

Комбинированная противовирусная терапия у пациентов с тяжелым течением простого герпеса: клинико-иммунологические особенности и оценка качества жизни

Г.Х.Викулов^{1,2}, С.Л.Вознесенский²

¹Научный информационный центр по профилактике и лечению вирусных инфекций, Москва, Российская Федерация;

²Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

В статье изложены актуальные аспекты изучения клинических особенностей тяжелого течения простого герпеса (ПГ), представлены новые данные применения противовирусной терапии ПГ у взрослых пациентов: клинико-иммунологические показатели, оценка качества жизни, а также показаны преимущества комбинированной противовирусной терапии ПГ Валацикловиром и Кагоцелом перед монотерапией Валацикловиром.

Ключевые слова: инфекционные болезни, герпес, простой герпес, оролабиальный герпес, генитальный герпес, диагностика герпеса, лечение герпеса, противовирусная терапия, иммунотерапия герпеса, комбинированная терапия герпеса, Кагоцел, Валацикловир, качество жизни при герпесе

Для цитирования: Викулов Г.Х. Вознесенский С.Л. Комбинированная противовирусная терапия у пациентов с тяжелым течением простого герпеса: клинико-иммунологические особенности и оценка качества жизни. *Инфекционные болезни*. 2019; 17(4): 79–91. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-4-79-91

Combination antiviral therapy in patients with severe herpes simplex virus infections: clinical and immunological characteristics and assessment of patients' quality of life

G.Kh.Vikulov^{1,2}, S.L.Voznesenskiy²

¹Scientific Information Center for Prevention and Treatment of Viral Infections, Moscow, Russian Federation;

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

The article describes the current aspects in the study of the clinical features of the severe of herpes simplex (HS), new clinical and immunological data on the use of combined antiviral therapy of HS among adult patients, presents the results of an observational study of the use and impact on the quality of life of combined antiviral therapy of HS by Valaciclovir and Kagocel in compared with monotherapy with Valaciclovir, and also shows the advantages of combined antiviral therapy of HS in comparison with monotherapy with Valacyclovir.

Key words: infectious diseases, herpes, herpes simplex, herpes labialis, genital herpes, herpes diagnosis, herpes treatment, antiviral therapy, herpes immunotherapy, combination therapy for herpes infections, Kagocel, Valacyclovir, quality of life of patients with herpes

For citation: Vikulov G.Kh., Voznesenskiy S.L. Combination antiviral therapy in patients with severe herpes simplex virus infections: clinical and immunological characteristics and assessment of patients' quality of life. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2019; 17(4): 79–91 (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-4-79-91

Для корреспонденции:

Викулов Георгий Христович, кандидат медицинских наук, директор Научного информационного центра по профилактике и лечению вирусных инфекций, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Телефон: (962) 361-4094

E-mail: gchvstar@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-3429>

Статья поступила 22.09.2019 г., принята к печати 27.12.2019 г.

For correspondence:

Georgy Kh. Vikulov, MD, PhD, director of Scientific Information Center for Prevention and Treatment of Viral Infections; assistant in the Department of Infectious Diseases, Epidemiology, and Phthysiology, Medical Institute People's Friendship University of Russia (RUDN University)

Address: 6 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation

Phone: (962) 361-4094

E-mail: gchvstar@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-3429>

The article was received 22.09.2019, accepted for publication 27.12.2019

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) человека представляют собой современную актуальную междисциплинарную проблему здравоохранения в силу их высокой распространенности, множества механизмов передачи герпесвирусов, наличия как атипичных и латентных форм, так и пожизненной персистенции возбудителей, патоморфоза клинической картины и появления тяжелых и рецидивирующих форм заболевания, вплоть до развития сепсиса у иммунокомпрометированных пациентов [1–4]. Высокая медико-социальная значимость ГВИ, сочетанный характер (наличие инфицирования и выявление одновременно нескольких герпесвирусов в фазе репликации у одного пациента), сопряженность с иммунной дисфункцией и влияние на качество жизни пациентов – это ведущие причины, по которым сохраняется интерес клиницистов к ГВИ в настоящее время [3].

На сегодняшний день доказана патогенетическая роль ГВИ в повреждении эндотелия сосудов и развитии системного атеросклероза (вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (HSV1, HSV2), цитомегаловирус (CMV)), в ассоциации и развитии злокачественных новообразований (рак желудка, лимфомы (вирус Эпштейна–Барр (EBV), герпесвирус человека 8-го типа (HHV-8), саркома Капоши (HHV-8), иммунодефицитов, прогрессирования ВИЧ-инфекции (CMV – основная причина гибели пациентов), гемофагоцитарного синдрома, преждевременного старения, а также в частых проявлениях острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Активно обсуждается роль ГВИ в развитии синдрома потери плода и антифосфолипидного синдрома (HSV2, HSV1, CMV), опоясывающего герпеса с невралгиями и невропатиями (вирус варицелла-зостер (VZV)), синдрома хронической усталости (EBV, герпесвирусы человека 6-го и 7-го типа (HHV-6, HHV-7)), рассеянного склероза (HHV-6, HHV-7), энцефалитов (HSV2, HSV1, VZV, HHV-6, HHV-7, EBV), болезни Альцгеймера (HSV1) [2, 5–10].

Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса (herpes simplex / ПГ) 1-го и 2-го типа (HSV1, HSV2), представляют интерес для исследователей во всем мире. Это обусловлено как высоким уровнем распространенности ПГ среди населения, частым латентным носительством, возможностью передачи инфекции женщине и плоду, так и тяжестью возможных последствий заболевания у беременных, новорожденных, а также у пациентов с иммунодефицитами, влиянием на продолжительность и качество жизни. Вирусы простого герпеса являются маркером полового поведения в популяции, а тяжелое течение герпесвирусных инфекций является часто встречающимся (и это типичные ВИЧ/СПИД-индикаторные заболевания [4]) и способствует снижению фертильности и эффективности современных репродуктивных технологий [11].

В настоящее время известно, что в структуре всех инфекционных болезней человека второе место по распространенности, заболеваемости и смертности после гриппа и ОРВИ устойчиво занимают неуправляемые ГВИ. При этом инфекции, вызываемые вирусами герпеса 1-го и 2-го типа, хотя и являются одними из самых изученных, но по настоящее время остаются актуальными, поскольку проблема поиска и подбора эффективной противовирусной терапии ПГ и иммунопрофилактики до сих пор не до конца решена [5, 12, 13].

Среди различных клинических форм ПГ в зависимости от локализации поражений и отдельных групп пациентов выделяют: острый гингивостоматит, оролабиальный и назальный герпес, герпес гладкой кожи, герпетическую экзему Капоши–Юлиусберга, неонатальный герпес, герпес беременных, офтальмогерпес, генитальный и аногенитальный герпес, глутеальный герпес, герпетический энцефалит, герпетический панариций, герпес борцов и реже другие проявления ПГ. При этом стоит отметить, что до 60–80% случаев herpes simplex протекают атипично. В России зарегистрировано не менее 20 млн пациентов с ГВИ – это больше, чем суммарное число всех пациентов с вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией; с 90-х гг. XX века неуклонно растет число пациентов с ГВИ, в том числе с тяжелым течением [14–17].

Более 90% населения планеты инфицированы различными герпесвирусами, при этом в среднем в популяции манифестные формы заболевания ПГ встречаются в 10–20% случаев, тогда как среди групп риска их частота достигает 80–100% случаев [3, 5, 12, 18].

Многообразие клинических форм становится понятным, если учесть, что ГВИ, как правило, у иммунокомпетентных пациентов, характеризуются латентным течением и хронической персистенцией вирусов [18].

Среди пациентов с ПГ в 70–75% случаев встречается herpes labialis et orolabialis, у 25–30% пациентов выявляется herpes genitalis et anogenitalis, при этом за медицинской помощью чаще обращаются последние. Несмотря на внедрение европейских клинических рекомендаций [19], заболеваемость herpes genitalis et anogenitalis в России за период с 1993 по 2013 г. выросла с 8,5 до 18,4 случая на 100 тыс. населения [2, 3, 5, 19]. И хотя антитела IgM, IgG к HSV2 выявляются при обследовании в диапазоне от 12–30 до 25–60% случаев, все равно продолжает неуклонно расти число случаев ПГ генитальной локализации [3, 12].

С другой стороны, по данным многих эпидемиологических исследований, антитела IgM, IgG к HSV1 выявляются у 70–100% населения, но это чаще не коррелирует с типичной манифестной клинической картиной (в среднем в популяции до 15% населения имеют клинические проявления простого герпеса), т.к. в большинстве случаев ПГ протекает инapparантно как латентная вирусная инфекция.

Растущий интерес к ПГ связан с ростом числа новых случаев заболевания (особенно среди пациентов с IgE-зависимой атопической конституцией), улучшением диагностики ГВИ, и в настоящее время ПГ рассматривают как герпесвирусную болезнь [19], при которой возможны как латентное течение с многократной в течение жизни реактивацией герпесвирусов человека, так и яркие клинические проявления вплоть до развития тяжелых висцеральных, диссеминированных форм и герпетического сепсиса.

Лабораторные методы диагностики в настоящее время позволяют дифференцировать различные варианты течения ПГ (первичные острые, латентные, реактивированные и хронические формы) как между собой, так и с заболеваниями, имеющими похожую клиническую картину (ВИЧ-инфекция, ангинозная форма листериоза, корь, вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, локализованная дифтерия,

ангины, аденовирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, заболевания крови и др.).

Основополагающими критериями диагностики, помимо клинических, являются данные серологических исследований с определением типоспецифичных антител классов IgM, IgG, а также IgA (в России нет доступных тест-систем для определения anti-IgA HSV1, HSV2), молекулярно-биологическая детекция с постановкой ПЦР-анализа (качественный и количественный анализ в режиме реального времени) [7, 8]. Оценка иммунного статуса при ГВИ проводится на основании принятой клинической практики применения метода лазерной проточной цитофлюориметрии [18].

Противовирусная терапия ГВИ регулируется не только международными, европейскими и национальными клиническими рекомендациями [6–8, 20], но и принятой многолетней клинической практикой.

С целью выбора лечения тяжелых форм ПГ требуется правильное консультирование пациентов, назначение режима супрессивной длительной противовирусной терапии. Случаи устойчивости к этиотропным противовирусным препаратам достаточно редки [17] и встречаются среди детей и пациентов с глубокими иммунодефицитами.

Причины неудачной терапии пациентов с ГВИ связаны с отсутствием или неправильным консультированием пациентов, нарушением сроков и этапности начала противовирусной этиотропной терапии, неверными сроками, дозами и схемами приема препаратов, отсутствием алгоритма рационального выбора и злоупотреблением приема иммулотропных препаратов (в том числе в качестве монотерапии), а также отсутствием в ряде случаев системной этиотропной терапии (проведение только местного лечения и применение иммуномодуляторов без назначения противовирусных системных препаратов) и редким контролем излеченности рецидивов [2, 3, 13, 17, 19].

В настоящее время действующие стандарты и клинические рекомендации в отношении ПГ в России не содержат четких алгоритмов диагностики и терапии, не имеют междисциплинарного характера (отсутствует преемственность между врачами разных специальностей) и не учитывают всех особенностей как ГВИ, так и иммунологических нарушений (иммунный фенотип) у различных категорий пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ПГ [6–8, 17, 18].

Согласно клиническим рекомендациям таких профессиональных медицинских сообществ, как Национальное научное общество инфекционистов (ННОИ), Международная ассоциация специалистов по инфекционным болезням (МАСОИ), Российское общество дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), Европейская гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем, в России (ЮСТИ РУ – IUSTI), терапию ПГ необходимо начинать в первые 6–24–48 ч от момента начала обострения заболевания [6–8, 20]. Раннее начало лечения существенным образом определяет течение инфекционного процесса, способствует уменьшению частоты рецидивов и в целом оказывает положительное влияние на эффективность проводимой этиотропной противовирусной терапии.

В клинической рутинной практике терапии ГВИ используются лекарственные препараты, которые относятся не толь-

ко к системным и местным противовирусным препаратам, но и к иммуномодуляторам – препараты интерферонов, индукторы интерферонов (ИИ), иммунорегуляторные пептиды, местные антисептики и др. [21–24].

Среди препаратов этиотропной противовирусной терапии золотым стандартом является применение противогерпетических нуклеозидов, при этом чаще для лечения ПГ применяются Ацикловир и его аналог второго поколения с улучшенной биодоступностью – Валацикловир. Среди иммулотропных препаратов нередко рекомендуются к применению индукторы интерферонов, одним из представителей которых является препарат Кагоцел, противогерпетические свойства которого известны более 15 лет [25–29].

В 2006 г. в Нью-Йорке впервые была опубликована монография [23], в которой представлена концепция лечения инфекционных заболеваний, заключающаяся в изменении состояния иммунной системы. Данная работа послужила стимулом для научных сообществ многих стран для проведения исследований по изучению роли молекул и уточнения механизмов действия иммулотропных препаратов при инфекционных заболеваниях [24].

Стоит отметить, что иммуномодуляторы эффективны, как правило, только в сочетании с традиционными антибактериальными и противовирусными препаратами для достижения длительной и стойкой ремиссии, преодоления развития антибиотикорезистентности и устойчивости вирусных инфекций к терапии [23].

В данной статье представлены результаты наблюдательной научно-исследовательской работы (НИР), рассмотренной и одобренной Межрегиональным независимым этическим комитетом при АНО «Институт клинической фармакологии» г. Смоленска (Выписка из Протокола Заседания № 68 от 27.10.2017) и проведенной в период с 30.10.2017 по 29.10.2018 на клинических базах Научного информационного центра по профилактике и лечению вирусных инфекций (Москва) и Института косметологии и пластической хирургии (Москва).

Цель наблюдательного квазирандомизированного исследования – изучение в рамках существующей лечебной практики преимуществ современного подхода противовирусной комбинированной терапии ПГ ациклическим нуклеозидом Валацикловиром (ВЦ) и индуктором интерферонов Кагоцелом перед монотерапией ВЦ, особенностей изменений иммунного статуса взрослых пациентов с тяжелым течением заболевания до и после проведенной терапии, а также оценка динамики качества жизни этих пациентов.

После назначения лечащим врачом терапии текущего эпизода обострения ПГ пациентам было предложено участие в данном наблюдательном исследовании. В исследование были включены 45 пациентов старше 18 лет с признаками тяжелого течения ПГ (HSV-инфекция оролабиальной и/или генитальной локализации), которым была назначена следующая терапия: первая группа (основная), включающая 25 пациентов, получала комбинированную терапию Валацикловиром и Кагоцелом; вторая группа (сравнения), включающая 20 пациентов, – монотерапию ациклическим нуклеозидом Валацикловиром. В связи с тем, что данное

Таблица 1. Длительность наблюдения за пациентами с ПГ (herpes simplex) [17]
 Table 1. Duration of follow-up of patients with herpes simplex virus [17]

Группа / Group	Сроки наблюдения 12 мес / Follow-up for 12 months	Сроки наблюдения в НИР, 9 мес / Follow-up for 9 months	Сроки наблюдения в НИР, 6 мес / Follow-up for 6 months
Группа 1 / Group 1 (n = 25)	12	5	8
Группа 2 / Group 2 (n = 20)	9	6	5
Итого / Total	21	11	13

исследование является неинтервенционным, процедура рандомизации не применялась.

Лекарственные препараты назначались согласно официальным инструкциям по их медицинскому применению [28, 29]:

- Валацикловир ежедневно по 1000 мг внутрь (2 таблетки по 500 мг): 1 раз в сутки не менее 4 месяцев непрерывно (планируемый минимальный курс супрессивной терапии)*;
- Кагоцел по 12 мг внутрь: 2 таблетки 3 раза в сутки, 5 дней непрерывно.

Существует мировая и российская клиническая практика длительной супрессивной (продолжительной, профилактической) противовирусной терапии пациентов с тяжелым течением ПГ (в том числе непрерывно рецидивирующего ПГ), которая для ВЦ в период начала НИР составляла минимум 4 мес.

Иммунологическое обследование с фенотипированием лимфоцитов методом лазерной проточной цитофлуориметрии и оценкой иммунного статуса в рутинной клинической практике проведено с учетом национальных рекомендаций [30]. Постановка иммунного статуса, как правило, проводится пациентам с тяжелым и среднетяжелым атипичным течением герпесвирусных инфекций, а также с целью обоснования назначения иммунотропных препаратов в сочетании с этиотропным противовирусным лечением и у групп пациентов с наличием иммуносупрессии [3, 18]. Стоит отметить, что контрольные значения иммунного статуса использованы как из рекомендаций по стандартизированной методике [30], так и благодаря многолетней практике таких исследований на базе ГНЦ Института иммунологии ФМБА России, в котором ранее был разработан иммунологический скрининг герпесвирусных инфекций [3].

Длительность наблюдения за каждым пациентом в НИР составила не менее 6 мес (с момента назначения терапии), в течение которых пациенту было рекомендовано совершить не менее 4 посещений врача-инфекциониста в соответствии с рутинной клинической практикой для оценки состояния пациента и динамики течения ПГ: 1 – день назначения терапии; 2 – через 6–7 дней от начала лечения, 3 – приблизительно на 30-й день лечения, 4 – через 6 мес от начала терапии. Сроки наблюдения за пациентами представлены в табл. 1.

Пациентам в течение исследования проводилась не только клиническая диагностика [17], но и оценка тяжести течения ГВИ, качества жизни (путем анкетирования до и после терапии); определение вирусной нагрузки методом ПЦР в режиме real time (качественное определение ДНК герпесвирусов человека); наличие серопозитивности путем определения герпесвирус-специфичных IgM, IgG антител; постановка, определение и интерпретация иммунного статуса; оценка эффективности и безопасности проводимой противовирусной терапии, а также проведение УЗИ регионарных лимфатических узлов.

Обработка и анализ полученных результатов производилась с помощью программных пакетов – Microsoft® (USA) Office 365 – Excel, Access; Statistica v. 10.0 с применением основных методов статистики; обработка цитометрических файлов проводилась в программе WinMDI 2.8. При анализе качественных показателей и для оценки достоверности отличий был применен критерий χ^2 (хи-квадрат). Связь признаков определялась методом вычисления коэффициента корреляции Пирсона (параметрические методы), а также коэффициента ранговой корреляции Спирмена (непараметрический метод). Достоверность определялась при уровнях значимости $p < 0,05; 0,01; 0,001$.

В связи с тем, что данное исследование проводилось в соответствии с рутинной клинической практикой, оценка исходов терапии и качества жизни осуществлялась по следующим критериям (более сложные опросники используются в интервенционных исследованиях):

А) Критерии оценки показателя «Исход терапии»:

- 1 – выздоровление (полное исчезновение рецидивов простого герпеса),
- 2 – улучшение (сокращение рецидивов и тяжести течения простого герпеса),
- 3 – без динамики (без существенного изменения частоты и интенсивности рецидивов герпеса),
- 4 – не известно;

Б) Критерии оценки показателя «Качество жизни»:

- «отличное» – высыпания и рецидивы ПГ отсутствуют, физическая и психическая активность выше среднего,
- «хорошее» – высыпания ПГ редкие (не более 1–2 раз в год), физическая и психическая активность средняя,
- «удовлетворительное» – высыпания ПГ стали реже (сохраняются до 3–4 раз в год), физическая и психическая активность ниже среднего,
- «не изменилось» – частота рецидивов ПГ за 6–12 мес такая же (как и до начала терапии и участия в исследовании), физическая и психическая активность неудовлетворительные.

Возраст пациентов составил от 18 до 80 лет включительно (средний возраст 46,31 ± 14,79 года): средний возраст пациентов основной группы составил 45,20 ± 13,46 года, в группе сравнения – 47,70 ± 16,56 года, то есть группы были сопоставимы по возрасту. В обеих группах преобладали женщины: 75,6% в общей популяции, 72% в основной группе и 80% в группе сравнения, что соответствует более частому

*В 2018 г. (на данный момент НИР уже проводилась) были изменены минимальные сроки супрессивной терапии Валацикловиром с 4 до 6 мес, и оптимальная продолжительность непрерывной противовирусной терапии ПГ при тяжелом течении составляет 6–12 мес [17].

Таблица 2. Тяжесть течения ПГ (herpes simplex) до и через 6 мес от начала терапии у пациентов обеих групп [17]
Table 2. Severity of herpes simplex infection prior to treatment initiation and 6 months after the initiation of antiviral therapy in patients from both groups

Тяжесть течения простого герпеса / <i>Severity of herpes simplex infection</i>	Все пациенты до лечения / <i>All patients before treatment</i> (n = 45)	Все пациенты после лечения через 6 мес / <i>All patients 6 months after treatment</i> (n = 45)
Легкое / <i>Mild</i>	0%	(10) 22,22%***
Среднетяжелое / <i>Moderate</i>	(16) 35,56%	(28) 62,22%*
Тяжелое / <i>Severe</i>	(15) 33,33%	(6) 13,33%*
Непрерывные рецидивы / <i>Multiple relapses</i>	(14) 31,11%	0%***

Достоверность изменений: по критерию Согласия Пирсона Хи-Квадрат (χ^2): ***p < 0,001, *p < 0,05.
*Significance of differences was calculated using the Pearson's Chi-squared test (χ^2): ***p < 0.001, *p < 0.05.*

Таблица 3. Частота «подсыпаний» (рецидивов) ПГ (herpes simplex) на фоне супрессивной противовирусной терапии у пациентов первой и второй группы
Table 3. Frequency of «sores» (relapses) of herpes simplex infection in patients from Groups 1 and 2 receiving suppressive therapy

Группы пациентов / <i>Patient groups</i>	Частота обострений на фоне супрессивной терапии (в течении 4 мес) / <i>Frequency of exacerbations in patients receiving suppressive therapy (during 4 months)</i>	Достоверность изменений* / <i>Significance of differences*</i>
1. [Валацикловир + Кагоцел] / <i>[Valacyclovir+Kagocel]</i> (n = 25)	2 (8%)	<0,05
2. [Валацикловир] / <i>[Valacyclovir]</i> (n = 20)	7 (35%)	<0,05

*достоверность изменений: по критерию Согласия Пирсона Хи-Квадрат (χ^2).
**significance of differences was calculated using the Pearson's Chi-squared test (χ^2).*

распространению ПГ среди женщин. Частота, тяжесть и локализация поражений, локальный статус при ПГ описаны нами ранее [17].

В связи с изменением тяжести течения herpes simplex после противовирусной терапии был проведен анализ частоты рецидивов через 6 мес от начала данного лечения. Показано, что у всех пациентов обеих групп через 6 мес проведенной терапии достоверно чаще наблюдалось легкое течение ПГ ($p < 0,001$) (табл. 2 [17]).

При оценке клинической картины и локального статуса традиционно осуществляется мониторинг динамики высыпаний. Симптом «подсыпаний» характерен для пациентов с тяжелым и непрерывно рецидивирующим течением ПГ. Существенно важным было сокращение частоты «подсыпаний» ПГ среди пациентов, получавших комбинированную терапию (табл. 3 [17]).

Для оценки стадии инфекционного процесса ПГ и сочетанных ГВИ при клинико-лабораторной диагностике использован стандартный метод молекулярно-биологической детекции (ПЦР, в том числе в режиме реального времени с горячим стартом) для качественного выявления ДНК герпесвирусов человека («вирусной нагрузки») (табл. 4, 5). При этом ДНК HSV1,2 через 6 мес от начала противовирусной терапии обнаруживалась в 2 раза реже в основной группе, что говорит о

достоверном сокращении репликации и косвенно указывает на более эффективный режим терапии в этой группе.

Достоверное снижение частоты выявления (обнаружения) ДНК HSV1 и HSV2 наблюдалось в группе пациентов, получавших Валацикловир и Кагоцел, на втором, третьем и четвертом визитах. На втором визите (по сравнению с первым) в основной группе не только отмечалось более выраженное снижение выявления репликации ДНК вирусов ПГ по сравнению с пациентами группы сравнения ($p < 0,05$), но и получены более выраженные достоверные различия ($p < 0,001$).

Стоит отметить, что у большинства пациентов отмечались сочетанные латентные персистирующие ГВИ, при этом проводимая терапия существенно не влияла на обнаружение герпесвирусов человека 4-го (EBV), 5-го (CMV) и 6-го типа (HHV-6); достоверные изменения были выявлены только в отношении выявления возбудителей ПГ – герпесвирусов человека 1-го и 2-го типа.

В соответствии с рутинной клинической практикой лечебного учреждения и Протоколом исследования был проведен также ПЦР-анализ мазков из ротоглотки и с миндалин на респираторные вирусные инфекции, включая возбудители гриппа и «ОРВИ-комплекс». Существенные различия в группах не выявлены, результаты ПЦР-диагностики приведены в табл. 6.

Таблица 4. Молекулярно-биологическая диагностика методом ПЦР в обеих группах обследованных пациентов до начала терапии, через 5 дней, 30 дней и 6 мес после начала проведения противовирусной терапии (детекция ДНК HHVs в слюне)
Table 4. Molecular diagnosis (detection of HHV DNA in saliva using PCR) in both groups prior to treatment initiation and then 5 days, 30 days, and 6 months after the initiation of antiviral therapy

Визиты/HHVs / <i>Visits/HHVs</i>	Группа 1 / <i>Group 1</i> (n = 25)				Группа 2 / <i>Group 2</i> (n = 20)			
	Частота выявления герпесвирусов человека в слюне в зависимости от визита в обеих группах (%) / <i>Detection rates of various herpes viruses in saliva depending on the visit in both groups (%)</i>							
	1	2	3	4	1	2	3	4
HSV1,2	80,00	25,00***	0***	4,00***	75,00	35,00*	0***	9,00***
EBV	35,00	34,00	15,00	18,00	30,00	30,00	18,00	21,00
CMV	2,00	2,00	1,00	3,00	3,00	3,00	2,00	2,00
HHV6	48,00	45,00	43,00	22,00	42,00	42,00	41,00	25,00

HHVs – вирус герпеса человека; HSV1,2 – вирусы герпеса человека 1-го и 2-го типа; EBV – вирус Эпштейна–Барр; CMV – цитомегаловирус; HHV-6 – вирус герпеса человека 6-го типа.

Достоверность изменений: по критерию Согласия Пирсона Хи-Квадрат (χ^2): ***p < 0,001, **p < 0,01, *p < 0,05; визиты 1, 2, 3, 4: 1-й – до лечения, 2-й – на 6-е сутки, 3-й – на 30-й день, 4-й – через 6 мес после начала терапии.

HHVs – human herpes viruses; HSV1,2 – human herpes viruses 1 and 2; EBV – Epstein–Barr virus; CMV – cytomegalovirus; HHV-6 – human herpes virus 6.

Significance of differences was calculated using the Pearson's Chi-squared test (χ^2): ***p < 0.001, **p < 0.01, *p < 0.05; visits 1, 2, 3, and 4: visit 1 – prior to treatment initiation; visit 2 – on day 5; visit 3 – on day 30; visit 4 – 6 months after treatment initiation.

Результаты диагностического исследования мазков из ротоглотки (слюны) и с миндалин методом ПЦР показали отсутствие детекции вирусов гриппа у пациентов обеих групп. У 3 пациентов основной группы и у 2 пациентов группы сравнения в процессе обследования была выявлена РНК риновирусов, у 2 пациентов основной группы и у одного пациента группы сравнения – РНК вирусов парагриппа, у одного пациента основной группы – ДНК бокавируса (табл. 6). ДНК аденовируса и РНК метапневмовируса были выявлены у одного пациента в каждой группе (табл. 6). На втором, третьем и четвертом визитах ПЦР-детекция РНК и ДНК респираторных вирусов не проводилась (табл. 6).

Согласно протоколу НИР, в обеих группах на первом и третьем визитах было проведено определение титров вирус-специфических противогерпетических антител к вирусам ПГ 1-го и 2-го типа – IgM и IgG. Обнаружена недостоверная динамика титров острофазных (ранних) IgM и долгосрочных

противогерпетических антител IgG в процессе противовирусной терапии в сравнении с референс-уровнем (табл. 7).

Известно, что титр антител к HSV1, HSV2 не всегда коррелирует с клинической картиной и не является изолированным показателем для назначения терапии. В то же время определение титра антител необходимо для понимания фазы первичной инфекции вирусами простого герпеса, определения стадии инфекционного процесса, верификации диагноза и активности инфекционного процесса (реактивация, латентная инфекция, сочетанная инфекция и т.д.).

В соответствии с клиническими рекомендациями [6–8, 15], диагностическим лабораторным признаком рецидива ПГ является выявление острофазных anti-IgM HSV1 и HSV2 и 2–4-кратное увеличение в динамике титра антител anti-IgG HSV1,2 через 2–4 недели после первичного определения титра антител, что было оценено на первом и третьем визитах. По итогам проведенного исследования было показано

Таблица 5. Молекулярно-биологическая диагностика (ПЦР) в группах обследованных пациентов до начала терапии и через 30 дней после проведенной противовирусной терапии (детекция ДНК HHVs в крови)

Table 5. Molecular diagnosis (detection of HHV DNA in blood using PCR) in both groups prior to treatment initiation and then 30 days after the initiation of antiviral therapy

Визиты/HHVs / Visits/HHVs	Группа 1 / Group 1 (n = 25)			Группа 2 / Group 2 (n = 20)		
	1	2	3	1	2	3
HSV1,2	12,00	–	0	–	15,00	0
EBV	20,00	–	12,00	–	20,00	20,00
CMV	0	–	0	–	0	0
HHV6	24,00	–	16,00	–	20,00	20,00

HHVs – вирус герпеса человека; HSV1,2 – вирусы герпеса человека 1-го и 2-го типа; EBV – вирус Эпштейна–Барр; CMV – цитомегаловирус; HHV-6 – вирус герпеса человека 6-го типа.

Достоверность изменений: по критерию согласия Пирсона Хи-Квадрат (χ^2): ***p < 0,001, **p < 0,01, *p < 0,05; визиты 1, 2, 3, 4: 1-й – до лечения, 2-й – на 6-е сутки, 3-й – на 30-й день, 4-й – через 6 мес после начала терапии.

HHVs – human herpes viruses; HSV1,2 – human herpes viruses 1 and 2; EBV – Epstein–Barr virus; CMV – cytomegalovirus; HHV-6 – human herpes virus 6.

Significance of differences was calculated using the Pearson's Chi-squared test (χ^2): ***p < 0.001, **p < 0.01, *p < 0.05; visits 1, 2, 3, and 4: visit 1 – prior to treatment initiation; visit 2 – on day 5; visit 3 – on day 30; visit 4 – 6 months after treatment initiation.

Таблица 6. Результаты молекулярно-биологической детекции методом ПЦР мазков из зева и с миндалин на респираторные вирусы, взятые у пациентов обеих групп в зависимости от визита

Table 6. Molecular detection (PCR) of respiratory viruses in pharyngeal and tonsillar swabs collected from patients in both groups

Вирус / Virus	Результаты / Results						Норма (референс) / Reference range
	Визит 1* / Visit 1*		Всего / Total	Визит 2 / Visit 2	Визит 3 / Visit 3	Визит 4 / Visit 4	
	Группа 1 / Group 1 (n = 25)	Группа 2 / Group 2 (n = 20)					
РНК IIV – Influenza virus (вирусы гриппа) A, A/H1N1pdm2009 («свиной грипп») и B / RNA of IIV – Influenza virus A, A/H1N1pdm2009 (swine influenza), and B	Нет / None	Нет / None	Нет / None	–	–	–	Нет / None
РНК hRv – Rhinovirus (риновирус человека) / RNA of hRv – human rhinovirus	3	2	5	–	–	–	Нет / None
РНК hPiv – Parainfluenza virus (вирусы парагриппа человека 1, 2, 3 и 4-го типов) / RNA of hPiv – human parainfluenza virus (type 1, 2, 3, and 4)	2	1	3	–	–	–	Нет / None
РНК hCov – Coronavirus (коронавирус человека) / RNA of hCov – human coronavirus	Нет / None	Нет / None	Нет / None	–	–	–	Нет / None
РНК hRSv – Respiratory Syncytial virus (респираторно-синцитиальный вирус человека) / RNA of hRSv – human respiratory syncytial virus	Нет / None	Нет / None	Нет / None	–	–	–	Нет / None
ДНК hAdv – Adenovirus B, C, E (аденовирус человека групп B, C и E) / DNA of hAdv – human adenovirus B, C, E	1	1	2	–	–	–	Нет / None
ДНК hBov – Bocavirus (бокавирус человека) / DNA of hBov – human bocavirus	1	0	1	–	–	–	Нет / None
РНК hMpv – Metapneumovirus (метапневмовирус человека) / RNA of hMpv – human metapneumovirus	1	1	2	–	–	–	Нет / None
Итого / Total	8	5	13				

«–» – не проводилось исследование; *ПЦР ОРВИ/грипп скрин проведен однократно в обеих группах.

«–» – was not tested; * PCR ARVI/influenza screening was performed once in both groups.

достоверное повышение титров антител в обеих группах по сравнению с референс-уровнем тест-систем, что доказывает факт наличия инфицирования вирусами HSV1, HSV2 и положительный серологический статус по ПГ у пациентов обеих групп. Достоверных изменений титров антител до и после терапии между группами не получено, что подтверждает отсутствие сильной связи между наличием клинического рецидива ПГ, проведением противовирусной терапии и титром антител у иммунокомпрометированных пациентов, а также может быть связано с анализом небольших групп пациентов.

С учетом нашего опыта многолетних эпидемиологических и иммунологических исследований в России [3] было решено провести определение в цельной крови пациентов показателей субпопуляционного состава лимфоцитов (иммунного статуса) с помощью моноклонального метода с последующим персонифицированным анализом иммунного фенотипа у каждого пациента до и в процессе противовирусной терапии (на 3-м визите), в результате чего были выявлены достоверные изменения клеточных показателей (табл. 8, 9) в обеих исследуемых группах.

При оценке полученных данных проточной лазерной цитофлюориметрии и иммунного фенотипа (иммунных цитогрупп пациентов) было показано достоверное снижение абсолютных значений одной из ключевых субпопуляций Т-клеточного иммунитета (CD3⁺CD4⁺-Т-лимфоцитов) у пациентов основной группы до проведения лечения по сравнению с пациентами, принимавшими только ВЛ, и достоверное восстановление уровня этой субпопуляции Т-лимфоцитов после проведенной комбинированной терапии (табл. 8, 9), что говорит о положительном влиянии комбинированной терапии на Т-клеточное звено иммунного статуса.

Т-лимфоциты с фенотипом CD45⁺CD3⁺CD4⁺ являются ключевой макропопуляцией и участвуют в формировании иммунного синапса, в развитии адаптивного иммунного ответа и поэтому являются важной характеристикой как иммунного статуса в целом, так и противовирусного и противогерпетического иммунитета.

Известно, что у пациентов с тяжелым течением ПГ нередко наблюдается длительное увеличение продукции сывороточного IgA, что свидетельствует о хроническом воспалении кожи и слизистых оболочек [3, 10]. Для оценки гуморального

Таблица 7. Выявление вирус-специфических противогерпетических антител (anti-HSV-1,2 IgM, anti-HSV-1,2 IgG) методом ИФА-диагностики у обследованных пациентов обеих групп

Table 7. Detection of specific antibodies against herpes simplex virus (anti-HSV-1,2 IgM, anti-HSV-1,2 IgG) using ELISA in both groups

Визиты/AT к HSV1,2 / Visits/AB against HSV1,2	Группа 1 / Group 1 (n = 25)				Группа 2 / Group 2 (n = 20)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
HSV1,2 IgM	6,43 ± 1,92*	–	5,91 ± 2,36*	–	5,68 ± 1,59*	–	5,09 ± 1,59*	–
HSV1,2 IgG	23,96 ± 3,48**	–	22,63 ± 3,28	–	19,89 ± 3,73**	–	19,57 ± 3,67**	–

AT к HSV1,2 – антитела классов IgM и IgG к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типа; *референс-уровень титров антител по КП – <0,9; **референс-уровень титров антител по КП – <0,9; визиты 1 и 3: 1-й – до лечения, 3-й – на 30-й день после начала терапии.
 AB against HSV1,2 – IgM and IgG antibodies against herpes simplex virus 1 and 2; * reference range for antibody levels with a positivity coefficient <0.9; ** reference range for antibody levels with a positivity coefficient <0.9; visits 1 and 3: visit 1 – prior to treatment initiation; visit 2 – on day 5; visit 3 – on day 30 after treatment initiation.

Таблица 8. Показатели иммунного статуса обследованных групп пациентов до лечения на первом визите (метод проточной лазерной цитофлюориметрии)

Table 8. Immunological parameters of patients in both groups at the first visit prior to treatment initiation (flow cytometry)

№п/п No	Показатели иммунного статуса / Immunological parameters	Средние значения, M ± m / Mean values, M ± m		
		Группа 1 / Group 1 (n = 25)	Группа 2 / Group 2 (n = 20)	Контрольные значения# / Reference range*
1	Лейкоциты / White blood cells	6,00 ± 2,13	10,49 ± 19,57 ↑	6,4 ± 0,09
2	Лимфоциты CD45 ⁺ , % / CD45 ⁺ lymphocytes, %	26,96 ± 7,46 ↓	36,16 ± 8,35 ↑	31,8 ± 0,5
3	Лимфоциты, абс. / Lymphocytes, abs.	1,60 ± 0,86 ↓	2,30 ± 0,99	2,04 ± 0,04
4	CD3 ⁺ CD19 ⁺ -Т-лимфоциты, % / CD3 ⁺ CD19 ⁺ -T-lymphocytes, %	69,02 ± 6,84 ↑	68,16 ± 7,73	69,1 ± 0,17
5	CD3 ⁺ CD19 ⁺ -Т-лимфоциты, абс. / CD3 ⁺ CD19 ⁺ -T-lymphocytes, abs.	1,16 ± 0,72	1,60 ± 0,82	1,41 ± 0,09
6	CD3 ⁺ CD4 ⁺ -Т-лимфоциты, % / CD3 ⁺ CD4 ⁺ -T-lymphocytes, %	34,36 ± 5,08 ↓	38,47 ± 8,30 ↑	42 ± 1,3
7	CD3 ⁺ CD4 ⁺ -Т-лимфоциты, абс. / CD3 ⁺ CD4 ⁺ -T-lymphocytes, abs.	0,55 ± 0,27 ↓	0,88 ± 0,42 ↑	0,84 ± 0,06
8	CD3 ⁺ CD8 ⁺ -Т-лимфоциты, % / CD3 ⁺ CD8 ⁺ -T-lymphocytes, %	26,41 ± 8,46	24,70 ± 6,70	29,3 ± 1,2
9	CD3 ⁺ CD8 ⁺ -Т-лимфоциты, абс. / CD3 ⁺ CD8 ⁺ -T-lymphocytes, abs.	0,45 ± 0,33	0,52 ± 0,29	0,51 ± 0,04
10	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,43 ± 0,50	1,81 ± 1,35 ↑	1,5 ± 0,08
11	CD16 ⁺ -лимфоциты, % / CD16 ⁺ -lymphocytes, %	10,74 ± 6,42	17,49 ± 7,19 ↑	15 ± 0,18
12	CD16 ⁺ -лимфоциты, абс. / CD16 ⁺ -lymphocytes, abs.	0,16 ± 0,11	0,41 ± 0,27	0,31 ± 0,01
13	CD3 ⁺ CD19 ⁺ В-лимфоциты, % / CD3 ⁺ CD19 ⁺ B-lymphocytes, %	6,28 ± 2,08	12,31 ± 15,30	7,5 ± 0,15
14	CD3 ⁺ CD19 ⁺ В-лимфоциты, абс. / CD3 ⁺ CD19 ⁺ B-lymphocytes, abs.	0,10 ± 0,06	0,20 ± 0,18	0,15 ± 0,01
15	IgM, г/л / IgM, g/L	1,26 ± 0,76	1,48 ± 0,92	1,28 ± 0,06
16	IgG, г/л / IgG, g/L	11,36 ± 3,64	11,17 ± 4,60	11,96 ± 0,18
17	IgA, г/л / IgA, g/L	3,95 ± 1,17 ↑	2,80 ± 0,98 ↑	2,12 ± 0,14
18	IgE total, ME / IgE total, IU	100,08 ± 53,90	93,74 ± 60,44	<120

Достоверность изменений между группами 1 и 2: по критерию согласия Пирсона Хи-Квадрат (χ²): *p < 0,05; #практически здоровых лиц на основании многолетних иммунологических исследований [3, 30].
 Significance of differences between groups 1 and 2 was calculated using the Pearson's Chi-squared test (χ²): *p < 0.05; #healthy people based on years of immunological research [3, 30].

иммунитета было проведено определение продукции иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA и общего IgE в сыворотке крови.

Показано, что продукция сывороточного IgA была выше у пациентов обеих групп до и после проведения терапии в сравнении с контрольными значениями. У пациентов группы сравнения содержание сывороточного IgA было достоверно ниже, чем в основной группе, что свидетельствует о менее выраженных проявлениях воспаления кожи и слизистых оболочек, которые являются мишенями для вирусов герпеса человека 1-го и 2-го типа.

В соответствии с рутинной клинической практикой при проведении УЗИ (ультразвуковом исследовании, сонографии) регионарных лимфатических узлов (подчелюстных, аксиллярных и паховых) была выявлена доброкачественная гиперплазия лимфоузлов у всех пациентов обеих групп без достоверных межгрупповых отличий, что характерно для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ПГ, а также при сочетанных инфекциях (табл. 10).

Среди пациентов основной группы увеличение размеров регионарных лимфатических узлов в среднем было несколько выше, чем у пациентов группы сравнения (табл. 10).

Достоверных отличий размеров регионарных лимфоузлов на первом визите не выявлено, хотя стоит отметить, что на первом визите размеры лимфоузлов превышали нормальные значения у пациентов в обеих группах.

В процессе лечения и через 6 мес после проведенной противовирусной терапии отмечалось некоторое уменьшение размеров регионарных лимфоузлов у пациентов в обеих группах, но данные изменения недостоверны между группами как на первом, так и на четвертом визите. Стоит отметить, что до проведения терапии на 1-м визите у 7 пациентов основной группы и у 6 пациентов группы сравнения был выявлен лимфаденит, а после терапии (на 4-м визите) признаки лимфаденита не обнаруживались у этих пациентов в обеих группах, что можно считать положительным фактором в процессе противовирусной терапии и отсутствием осложненного течения.

В соответствии с клиническими рекомендациями [6–8] у всех пациентов с тяжелым течением простого герпеса было проведено определение в цельной крови госпитального комплекса с целью скрининга четырех инфекций. Показано, что у всех обследованных лиц на первом визите не

Таблица 9. Показатели иммунного статуса обследованных групп пациентов после лечения Валацикловиrom и Кагоцелом на третьем визите (метод проточной лазерной цитофлуориметрии)

Table 9. Immunological parameters of patients in both groups at visit 3 after treatment with Valacyclovir and Kagocel (flow cytometry)

№№ п/п No	Показатели иммунного статуса / Immunological parameters	Средние значения, M ± m / Mean values, M ± m		
		Группа 1 / Group 1 (n = 25)	Группа 2 / Group 2 (n = 20)	Контрольные значения # / Reference range [#]
1	Лейкоциты / White blood cells	6,34 ± 1,34	6,67 ± 1,34	6,4 ± 0,09
2	Лимфоциты CD45 ⁺ , % / CD45 ⁺ lymphocytes, %	30,48 ± 6,74	33,93 ± 5,26 ↑	31,8 ± 0,5
3	Лимфоциты, абс. / Lymphocytes, abs.	2,70 ± 4,05	2,31 ± 0,52	2,04 ± 0,04
4	CD3 ⁺ CD19 ⁺ -Т-лимфоциты, % / CD3 ⁺ CD19 ⁺ -T-lymphocytes, %	69,59 ± 4,65 ↑	65,88 ± 14,33	69,1 ± 0,17
5	CD3 ⁺ CD19 ⁺ -Т-лимфоциты, абс. / CD3 ⁺ CD19 ⁺ -T-lymphocytes, abs.	1,34 ± 0,39	1,60 ± 0,40 ↑	1,41 ± 0,09
6	CD3 ⁺ CD4 ⁺ -Т-лимфоциты, % / CD3 ⁺ CD4 ⁺ -T-lymphocytes, %	38,99 ± 7,34	40,55 ± 3,57	42 ± 1,3
7	CD3 ⁺ CD4 ⁺ -Т-лимфоциты, абс. / CD3 ⁺ CD4 ⁺ -T-lymphocytes, abs.	3,73 ± 15,1	1,05 ± 0,67 ↓	0,84 ± 0,06
8	CD3 ⁺ CD8 ⁺ -Т-лимфоциты, % / CD3 ⁺ CD8 ⁺ -T-lymphocytes, %	26,6 ± 4,46	25,72 ± 3,19	29,3 ± 1,2
9	CD3 ⁺ CD8 ⁺ -Т-лимфоциты, абс. / CD3 ⁺ CD8 ⁺ -T-lymphocytes, abs.	13,06 ± 62,70	0,59 ± 0,14	0,51 ± 0,04
10	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,46 ± 0,34 ↑	1,75 ± 0,75 ↑	1,5 ± 0,08
11	CD16 ⁺ -лимфоциты, % / CD16 ⁺ -lymphocytes, %	11,99 ± 6,71	16,32 ± 3,59 ↑	15 ± 0,18
12	CD16 ⁺ -лимфоциты, абс. / CD16 ⁺ -lymphocytes, abs.	0,23 ± 0,14	0,38 ± 0,13	0,31 ± 0,01
13	CD3 ⁺ CD19 ⁺ -В-лимфоциты, % / CD3 ⁺ CD19 ⁺ -B-lymphocytes, %	6,86 ± 1,70	± 3,53	7,5 ± 0,15
14	CD3 ⁺ CD19 ⁺ -В-лимфоциты, абс. / CD3 ⁺ CD19 ⁺ -B-lymphocytes, abs.	0,13 ± 0,05	0,19 ± 0,07 ↑	0,15 ± 0,01
15	IgM, г/л / IgM, g/L	2,25 ± 3,43	1,48 ± 0,65	1,28 ± 0,06
16	IgG, г/л / IgG, g/L	11,57 ± 2,93	11,82 ± 3,37	11,96 ± 0,18
17	IgA, г/л / IgA, g/L	3,57 ± 0,68 *↑	2,67 ± 0,68 *↑	2,12 ± 0,14
18	IgE total, ME / IgE total, IU	91,84 ± 44,93	159,35 ± 47,28	<120

Достоверность изменений: по критерию согласия Пирсона Хи-Квадрат (χ^2): * $p < 0,05$ между первой группой и контрольными значениями; * $p < 0,05$ между второй группой и контрольными значениями; #практически здоровых лиц на основании многолетних иммунологических исследований [3, 30].
 Significance of differences was calculated using the Pearson's Chi-squared test (χ^2): * $p < 0.05$ between Group 1 and reference values; * $p < 0.05$ between Group 2 and reference values; #healthy people based on years of immunological research [3, 30].

Таблица 10. Размеры регионарных лимфатических узлов по данным УЗИ у пациентов в обеих группах до и через 6 мес после начала противовирусной терапии (в мм)

Table 10. Sizes of regional lymph nodes (mm; according to ultrasound examination) in patients from both groups prior to treatment initiation and then 6 months after the initiation of antiviral therapy

Визит / Visit	Группа 1 / Group 1 (n = 25)			Группа 2 / Group 2 (n = 20)		
	подчелюстные / submandibular	подмышечные / axillary	паховые / inguinal	подчелюстные / submandibular	подмышечные / axillary	паховые / inguinal
1-й / Visit 1	20,56 ± 3,57	17,72 ± 3,29	18,68 ± 4,43	18,85 ± 3,31	16,00 ± 2,97	16,75 ± 3,86
4-й / Visit 4	13,32 ± 1,70	12,32 ± 2,23	12,48 ± 1,81	13,20 ± 2,31	11,55 ± 1,70	11,55 ± 2,28
В норме [31, 32] / Normal size [31, 32]	до 15,00 ≤ 15,00	до 10,00 ≤ 10,00	до 15,00 ≤ 15,00	до 15,00 ≤ 15,00	до 10,00 ≤ 10,00	до 15,00 ≤ 15,00

Визиты 1 и 4: 1-й – до лечения, 4-й – через 6 мес после начала терапии.
 Visits 1 and 4: visit 1 – prior to treatment initiation; visit 4 – 6 months after treatment initiation.

кагоцел

СОВРЕМЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОРВИ И ГРИППА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 3 ЛЕТ И ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕСА У ВЗРОСЛЫХ



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹



УМЕНЬШАЕТ

неприятные ощущения
в области герпетических
высыпаний!²



СОКРАЩАЕТ

частоту рецидивов
простого герпеса
более чем в 2 раза³



ПОДТВЕРЖДЁН

высокий профиль безопасности
у взрослых и детей с 3 лет
за все время применения!⁴

¹ По результатам голосования российских врачей в рамках премии Russian Pharma Awards 2018 («Рашн Фарма Эвордс 2018») Кагоцел – самый назначаемый препарат при лечении ОРВИ и гриппа; по результатам голосования специалистов аптечной индустрии в рамках премии «Зеленый крест 2018» Кагоцел – препарат выбора для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. ² «Кагоцел сокращает продолжительность болевых ощущений, зуда и дискомфорта в местах герпетических высыпаний» (А.А. Халдин, Д.В. Игнатев). Новый индуктор интерферона Кагоцел в терапии простого герпеса: возможности и перспективы // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 2. – С.15–18. ³ «Кагоцел снижает частоту рецидивов простого герпеса более чем в 2 раза» (Т.И. Долгих, Е.Ю. Минакова, Н.С. Запарий). Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения Кагоцела при лечении пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией // Герпес: приложение к журналу «Российский журнал кожных и венерических болезней». – 2011. – № 1. – С. 15–18. ⁴ За все время применения препарат Кагоцел подтвердил высокий профиль безопасности у взрослых и детей с 3 лет. По данным Фармаконадзора компании-производителя.



Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru
ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», 249030, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4, офис 402
Тел./факс: +7 (495) 741-49-89. Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Таблица 11. Побочные явления/реакции, которые наблюдались в процессе противовирусной терапии у пациентов обеих групп за 6 мес наблюдения

Table 11. Adverse events/reactions observed during antiviral therapy in patients from both groups during 6 months of their follow-up

Побочные явления/реакции в процессе терапии / Adverse events/reactions during therapy	Группа 1 / Group 1 (n = 25)	Группа 2 / Group 2 (n = 20)
Головная боль / Headache	3	5
Боль в животе / Abdominal pain	2	2
Слабость, утомляемость / Fatigue	2	4
Крапивница Urticaria	1	2
Наличие новой ОРВИ** / New episode of ARVI**	0	3*

*Достоверность изменений: по критерию согласия Пирсона Хи-Квадрат (χ^2): * $p < 0,001$; **катаральные проявления ОРВИ.*

*Significance of differences was calculated using the Pearson's Chi-squared test (χ^2): * $p < 0.001$; ** catarrhal manifestations of ARVI.*

было выявлено существенных отклонений в стандартном биохимическом анализе крови.

Важно отметить, что срок наблюдения за пациентами варьировал от 6 (минимально) до 12 мес (максимально). На протяжении всего исследования пациентами была отмечена хорошая переносимость проводимой комбинированной противовирусной терапии. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций, которые потребовали бы отмены или модификации назначенного лечения, а также исключения из исследования (табл. 11).

Развитие побочных реакций в процессе противовирусной терапии у пациентов основной группы наблюдались не сразу, а начиная с 3-х суток после назначения лечения. У двоих пациентов было отмечено развитие не выраженных и непродолжительных нежелательных явлений – головной боли и боли в животе (без признаков развития острого живота), которые не потребовали отмены противовирусной терапии и назначения дополнительных препаратов. Стоит отметить, что у пациентов группы сравнения достоверно чаще регистрировались катаральные проявления новых ОРВИ, а также наблюдалась тенденция к слабости и утомляемости по сравнению с пациентами основной группы, что свидетельствует о лучшей переносимости терапии в основной группе.

Остальные несерьезные побочные эффекты/реакции регистрировались у пациентов в течение первого месяца после окончания супрессивной противовирусной терапии, т.е. через 4 мес после начала комбинированного лечения. Стоит отметить, что пациенты, получавшие терапию в течение 4 мес, в целом находились под наблюдением не менее 6 мес, т.е. 2 мес без противовирусного лечения.

Также в рамках НИР был проведен анализ качества жизни пациентов в процессе проведенного лечения ПГ, поскольку улучшение качества здоровой жизни пациентов с тяжелым течением ПГ является одной из важных задач терапии ГВИ [3].

В итоге было показано положительное влияние проводимой комбинированной терапии как на качество жизни пациентов (физическую и психическую активность), так и на приверженность пациентов к соблюдению необходимой длительной противовирусной терапии (табл. 12).

Таблица 12. Оценка исходов противовирусной терапии и качества жизни у пациентов обеих групп с тяжелым течением простого герпеса

Table 12. Outcomes of antiviral therapy and quality of life of patients from both groups with severe herpes simplex infections

Группа / Group	Исход терапии / Treatment outcome	Оценка КЖ* / Quality of life*
Группа 1 / Group 1 (n = 25)	«Выздоровление», 80% «Улучшение», 100% Recovery, 80% Improvement, 100%	Удовл. – 2/25 (8%) Хорошее – 21/25 (84%) Отличное – 2/25 (8%)** Satisfactory: 2/25 (8%) Good: – 21/25 (84%) Excellent: 2/25 (8%)**
Группа 2 / Group 2 (n = 20)	«Выздоровление», 75% «Улучшение», 100% Recovery, 75% Improvement, 100%	Удовл. – 3/20 (15%) Хорошее – 17/20 (85%) Отличное – 0/20 Satisfactory: 3/20 (15%) Good: 17/20 (85%) Excellent: 0/20

**На момент окончания исследования, **достоверность изменений: по критерию согласия Пирсона Хи-Квадрат (χ^2): $p < 0,001$.*

**At the end of the study; ** significance of changes was calculated using the Pearson's Chi-squared test (χ^2): * $p < 0.001$.*

В процессе лечения пациенты обеих групп в 100% случаев отметили улучшение своего самочувствия, а временное выздоровление было зарегистрировано у 80% пациентов основной группы и у 75% пациентов группы сравнения (табл. 12).

При опросе пациентов о влиянии противовирусной терапии на качество их жизни большинство пациентов обеих групп оценили это влияние как «хорошее» (84% и 85% пациентов соответственно). Два пациента основной группы (8%) оценили влияние терапии на качество их жизни как «отличное», чего не было зарегистрировано в группе сравнения. Также среди пациентов группы сравнения чаще регистрировалась оценка качества жизни «удовлетворительно» по сравнению с пациентами основной группы.

В результате проведенного наблюдательного исследования получены данные, свидетельствующие об эффективности метода современной комбинированной противовирусной терапии у пациентов с тяжелым течением ПГ.

Решение о включении индуктора интерферона Кагоцел в комплексную терапию тяжелого течения herpes simplex было основано на опыте многолетней клинической практики терапии ПГ, где препараты при их комплексном применении показали свою эффективность и безопасность [17].

В результате проведенного наблюдательного исследования были сделаны следующие выводы:

1. Показано, что у всех пациентов обеих групп через 6 мес проведенной противовирусной терапии достоверно чаще наблюдалось легкое течение ПГ ($p < 0,001$). В обеих группах пациентов с тяжелым течением простого герпеса преобладали женщины: 75,6% в общей популяции, 72% в основной группе и 80% в группе сравнения, что соответствует более частому распространению ПГ среди женщин.

2. Отмечено положительное влияние комбинированной противовирусной терапии на клиническое течение пациентов с ПГ: достоверное сокращение частоты рецидивов и частоты «подсыпаний» ПГ среди пациентов, получавших комбинированную терапию Валацикловиром и Кагоцелом, по сравнению с пациентами из группы сравнения; явления

лимфаденита не были зарегистрированы ни у одного из пациентов в обеих группах.

3. При проведении противовирусной терапии наблюдалось достоверное снижение частоты выявления ДНК HSV1 и HSV2 в основной группе на втором, третьем и четвертом визитах. На втором визите (по сравнению с первым) в основной группе не только отмечалось более выраженное снижение выявления репликации ДНК вирусов ПГ по сравнению с пациентами группы сравнения ($p < 0,05$), но и получены более выраженные достоверные различия ($p < 0,001$).

4. Среди пациентов основной группы частота выявления вирусов ПГ в слюне методом ПЦР через 6 мес после начала терапии достоверно снизилась и регистрировалась в 2 раза реже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

5. При оценке результатов иммунного статуса методом проточной лазерной цитофлюориметрии было показано недостоверное снижение абсолютных значений CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов у пациентов основной группы до проведения лечения по сравнению с пациентами, принимавшими только ВЦ, и восстановление содержания уровня этой субпопуляции Т-лимфоцитов после проведенной комбинированной терапии, что говорит о положительном влиянии комбинированной терапии на Т-клеточное звено иммунного статуса.

6. У пациентов обеих групп было выявлено длительное и достоверное по сравнению с контрольными значениями увеличение продукции сывороточного IgA, что свидетельствует о хроническом воспалении кожи и слизистых оболочек, при этом уровень IgA был несколько выше у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения. В процессе терапии в обеих группах отмечена тенденция по снижению уровня продукции IgA.

7. У пациентов группы сравнения достоверно чаще регистрировались катаральные проявления ОРВИ, а также наблюдалась тенденция к слабости и утомляемости по сравнению с пациентами основной группы, что свидетельствует о лучшей переносимости и эффективности терапии в основной группе.

8. Ни у одного пациента из обеих групп не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. В группе пациентов, получавших Валацикловир и Кагоцел, было зарегистрировано меньше побочных эффектов и нежелательных явлений по сравнению с группой пациентов, получавших монотерапию Валацикловиrom, что говорит о лучшей переносимости комбинированной терапии.

9. Отмечено положительное влияние проводимой комбинированной терапии на качество жизни пациентов (физическую и психическую активность) и на приверженность пациентов к необходимой длительной противовирусной терапии. Установлены достоверные преимущества по влиянию на качество жизни комбинированной противовирусной терапии ВЦ и Кагоцелом обострений herpes simplex оролабиальной и генитальной локализаций в сравнении с монотерапией ВЦ.

Сочетанное применение Валацикловира и Кагоцела не только предупреждает развитие осложнений основного заболевания, но и способствует значительному уменьшению клинических признаков иммунной дисфункции, что в совокупности ведет к повышению качества жизни пациентов,

сохранению их активной работоспособности и социальной адаптации.

Для более глубокого понимания и патогенетического изучения возможностей влияния комбинированной противовирусной терапии на иммунный статус и качество жизни в раннем и отдаленном периоде после лечения, на динамику вирусной нагрузки у пациентов с простым герпесом целесообразно дальнейшее проведение более масштабных клинико-иммунологических исследований с учетом гематологических, иммунологических, молекулярно-биологических и вирусологических показателей.

Информация о финансировании

Данная работа подготовлена при поддержке компании ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА».

Financial support

Financial support has been provided for this work by LLC «NEARMEDIC PHARMA».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Викулов ГХ. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014;(3):35-40.
2. Исаков ВА, Архипова ЕИ, Исаков ДВ. Герпесвирусные инфекции человека. Рук-во для врачей. СПб.: СпецЛит; 2013.
3. Викулов ГХ. Клинико-иммунологическая характеристика герпесвирусных инфекций у лиц, подвергавшихся воздействию радиационного фактора, в отдаленном после облучения периоде. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.
4. Балаева ТВ, Самодова ОВ, Санников АЛ. Медико-социальные аспекты инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 2-го типа. Социальные аспекты здоровья населения. 2017;4(56):1-10.
5. Львов НД. Герпесвирусы человека. Рук-во по вирусологии. Под ред. акад. Д.К.Львова. М., 2013.
6. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. М., 2014.
7. Клинические рекомендации. Простой герпес у взрослых. Национальное научное общество инфекционистов (ННОИ). М., 2014.
8. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным простым герпесом. Международная ассоциация специалистов по инфекционным болезням (МАСОИ). М., 2016.
9. Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. J Zhejiang Univ Sci B. 2017 Apr.;18(4):277-288. DOI: 10.1631/jzus.B1600460
10. Баринский ИФ, Махмудов ФР. Герпес (монография). Баку, 2013, 352 с.
11. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. J Reprod Immunol. 2013 Nov;100(1):20-9. DOI: 10.1016/j.jri.2013.03.004
12. Халдин АА, Баскакова ДВ. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса. Consilium Medicum. 2007;9(1):22-5.
13. Викулов ГХ. Клинические особенности и возможности современной иммунотерапии и потенцирования этиотропного лечения оролабиального герпеса. Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача. 2018;5:39-44.

14. Fisman DN, Lipsitch M, Hook EW 3rd, Goldie SJ. Projection of the future dimensions and costs of the genital herpes simplex type 2 epidemic in the United States. *Sex Transm Dis.* 2002 Oct;29(10):608-22. DOI: 10.1097/00007435-200210000-00008
15. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016, 768 с.
16. Скрипкин ЮК, Бутов ЮС, Иванов ОЛ. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
17. Викулов ГХ, Вознесенский СЛ. Комбинированная противовирусная терапия простого герпеса. *Врач.* 2019;30(5):27-34. DOI: 10.29296/25877305-2019-05-05
18. Викулов ГХ. Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций. Инструменты для практикующих врачей. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(5):104-6.
19. Халдин АА. Международная конференция по герпесвирусным инфекциям: междисциплинарные аспекты. Устный доклад. Сочи, 2016.
20. European guideline for the management of genital herpes, IUSTI 2010, 2017.
21. Караулов АВ, Калужин ОВ. Иммуноterapia инфекционных болезней. *Терапевтический архив.* 2013;85(11):100-108.
22. Викулов ГХ, Шульженко АЕ, Тутушкина ТВ. Герпетические инфекции у человека: настоящее и будущее. *Трудный пациент.* 2003;1(4):6-15.
23. Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: New Classes of Antimicrobials, National Academy of Sciences, USA, 2006.
24. Иммуноterapia: руководство для врачей. Под ред. Р.М.Хайтова, Р.И.Атауллаханова, А.Е.Шульженко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018, 768 с.
25. Тутушкина ТВ, Шульженко АЕ, Наровлянский АН, Павлов ВИ, Щербенко ВЭ, Мезенцева МВ, Ершов ФИ. Терапия Кагоцелом генитальной хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции. Цитокины и воспаление. 2005;4(2):59-65.
26. Гуськова ТА, Бабаченко ИВ, Боровская ТГ, Зотова ЕИ, Рудой БА, Савенкова МС. Кагоцел в педиатрии. К вопросу о репродуктивной безопасности. М.: МИА; 2018.
27. Верлан НВ. Использование интерферонов: иммунологические и клинические аспекты. Цитокины и воспаление. 2016;15(1):12-21.
28. Кагоцел®. Инструкция по медицинскому применению. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%ba%d0%b0%d0%b3%d0%be%d1%86%d0%b5%d0%bb&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
29. Валвир. Инструкция по медицинскому применению. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%b2%d0%b0%d0%bb%d0%b2%d0%b8%d1%80&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
30. Хайдуков СВ, Байдун ЛВ, Зурочка АВ, Тотолян АА. Стандартизированная технология исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов. *Российский иммунологический журнал.* 2014;8(17)№4:974-92.
31. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: Criteria for normal size determined by CT. *Radiology.* 1991 Aug;180(2):319-22. DOI: 10.1148/radiology.180.2.2068292
32. Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG. Current Concepts in Lymph Node Imaging. *J Nucl Med.* 2004 Sep;45(9):1509-18.

References

1. Vikulov GK. Human herpesvirus infections in the new millennium: classification, epidemiology, and sociomedical importance. *Èpidemiologià i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy (Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items).* 2014;3:35-40. (In Russian).
2. Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. *Gerpesvirusnye infektsii cheloveka [Human herpesvirus infections].* St.Petersburg: "SpetsLit" Publ.; 2013. (In Russian).
3. Vikulov GK. Clinical and immunological characteristics of herpesvirus infections in persons exposed to radiation factor in the longterm after irradiation period. *Diss. Moscow, 2009.* (In Russian).
4. Balaeva T, Samodova O, Sannikov A. Medical and social aspects of infection caused by herpes simplex virus type 2. *Social Aspects of Population Health.* 2017;4(56):1-10. (In Russian).
5. Lvov ND. *Gerpesvirusy cheloveka [Human Herpesviruses].* Edited by D.K.Lvov. Moscow, 2013. (In Russian).
6. *Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya [Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology].* 4th ed. Edited by V.N.Serov, G.T.Sukhikh. Moscow, 2014. (In Russian).
7. *Clinical recommendations. Herpes simplex in adults.* National Scientific Society of Infectious Diseases. Moscow, 2014. (In Russian).
8. *Clinical recommendations of medical care for adult patients with herpes simplex.* International Association of Infectious Disease Specialists. Moscow, 2016. (In Russian).
9. Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017 Apr.;18(4):277-288. DOI: 10.1631/jzus.B1600460
10. Barinskii IF, Makhmudov FR. *Gerpes [Herpes].* Baku, 2013, 352 p. (In Russian).
11. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J Reprod Immunol.* 2013 Nov;100(1):20-9. DOI: 10.1016/j.jri.2013.03.004
12. Khaldin AA, Baskakova DV. *Epidemiologicheskie aspekty zabolovani, vyzyvaemykh virusom prostogo gerpesa.* *Consilium Medicum.* 2007;9(1):22-5. (In Russian).
13. Vikulov Kh. Clinical aspects and the approaches of modern immunotherapy and potentiation of etiotropic treatment of orolabial herpes. *Consilium Medicum.* 2018;5:39-44. (In Russian).
14. Fisman DN, Lipsitch M, Hook EW 3rd, Goldie SJ. Projection of the future dimensions and costs of the genital herpes simplex type 2 epidemic in the United States. *Sex Transm Dis.* 2002 Oct;29(10):608-22. DOI: 10.1097/00007435-200210000-00008
15. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem [Federal clinical guidelines. Dermatology 2015].* 5th ed. Moscow: "Delovoi ekspress" Publ.; 2016, 768 p. (In Russian).
16. Skripkin YuK, Butov YuS, Ivanov OL. *Dermatovenerologiya [Dermatovenerology].* Moscow: "GEOTAR-Media" Publ.; 2014. (In Russian).
17. Vikulov G, Voznesenskiy S. Combination antiviral therapy of herpes simplex. *Vrach (The Doctor).* 2019;30(5):27-34. DOI: 10.29296/25877305-2019-05-05 (In Russian).
18. Vikulov GK. Immunological aspects of herpesvirus infections. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2015;14(5):104-6. (In Russian).
19. Khaldin AA. International conference on herpesvirus infections: interdisciplinary aspects. *Sochi, 2016.* (In Russian).
20. European guideline for the management of genital herpes, IUSTI 2010, 2017.
21. Karaulov AV, Kaliuzhin OV. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. *Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive).* 2013;85(11):100-108. (In Russian).

22. Vikulov GK, Shul'zhenko AE, Tutushkina TV. Gerpetcheskie infektsii u cheloveka: nastoyashchee i budushchee. Trudnyj Pacient (Difficult Patient). 2003;1(4):6-15. (In Russian).
23. Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: New Classes of Antimicrobials, National Academy of Sciences, USA, 2006.
24. Immunoterapiya [Immunotherapy]. Edited by R.M.Khaitov, R.I.Ataullakhanov, A.E.Shul'zhenko. 2nd ed. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ.; 2018, 768 p. (In Russian).
25. Tutushkina TV, Shulzhenko AE, Narovlyansky AN, Pavlov VI, Scherbenko VE, Mezentseva MV, Ershov FI. Kagocel treatment of patients with recurrent genital herpes infection. Tsitokiny i vospalenie. 2005;4(2):59-65. (In Russian).
26. Guskova TA, Babachenko IV, Borovskaya TG, Zotova EI, Rudoi BA, Savenkova MS. Kagotsel v pediatrii [Kagocel in Pediatrics]. Moscow: "MIA" Publ; 2018. (In Russian).
27. Verlan NV. Use of interferons: immunological and clinical aspects. Tsitokiny i vospalenie. 2016;15(1):12-21. (In Russian).
28. Kagocel®. Instructions for medical use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%ba%d0%b0%d0%b3%d0%be%d1%86%d0%b5%d0%bb&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (In Russian).
29. Valvir. Instructions for medical use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%b2%d0%b0%d0%bb%d0%b2%d0%b8%d1%80&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (In Russian).
30. Khaydukov SV, Baydun LV, Zurochka AV, Areg A. Totolyan. The standardised technique: "Study subpopulations of peripheral blood lymphocytes by using flow cytometry. Russian Journal of Immunology (RJI). 2014;8(17)№4:974-92. (In Russian).
31. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: Criteria for normal size determined by CT. Radiology. 1991 Aug;180(2):319-22. DOI: 10.1148/radiology.180.2.2068292
32. Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG. Current Concepts in Lymph Node Imaging. J Nucl Med. 2004 Sep;45(9):1509-18.

Информация о соавторе:

Вознесенский Сергей Леонидович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов
 Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
 Телефон: (495) 365-2533
 E-mail: voznenskiy-sl@rudn.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-1910>

Information about co-author:

Sergey L. Voznesenskiy, MD, PhD, associate professor in the department of infectious diseases, epidemiology, and phthysiology, Medical Institute People's Friendship University of Russia (RUDN University)
 Address: 6 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation
 Phone: (495) 365-2533
 E-mail: voznenskiy-sl@rudn.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-1910>