаграмма для сравнения наличия ПГН и содержания ИЛ-6 в крови.....	86
Таблица 28 — Частота формирования ПГН в зависимости от повышения ИЛ-1 β у пациентов при первичном обследовании.....	86
Таблица 29 — Частота формирования ПГН в зависимости от повышения ИФН- α у пациентов при первичном обследовании.....	87
Таблица 30 — Содержание медиаторов иммунного ответа у пациентов ОЛ с неосложненным течением и у пациентов ОЛ с последующим развитием ПГН (по данным первичного обследования).....	88
Рисунок 5 — Содержание ИЛ-1 β у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН.....	89
Рисунок 6 — Содержание ИФН- α у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН.....	89
Рисунок 7 — Содержание ИФН- γ у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН.....	90
Рисунок 8 — Содержание ИЛ-6 у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН.....	90
Таблица 31 – Характеристики факторов формирования развития ПГН при ОЛ...	92
Рисунок 9 – ROC- кривая, характеризующая зависимость вероятности ПГН от логистической функции Р.....	92
Рисунок 10 – Характеристика факторов развития ПГН по ОШ с 95%ДИ.....	93