

УДК 576.851.252:616-053.2:614.87

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ С ФОРМИРОВАНИЕМ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ

Пронькина Н.С., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Ю.С.

*ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздравоохранения России, Красноярск, e-mail: rektorkgmu@rambler.ru*

Вирусы герпеса широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма-хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Вирусами герпеса инфицировано 65-90% населения планеты. По данным ВОЗ, смертность, обусловленная герпесвирусами, занимает второе место после гриппа. Считается, что на территории России различными формами герпетической инфекции страдают около 20 млн человек. Особую актуальность герпетическая инфекция приобрела в связи с одновременной циркуляцией в организме человека нескольких серотипов вирусов одновременно. При герпесе, как и при других заболеваниях с персистенцией вируса, часто развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и её неспособностью полностью элиминировать вирус из организма. По данным ряда исследователей, у больных с хронической герпесвирусной инфекцией в сравнении с контролем обнаружено достоверное повышение цито-токсических клеток (CD8), лейкоцитарного индекса интоксикации, снижение содержания Т-хелперов (CD4), Т-клеток (CD3), иммуно-регуляторного индекса в периоде обострения заболевания. Изменения клеточного иммунитета зависело от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса, то есть чем тяжелее протекало заболевание, тем выраженнее были иммунологические изменения. При наличии микст-инфекции (герпес 1, 2 типов в комплексе с цитомегаловирусом) авторы отмечали увеличение количества активированных Т-лимфоцитов и клеток Т-хелпера, тогда как смешанная инфекция (цитомегаловирусная инфекция и ВЭБ-инфекция) сопровождалась острым уменьшением в лимфоцитах CD3+/CD95+. Спектр клинических проявлений герпесвирусных инфекций отличается значительным разнообразием, однако все более характерным для данных инфекций становится атипичное течение с преобладанием первично-хронических и рецидивирующих форм. Все чаще хронические герпесвирусные инфекции ассоциируются с формированием у больных синдрома хронической усталости. В последние годы при изучении патогенеза герпесвирусных инфекций были получены доказательства ключевой роли иммунной системы и неспецифической резистентности организма в развитии особенностей течения заболевания. Это связано с тем, что нарушения иммунного реагирования являются немаловажным фактором, определяющим течение болезни и ее исход. Знание особенностей иммунопатогенеза хронической формы герпесвирусных инфекций позволит предупредить развитие активного непрерывно-рецидивирующего варианта заболевания и позволит наиболее эффективно определить тактику терапии, особенно у пациентов с часто рецидивирующими формами.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, иммунный статус, иммунная дисфункция, иммуномодулирующая терапия

CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC HERPES MIXT-INFECTION ACCOMPANIED BY FORMATION OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME AND IMMUNE DYSFUNCTION

Pronkina N.S., Bulygin G.V., Kamzalakova N.I., Tikhonova Y.S.

*Krasnoyarsk state medical university of a name of professor V.F. Vojno-Jasenetsky,
Krasnoyarsk, e-mail: rektorkgmu@rambler.ru*

Viruses of a herpes widespread in human population, they are capable to amaze almost all bodies and organism-owner systems, causing latent, sharp and chronic forms of an infection [1, 2, 9]. Herpes viruses infect 65–90% of the population of a planet. By data the CART the death rate caused herpesviride, takes the second place after a flu. It is considered that in territory of Russia various forms of a herpetic infection suffer about 20 million persons. The herpetic infection has got a special urgency in connection with simultaneous circulation in a human body of several serotypes of viruses simultaneously. At a herpes, as well as at other diseases with perсистенцией a virus, often develop immune deficiency conditions caused by insufficiency of various links of immune system and its inability completely eliminate a virus from an organism. According to a number of researchers at patients with chronic herpesviride an infection in comparison with control authentic increase of cyto-toxic cells (CD8), leukocytis an index of an intoxication, decrease maintenance T-helper cells (CD4), T-cells (CD3), immuno-regulatory index in the period an aggravation disease is revealed. Changes of cellular immunity depended on the period of disease and severity level of pathological process, that is, the disease more hard proceeded, the result there were immunological changes. In the presence of a mixt-infection (a herpes of 1,2 types in a complex a cytomegalovirus) authors marked increase in quantity of the activated T-lymphocytes and cells T-helper, whereas the mixed infection (cytomegalovirus an infection and the WEB INFECTION) was accompanied sharp reduction in lymphocytes CD3 +/CD95 + the Spectrum of clinical displays herpesviride infections differs the atypical current with prevalence initially-chronic and recurrent forms becomes a considerable variety, however more and more characteristic for the given infections. Even more often chronic herpesviride infections associate with formation at patients of a syndrome of chronic weariness. Last years at studying pathogenesis herpesviride infections proofs of a key role of immune system and nonspecific resistance of an organism in development of features of a current of disease have been received. It is connected by that infringements of immune reaction are the important factor defining a clinical course and its outcome. The knowledge of features immunopatogenesis the chronic form herpesviride infections will allow to warn development of an active continuously-retsidivirushchego variant of disease and will allow to define most effectively therapy tactics, especially at patients with frequent recedive forms.

Keywords: herpes virus infection, immune status, immune dysfunction, the immunomodulating therapy

Вирусы герпеса широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма-хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [1, 2, 9]. Вирусами герпеса инфицировано 65–90% населения планеты. По данным ВОЗ, смертность, обусловленная герпесвирусами, занимает второе место после гриппа. Считается, что на территории России различными формами герпетической инфекции страдают около 20 млн человек. Особую актуальность герпетическая инфекция приобрела в связи с одновременной циркуляцией в организме человека нескольких серотипов вирусов одновременно. При герпесе, как и при других заболеваниях с персистенцией вируса, часто развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и её неспособностью полностью элиминировать вирус из организма [1, 9, 10]. По данным ряда исследователей, у больных с хронической герпесвирусной инфекцией в сравнении с контролем обнаружено достоверное повышение цито-токсических клеток (CD8), лейкоцитарного индекса интоксикации, снижение содержания Т-хелперов (CD4), Т-клеток (CD3), иммуно-регуляторного индекса в периоде обострения заболевания. Изменения клеточного иммунитета зависело от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса, то есть, чем тяжелее протекало заболевание, тем выраженнее были иммунологические изменения [3, 4, 11, 12]. При наличии микст-инфекции (герпес 1, 2 типов в комплексе с цитомегаловирусом) авторы отмечали увеличение количества активированных Т-лимфоцитов и клеток Т-хелпера, тогда как смешанная инфекция (цитомегаловирусная инфекция и ВЭБ-инфекция) сопровождалась острым уменьшением в лимфоцитах CD3+/CD95+ [5,10].

Спектр клинических проявлений герпесвирусных инфекций отличается значительным разнообразием, однако все более характерным для данных инфекций становится атипичное течение с преобладанием первично-хронических и рецидивирующих форм [1, 9]. Все чаще хронические герпесвирусные инфекции ассоциируются с формированием у больных синдрома хронической усталости [6, 13].

В последние годы при изучении патогенеза герпесвирусных инфекций были получены доказательства ключевой роли иммунной системы и неспецифической резистентности организма в развитии особенностей течения заболевания. Это связано с тем, что нарушения иммунного реагиро-

вания являются немаловажным фактором, определяющим течение болезни и ее исход. Знание особенностей иммунопатогенеза хронической формы герпесвирусных инфекций позволит предупредить развитие активного непрерывно-рецидивирующего варианта заболевания и позволит наиболее эффективно определить тактику терапии, особенно у пациентов с часто рецидивирующими формами.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей иммунного ответа при хронической герпетической инфекции и оценка эффективности сочетанной противовирусной и иммуномодулирующей терапии (Панавир и Глутоксим).

Материалы и методы исследования

Основную группу составили 30 пациентов обоего пола с хронической рецидивирующей инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ) или их сочетанием (микст-инфекция) возрастом от 20 до 50 лет. Отбор больных в группы осуществлялся методом сплошного наблюдения при обращении в консультативную поликлинику Красноярской краевой клинической больницы. Анализ результатов проводился при обострении заболевания.

Контрольную группу составили 36 практически здоровых на момент обследования человек, идентичных по полу и возрасту, без острых патологических процессов в течение 2-х месяцев, предшествующих обследованию, а также хронических заболеваний в анамнезе.

Для иммунологического исследования в утренние часы натощак согласно стандартной методике у всех пациентов проводилось взятие периферической крови из локтевой вены в вакуумные пробирки Green Vac-Tube (Южная Корея) с консервантом, содержащим раствор Li-гепарин и этилендитетрамин (ЭДТА).

Лимфоциты периферической крови выделяли в градиенте плотности фикокол-верографина по методу А. Boyum (1968). Определение в крови регуляторных субпопуляций лимфоцитов проводилось методом проточной цитофлуориметрии с помощью Epics XL («Beckman Coulter», США) с использованием панели сертифицированных моноклональных антител, меченных флуоресцеинизотиоцианатом (FITC – Fluorescein Isothiocyanate, англ.), фикоэритрином (PE – Phycoerythrin, англ.), фикоэритрином-Техасским красным (ECD – Energy Coupled Dye или PE-TxR, англ.) линии IOTest («Beckman Coulter», США). Данным методом определялись соответственно кластеры клеточной дифференцировки (CD – Cluster of Differentiation, англ.) клеток человека: Т-лимфоциты, несущие CD3+, – маркер всех зрелых Т-клеток крови, CD4+ – маркер Т-хелперных клеток, CD8+ – цитотоксических Т-лимфоцитов. Рассчитывали соотношение CD4+/CD8+. Для удаления эритроцитов подготовку проб крови проводили по безотмывочной технологии с использованием следующих лизирующих растворов: OptiLyse C («Beckman Coulter», США). Для корректного исключения из зоны анализа всех частиц, которые не соответствовали по размерам и гранулярности живым лимфоцитам, вводили необходимые

логические ограничения в гистограммы распределения частиц по малоугловому, боковому светорассеянию. Математическую обработку цитометрических данных проводили при помощи программ EXPO-32 и СХР v. 2.2 («Beckman Coulter», США). В каждой пробе анализировали не менее 10^4 клеток, используя трёхцветный цитометрический анализ.

Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов проводилось после инкубации сыворотки крови с раствором ПЭГ-6000 и последующим учетом результатов на фотоэлектроколориметре фильтр № 1 (длина волны 315 нм). Концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG измерялась методом Mancini [12]. Определение количественных показателей фагоцитарного звена производилась методом латексной агглютинации [7].

Иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «HUMAN» (Германия) определялись титры специфических антител (IgM и IgG) в сыворотке крови к указанным возбудителям и авидности специфических антител IgG к ВПГ, ЦМВ и IgG к VCA, EA, NA-антигенам ВЭБ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (T) [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты с хронической формой герпесвирусной инфекции при осмотре предъявляли жалобы на наличие у них без видимых причин выраженной утомляемости, усталости и снижения работоспособности, которые отмечались в течение последних 1–3 лет. У 7 больных (23,33%) на протяжении этого срока отмечалась постоянная температура до $37,2$ – $37,5$ °С с периодическими повышениями до 38 °С и ознобами. Значительная часть обследованных (21 человек; 70,00%) предъявляли жалобы на эпизоды повышения температуры до 38 °С, повторяющиеся 2–4 раза в год и продолжающиеся до 2–3 недель. Практически все пациенты (93,33%) отмечали частые периодические боли в горле или повторные ОРВИ (5 и более раз в год). У большинства имели место разной степени выраженности головные боли, нарушения сна и ухудшение памяти (17 человек; 56,67%), миалгия (66,67%), артралгия (26,67%) и мышечная слабость с быстрой утомляемостью (83,33%). При осмотре у 22 больных (73,33%) определялись увеличение и легкая болезненность лимфатических узлов, чаще – шейных, затылочных и нижнечелюстных, а у 7 человек (23,33%) установлено наличие гепатоспленомегалии. Учитывая данную симптоматику, больным был выставлен диагноз СХУ (по МКБ 10 – G93.3).

В качестве стандартной терапии назначался Панавир – высокомолекулярный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов, обладающий противовирусным

действием за счёт индукции интерферонов всех субклассов, а также Глутоксим, являющийся иммуномодулятором и системным цитопротектором за счёт влияния на внутриклеточные процессы тиолового обмена.

После лечения субфебрильная температура тела и боли в горле сохранялись лишь у 5 пациентов (16,7%). Лимфаденопатия отмечалась всего у 8 пациентов (26,7%), миалгии – у 7 (23,3%), слабость, утомляемость – у 10 (33,3%), а нарушения памяти и расстройства сна – у 9 (30%).

Таким образом, после комбинированной противовирусной и иммуномодулирующей терапии отмечается значительная регрессия основных симптомов заболевания.

В иммунограмме больных хронической герпесвирусной инфекцией до лечения по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 1) отмечалось увеличение процентного содержания лимфоцитов, но не выявлялось абсолютного лимфоцитоза, Т-лимфоцитоза. Отмечался дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов за счет снижения содержания CD4-клеток и увеличения количества CD8-цитотоксических лимфоцитов, что, вероятно, объясняется стимуляцией дифференцировки CD8-клеток при длительной персистенции вирусов в организме.

По сравнению с контрольной группой отмечалось уменьшение содержания IgA в сыворотке крови и увеличение уровня ЦИК, уровни же других классов иммуноглобулинов достоверно не различались. Также было отмечено уменьшение количества активно-фагоцитирующих клеток и подавление их поглотительной способности.

После лечения в группе больных с хронической герпесвирусной инфекцией наблюдалось стремление к нормализации иммунорегуляторного индекса за счёт роста процентного содержания CD4 и снижения уровня CD8, что связано с уменьшающейся вирусной нагрузкой. Отмечалась тенденция к увеличению уровня IgA в сыворотке крови и достоверное увеличение уровня IgG по сравнению с группой контроля, несколько уменьшался уровень ЦИК. По фагоцитарному звену отмечена нормализация показателей поглотительной активности (фагоцитарный индекс достоверно с контролем не различался).

По маркёрограмме герпесвирусных инфекций при сравнении групп между собой (табл. 2) значительно снижалось содержание Ig G EBNA к ВЭБ, практически не встречались маркёры активации ВЭБИ (Ig G EA к ВЭБ – у 3,33%, Ig M VCA к ВЭБ – у 3,33%), увеличивалась авидность Ig G VCA к ВЭБ. Отмечено снижение титра IgG к ВПГ и ЦМВ и увеличение авидности этих антител.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса больных хроническими герпесвирусными инфекциями до и после лечения (M ± m)

Показатели	Контроль (n = 36)	Больные	
		До лечения (n = 30)	После лечения (n = 30)
	1	2	3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,2 ± 1,42	5,89 ± 0,23	5,88 ± 0,18
Лимфоциты, %	30,17 ± 0,76	34,30 ± 1,32 p ₁ < 0,01	31,97 ± 0,93
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,85 ± 0,04	2,02 ± 0,10	1,87 ± 0,07
CD3, %	61,1 ± 1,53	63,37 ± 1,74	65,10 ± 1,28
CD3, 10 ⁹ /л	1,12 ± 0,038	1,28 ± 0,08	1,22 ± 0,06
CD4, %	45,36 ± 0,99	31,73 ± 1,89 p ₁ < 0,001	37,10 ± 1,47 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05
CD8, %	28,61 ± 0,70	40,47 ± 1,74 p ₁ < 0,001	34,30 ± 1,34 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,01
CD4/CD8	1,61 ± 0,05	0,81 ± 0,04 p ₁ < 0,001	1,12 ± 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001
IgA, г/л	2,89 ± 0,10	1,87 ± 0,19 p ₁ < 0,001	2,16 ± 0,17 p ₁ < 0,01
IgM, г/л	1,38 ± 0,06	1,29 ± 0,06	1,37 ± 0,05
IgG, г/л	12,23 ± 0,35	13,35 ± 0,59	14,70 ± 0,77 p ₁ < 0,05
ЦИК, у.е.	30,86 ± 1,48	48,67 ± 4,88 p ₁ < 0,001	41,33 ± 4,42 p ₁ < 0,05
ФИ, %	61,14 ± 1,34	49,04 ± 3,17 p ₁ < 0,001	57,31 ± 2,26 p ₂ < 0,05
ФЧ	5,78 ± 0,16	3,96 ± 0,27 p ₁ < 0,001	4,28 ± 0,25 p ₁ < 0,01

Примечания:

P₁ – достоверность различий с контролем;

P₂ – достоверность различий показателей до и после лечения.

Комплексная терапия хронических герпесвирусных инфекций, включающая в себя помимо противовирусных препаратов (Панавир) и метаболическую коррекцию (Глутоксим), ведёт к восстановлению параметров иммунной защиты индивида и к значительному снижению вирусной нагрузки, что доказывается как клинически (регрессия основных симптомов заболевания), так и лабораторно – показателями маркёрограммы герпесвирусных инфекций и нормализацией параметров иммунного статуса.

Список литературы

1. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология. / А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов. – 2006. – 287 с.
 2. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков / под ред. В.А. Исакова – СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.

3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. – М.: Практика, 2004. – 459 с.

4. Камбачокова З.А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных рецидивирующим генитальным герпесом // Медицинский вестник Башкортостана 2012. – № 1 (7). – С. 46–49.

5. Нагоев Б.С., Камбачокова З. А. Состояние клеточного иммунитета у больных герпесвирусными инфекциями // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 3 (18). – С. 325–327.

6. Синдром хронической усталости: диагностика и лечение / под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 79 с.

7. Соколова Т.Ф., Минакова Е.Ю., Долгих Т.И. Изучение иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов с микст-инфекцией, вызванной вирусами семейства HERPESVIRIDAE // Медицинская иммунология. – 2010. – № 4–5 (12). – С. 433–436.

8. Черевко Н.А., Попова И.С., Климов В.В. и др. Особенности изменения популяционного иммунитета населения на фоне герпес-инфицирования // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1 (1). – С. 207–208.

Таблица 2

Маркёры герпесвирусных инфекций у больных до и после лечения (M ± m)

Показатели	Больные	
	До лечения (n = 30)	После лечения (n = 30)
	1	2
Ig G EBNA к ВЭБ, МЕ/мл	131,39 ± 11,20	50,92 ± 8,49 p < 0,001
Ig G к EA ВЭБ (наличие у кол-ва пациентов), %	43,33	3,33
Ig M к VCA ВЭБ (наличие у кол-ва пациентов), %	26,67	3,33
Ig G к VCA ВЭБ (наличие у кол-ва пациентов), %	60,00	33,33
Авидность Ig G к VCA ВЭБ, %	59,20 ± 1,77	65,10 ± 1,28 p < 0,001
Ig M к ВПГ (наличие у кол-ва пациентов), %	3,33	0,00
Ig G к ВПГ (титр)	3700,33 ± 519,78	1318,33,10 ± 218,80 p < 0,001
Авидность Ig G к ВПГ, %	60,80 ± 1,45	80,27 ± 1,65 p < 0,001
Ig M к ЦМВ (наличие у кол-ва пациентов), %	10,00%	3,33%
Ig G к ЦМВ (титр)	2682,07 ± 274,72 p ₁ < 0,001	1108,28 ± 155,46 p < 0,001
Авидность Ig M к ЦМВ, %	63,50 ± 0,53	77,45 ± 1,52 p < 0,001

Примечание: P – достоверность различий в группах пацентов с герпесвирусной инфекцией до- и после лечения.

9. Fatahzadeh M., Schwartz R.A. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – № 57 (5). – P. 737–63; quiz 764–6.

10. Loutfy S.A., Alam El-Din H.M., Ibrahim M.F., Hafez M.M. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus in children with acute lymphoblastic leukemia in Egypt Kundi // *Saudi Med J.* – 2006. – № 27 (8). – P. 1139–45.

11. Koelle D.M., Corey L. Herpes Simplex: Insights on Pathogenesis and Possible Vaccines // *Annu Rev Med.* – 2008. – № 59. – P. 381–395.

12. Manchini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radical immunodiffusion / G. Manchini, A.O. Carbonara, J.F. Heremas // *Immunochemistry.* – 1965. – Vol. 2. – P. 235–254.

13. Wozniak M.A., Mee A.P., Itzhaki R.F. (January). Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques // *J Pathol.* – 2009. – № 217 (1). – P. 131–8.

References

1. Sparrows A.A. Immunologiya and allergology / A.A. Vobryev, A.S. Bykov, A.V. Karaulov. 2006. 287 p.

2. Герпесвирусная инфекция человека: управление для врачей / В.А. Исakov, Е.И. Арhipov, Д.В. Исakov / under the editorship of V.A. Isakova SPb.: Speciallitas, 2006. 303 p.

3. Glants S. Mediko-biologicheskaya of the statistics / Village of the Glants / lane with English M: Practice, 2004. 459 p.

4. Kambachokova Z.A. Condition of cellular and humoral immunity at patients with recidivous genital herpes / *Bashkortan's Medical messenger* 2012. no. 1 (7). pp. 46–49.

5. Nagoyev B.S., Kambachokova Z.A. Condition of cellular immunity at patients herpesvirusny infections / *Messenger of new medical technologies* 2011. no. 3 (18). pp. 325–327.

6. Syndrome of chronic fatigue: diagnostics and treatment / under the editorship of Yu. V. Lobzina. SPb.: Speciallitas, 2005. 79 p.

7. Sokolova T.F. Minakov E.Yu. long T.I. Izucheniye of an immunophenotype of lymphocytes at patients with a mikst-in-

fection caused by viruses of HERPESVIRIDAE family / *Medical immunology*, 2010. no. 4-5 (12). pp. 433–436.

8. Cherevko N.A. Popova I.S. Klimov V.V., etc. Features of change of population immunity of the population against herpes-infection / the Russian allergologicheskoy magazine, 2010. no. 1 (1). pp. 207–208.

9. Fatahzadeh M., Schwartz R.A. (2007). Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 57 (5): 737–63; quiz 764–6.

10. Loutfy S.A., Alam El-Din H.M., Ibrahim M.F., Hafez M.M. (2006). Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus in children with acute lymphoblastic leukemia in Egypt Kundi. *Saudi Med J* 27 (8): 1139–45.

11. Koelle D.M., Corey L. (2008). Herpes Simplex: Insights on Pathogenesis and Possible Vaccines. *Annu Rev Med* 59: 381–395.

12. Manchini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radical immunodiffusion / G. Manchini, A.O. Carbonara, J.F. Heremas // *Immunochemistry.* 1965. – Vol. 2. pp. 235–254.

13. Wozniak MA, Mee AP, Itzhaki RF (January 2009). Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J Pathol.* 217 (1): 131–8.

Рецензенты:

Смирнова С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск;

Тихонова Е.П., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом, ПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.
Работа поступила в редакцию 18.03.2013.