

УДК 578.834.1–616.523:618.1

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) как фактор риска реактивации генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста

Н.М. Назарова, д.м.н., в.н.с., **Д.И. Аттоева**,
В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор, **К.И. Гусаков**, к.м.н.,
Э.Р. Довлетханова, к.м.н., с.н.с., **П.Р. Абакарова**, к.м.н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Анализ литературы, вошедшей в базу PubMed, показал, что иммуносупрессия, обусловленная воздействием SARS-CoV-2 на организм, может способствовать реактивации латентной вирусной инфекции, в частности Herpesviridae, в том числе вируса простого герпеса I и II типов. Эффективным подходом ведения пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом, перенесших COVID-19, является добавление в схемы лечения иммунотропных препаратов с целью предотвращения рецидивов заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2, HERPESVIRIDAE, ВПГ-1, ВПГ-2, ИНОЗИН ПРАНОБЕКС, ИММУННЫЙ ОТВЕТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Назарова Н.М., Аттоева Д.И., Прилепская В.Н. и соавторы. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) как фактор риска реактивации генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 22–28.

UDC 578.834.1–616.523:618.1

Coronavirus Infection (COVID-19) as a Risk Factor for Reactivation of Genital Herpes in Women of Reproductive Age

N.M. Nazarova, D.I. Attoeva, V.N. Prilepskaya, K.I. Gusakov, E.R. Dovlethanova, P.R. Abakarova

FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Literature review of articles included in the PubMed database showed that immunosuppression due to SARS-CoV-2 exposure may contribute to the reactivation of latent viral infection, in particular, Herpesviridae, including herpes simplex virus types I and II. Immunotropic drugs may increase management effectiveness of patients with recurrent genital herpes following COVID-19 and prevent disease relapses.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, HERPESVIRIDAE, HSV-1, HSV-2, INOSINE PRANOBEX, IMMUNE RESPONSE

FOR CITATION: Nazarova N.M., Attoeva D.I., Prilepskaya V.N. et al. Coronavirus infection (COVID-19) as a risk factor for reactivation of genital herpes in women of reproductive age. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 22–28.

Введение

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая продолжается в настоящее время. По мере течения эпидемического процесса, вызванного новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2, ответственным за острый респираторный синдром, накапливаются и систематизируются све-

дения о заболеваемости и его относительно отдаленных последствиях (вторичные осложнения).

Как известно, инфекция SARS-CoV-2 порождает выраженный иммунный ответ, включающий активацию противовирусного звена иммунитета — Т-клеточного (Т-хелперные [Th] и цитотоксические клетки [CTLs]) [1, 2]. Обнаружение иммуноглобулинов в крови рассматривается как индикатор, определяющий стадии заболевания и время воздействия

Лимфопения (и/или истощение Т-клеток) рассматривается как одна из основных причин исходов заболевания и его вторичных осложнений



COVID-19 на организм [3]. Так, IgM обеспечивает первичную защиту от вирусных инфекций до выработки иммуноглобулинов IgG, играющих важную роль в сохранении длительности системного иммунитета. Однако нарушение иммунных реакций, проявляющееся снижением уровня лимфоцитов (лимфопения) и чрезмерным высвобождением цитокинов, приводит к воспалению и повреждению тканей у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Лимфопения (и/или истощение Т-клеток) рассматривается как одна из основных причин исходов заболевания и его вторичных осложнений [4]. Кроме того, активированные CD8+, Th1, Th17, NK и NKT вместе с другими врожденными иммунными клетками секретируют дополнительные цитокины для нацеливания на инфицированные вирусом клетки. Их чрезмерная стимуляция вместе с эффекторными врожденными иммунными клетками может привести к повреждению тканей [5]. В другом исследовании было продемонстрировано, что NK и CD8+ Т-клетки людей с SARS-CoV-2 имеют более высокую экспрессию ингибирующего рецептора NK — NKG2A, характеризующуюся снижением внутриклеточных уровней CD107a (маркера дегрануляции), IL-2, IFN- γ , TNF- α и гранзима В. Это указывает на нарушение функции NK и CD8+ Т-клеток у таких пациентов [6]. Несмотря на то что результаты исследования свидетельствуют о чрезмерной экспрессии иммунных локусов на Т-клетках у больных COVID-19, особенно в тяжелых случаях, необходимо продолжить поиски, чтобы определить, происходит ли это из-за активации или истощения Т-клеток.

Поэтому дальнейшее понимание механизмов активации иммунного ответа при SARS-CoV-2, включающее исходы заболевания (выздоровление и обострение сопутствующих хронических инфекций), имеет решающее значение для использования фармакологических препаратов. Последние потенциально могут оказывать влияние на иммунитет.

В литературе имеются сообщения о том, что SARS-CoV-2 может быть фактором риска реактивации Herpesviridae [7]. В условиях COVID-19 описаны случаи реактивации других вирусных инфекций, таких как вирус герпеса 6-го типа, вызывающего внезапную экзантему (розеолу), вирус герпеса 7-го типа, являющийся основной причиной развития хронической усталости и лимфопролиферативных процессов (онкогематологических заболеваний), опоясывающий герпес (Herpes zoster) и цитомегаловирус (ЦМВ) [8]. Быстрая идентификация сопутствующих инфекций считается оправданной ввиду влияния на прогноз и течение болезни. А. Sanchez и соавторы обнаружили реактивацию вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) в виде кожной сыпи у пациентов, перенесших COVID-19 [9]. В работе R. Gianotti и соавторов также

описаны случаи кожной сыпи у больных COVID-19 из-за реактивации вирусов герпеса 6-го и 7-го типов, однако вирусологическое исследование проведено не было [10].

Данные ВОЗ (2020) тоже свидетельствуют о том, что инфекция SARS-CoV-2 может быть фактором риска реактивации Herpesviridae. Авторы другого исследования [11] выявили, что терапия глюкокортикоидными (ГКС) у пациентов с SARS-CoV-2 способствует активации оппортунистической инфекции Herpesviridae. И одним из ее осложнений является герпетическая пневмония [12]. В проведенном исследовании Р. Le Balc'h и соавторов ранее получали ГКС 44% больных в группе реактивации Herpesviridae, 20% — в группе контроля.

Таким образом, COVID-19 вызывает мультисистемный воспалительный синдром, активацию хронических вирусных инфекций, в первую очередь семейства герпес-вирусов, оказывающих важное влияние на клинический исход заболевания (герпетические пневмонии) либо наблюдающихся спустя некоторое время (2–3 месяца) после болезни (генитальный герпес, ГС). В частности, многие женщины после перенесенного COVID-19 отмечают более частые случаи рецидивирования ГС с более длительным сохранением клинической картины.

Генитальный герпес

Как известно, генитальный герпес — хроническое рецидивирующее эрозивно-язвенное вирусное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем и вызываемое вирусом простого герпеса I и/или II типов (ВПГ-1, ВПГ-2). Аногенитальный герпес в основном связан с инфекцией ВПГ-2, тогда как ВПГ-1 в первую очередь поражает полость рта, но может затрагивать и половые пути [13]. В нескольких исследованиях сообщается о возрастающей распространенности генитальной инфекции ВПГ-1 [14]. Вирус простого герпеса является дерматонейротропным ДНК-содержащим, относящимся к подсемейству альфа-герпес-вирусов семейства Herpesviridae. Вирус простого герпеса типа 1 из подсемейства вирусов альфа-герпеса представляет собой крупный двухцепочечный ДНК-вирус с оболочкой, репликацией в ядре. Геном ВПГ-1 — это линейная двухцепочечная GC-богатая последовательность ДНК размером около 152 т. п. н. Содержит две области, называемые длинной (U L) и короткой уникальными областями (U S), которые кодируют не менее 84 белков [15]. Геном HSV-1 находится внутри нуклеокапсида, окруженного группой белков текумента. Вокруг белков нуклеокапсида и текумента расположена липидная оболочка, усеянная гликопротеинами, которые важны для связывания и проникновения в новые восприимчивые клетки [16]. Основными этапами жизненного цикла ВПГ-1 являются: попадание в клетку-хозяина, экспрессия вирусного гена, репликация генома, сборка вириона и выпуск нового инфекционного вируса [17]. Три класса генов ВПГ-1 экспрессируются последовательно, включая гены немедленного раннего (IE), раннего и позднего гена. Продукты IE регулируют экспрессию ранних и поздних генов [18]. Подавление вирусной инфекции и удаление вируса из инфицированных клеток зависят от врожденного и адаптивного иммунитета

хозяина. Врожденная иммунная система выработала специализированные клетки для блокирования вирусной инфекции, репликации и выделения [19]. Во время вирусной инфекции рецепторы распознавания антигенов (PRR) играют роль в обнаружении вирусных патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMP) в инфицированных клетках. Активированные PRR, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR) и рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой, индуцируют продукцию интерферона и высвобождение цитокинов. Клеточные PRR для обнаружения PAMP ВПГ-1 были подробно рассмотрены S.R. Paludan и соавторами в 2011 году [20]. Сигнальный путь интерферона типа I (IFN) является важной первой линией защиты хозяина от ВПГ-1. Различные клетки врожденного иммунитета (ВИ), включая моноциты, нейтрофилы, дендритные клетки (DC), макрофаги и естественные киллеры (NK), также играют решающую роль в подавлении инфекции ВПГ-1 [21]. Установлено, что ВПГ-1 развил несколько механизмов, позволяющих уклоняться от врожденных иммунных ответов хозяина и ослаблять его противовирусные элементы [22, 23]. Функции врожденного иммунитета человека, такие как IFN типа I и активность клеток ВИ, необходимы для подавления репликации ВПГ-1, генерации CD8+ и CD4+. Таким образом, Т-клетки требуются для подавления вирусной инфекции и реактивации вируса, а также для перевода ВПГ-1 в латентную фазу [24].

Генитальный герпес может проявляться клинически типичными и атипичными формами. Классическая картина заболевания характеризуется полиморфизмом высыпаний и, как правило, не вызывает затруднений в диагностике у практикующего врача. Однако атипичные формы генитального герпеса (одиночная, язва/эрозия/везикула, трещины в области вульвы или перианальной области, эритема без образования пузырьков, пустулезные элементы, геморрагические везикулы, изолированная дизурия и другие) требуют проведения подтверждающих лабораторных исследований [25].

В очаге инокуляции происходит размножение вирусов простого герпеса в эпителиоцитах. Далее они проникают в кровяное русло и лимфатическую систему, внедряются в нервные окончания кожи и слизистых оболочек. Продвигаясь центростремительно по аксоплазме, вирус простого герпеса достигает сначала периферических, затем сегментарных и региональных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где сохраняется пожизненно в нервных клетках (латенция в виде безоболочечных L- и PREP-частиц). Полный цикл репродукции герпес-вирусы проходят только в клетках эпителиального типа. Под воздействием триггерных факторов (стрессовых ситуаций, ультрафиолетового или

Установлено, что дефицит НК-клеток сопровождается замедлением элиминации вирусов и является причиной неблагоприятного течения заболевания



радиоактивного облучения, иммунодефицитных состояний и др.) происходят реактивация вируса и манифестация заболевания.

Герпес-вирусная инфекция приводит к быстрому ответу в клетках, характеризующемуся индукцией интерферона. Несмотря на то что последний не вызывает противовирусного ответа (ПО), он активирует ряд им стимулированных генов, которые в совокупности действуют, подавляя репликацию и распространение вируса [26]. В настоящее время определено, что ВПГ индуцирует интерферон-независимый клеточный ПО, который впоследствии исчезает во время начала экспрессии вирусных генов. Интерфероны являются важными цитокинами врожденной и адаптивной иммунной системы и подразделяются на три основных типа: I (α или β), II (γ) и III (λ). Во время вирусных инфекций рецепторы распознавания обнаруживают вирусные нуклеиновые кислоты, вызывая продукцию интерферонов (IFN). IFN- γ , например, связывает и индуцирует передачу сигналов через рецептор IFN- γ (IFNLR), который запускает внутриклеточный путь передачи сигналов и порождает множество противовирусных ответов [27].

В дополнение к противовирусным эффектам, проявляющимся на уровне клетки, интерфероны модулируют много иммунорегуляторных функций, включающих взаимодействия между клетками, например натуральных киллеров (NK) и Th-клеток с клетками, зараженными вирусом. Известно, что передача сигналов интерферона I типа, NK-клетки и IFN- γ , полученного из NK, имеет решающее значение для раннего контроля генитальной инфекции ВПГ-2. Авторами N. Gill и M.J. Chenoweth установлено, что NK-клетки являются источником раннего появления IFN- γ в половых путях при инфицировании ВПГ-2. Однако ответ NK на генитальную инфекцию ВПГ-2 недостаточно хорошо изучен в контексте передачи сигналов IFN типа I [28].

Методы лечения

Модуляция иммунного ответа лежит в основе новейших лечебных методов воспалительных заболеваний. Эффективным подходом к лечению пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом считается добавление в схемы иммунотропных препаратов с целью блокады репродукции вируса и предотвращения рецидивов болезни [29]. Установлено, что дефицит NK-клеток сопровождается замедлением элиминации вирусов и является причиной неблагоприятного течения заболевания. Инозин пранобекс (IP) увеличивает пролиферацию клеток,

Т-клетки требуются для подавления вирусной инфекции и реактивации вируса, а также для перевода ВПГ-1 в латентную фазу



изменяет распределение клеточного цикла и усиливает NKG2D-зависимую клеточную цитотоксичность (NKG2D — natural killer group 2D). Группа авторов под руководством Michael T. McCarthy продемонстрировала, что IP усиливает цитотоксичность NK-клеток человека путем индукции метаболической активации и экспрессии лиганда NKG2D [30]. NKG2D представляет собой активирующий рецептор, экспрессируемый преимущественно на NK-клетках, CD8+ Т-клетках и некоторых популяциях CD4+ Т-клеток [31]. Лиганды NKG2D обычно не экспрессируются в здоровых клетках в состоянии покоя. Экспрессия может быть индуцирована в ответ на вирусную инфекцию, повреждение ДНК, воспалительные цитокины или активацию пролиферативных клеток [32].

Терапия вирусных инфекций генитальной области является актуальной проблемой в связи с рецидивирующим течением генитального герпеса, обусловленным пожизненной персистенцией вируса. Основные задачи лечения заболевания — уменьшение тяжести и продолжительности клинических проявлений инфекционного процесса и максимально возможное удлинение периода ремиссии. Согласно общемировой практике, при частоте рецидивов болезни не более 6 раз в год проводится эпизодическая терапия аналогами нуклеозидов (ацикловиром, валацикловиром, фамцикловиром) в период обострения. При более частом рецидивировании назначается супрессивная терапия продолжительностью не менее 4–6 месяцев. Поскольку любое обострение аногенитальной герпетической инфекции связано с неблагоприятными изменениями иммун-

Частота рецидивов (в течение 3 месяцев после лечения) генитального герпеса была существенно ниже у получавших инозин пранобекс



ного статуса, при лечении рецидивирующих форм заболевания целесообразно применение иммунотерапии. Она включает интерфероны или стимуляторы их эндогенного образования [33].

Эффективным подходом к лечению пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом является добавление иммуотропных препаратов в схемы с целью блокады репродукции вируса и предотвращения рецидивов заболевания.

Инозин пранобекс (гроприносин) относится к группе иммуностимулирующих средств и представляет собой синтетическое комплексное производное пурина, обладающее двойным действием: неспецифическим противовирусным и иммуностимулирующей активностью. В ассоциированной ВОЗ международной анатома-терапевтическо-химической (АТХ) классификации лекарственных препаратов инозин пранобекс зарегистрирован в группе антивирусных лекарств для системного использования (J05AX05) [34]. Молекулярный механизм действия этого средства связан с усилением по-

давленными вирусами синтеза мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков. Кроме этого, инозин пранобекс оказывает прямое противовирусное действие, угнетая синтез вирусов путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной мРНК. Препарат восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-хелперов и Т-супрессоров, повышает продукцию IgG, интерферона-гамма, интерлейкинов 1 и 2, снижает образование провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 4, 10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, а также повышает продукцию лимфоцитами, обладающими противовирусными свойствами, интерферона-альфа, интерферона-гамма [34]. Показаниями к применению гроприносина являются вирусные инфекции, в их числе заболевания, порожденные ВПГ-1 и ВПГ-2, Varicella zoster, вирусом Эпштейна — Барр, цитомегаловирусом; болезни, вызванные ВПЧ, и др. У. You и соавторы изучили влияние инозина пранобекса у женщин с рецидивирующим генитальным герпесом на частоту развития рецидивов в последующем. **В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании** приняли участие 144 пациента с рецидивирующим генитальным герпесом и 144 — с рецидивирующим лабиальным. Все больные были рандомизированы на получение гроприносина (1 г 4 раза в сутки) вместе с ацикловиром-плацебо и ацикловиром (200 мг 5 раз в сутки), а также с инозином пранобексом (плацебо). По шкале общих симптомов не было выявлено различий между группами на 3-й или 7-й день лечения у пациентов с лабиальным герпесом, на 3-й или 5-й день — с генитальным герпесом. Частота рецидивов (в течение 3 месяцев после лечения) генитального герпеса была существенно ниже у получавших инозин пранобекс и ацикловир-плацебо в сравнении с группой пациентов, принимавших ацикловир и инозин пранобекс (плацебо) [35].

Однако даже комплексная терапия с использованием иммуномодуляторов не всегда позволяет избежать обострения заболевания и добиться нормализации иммунологических показателей у больных генитальным герпесом. В связи с этим необходимо продолжать лечение в межрецидивный период с целью закрепления полученного терапевтического эффекта и коррекции остаточных иммунологических нарушений. Так, П.С. Русакевич и соавторы исследовали эффективность этапной терапии при лечении рецидивирующего генитального герпеса. В период ремиссии заболевания пациенткам назначали гроприносин по схеме. В отдельных случаях при активности герпетического процесса препарат применяли по 1 г три раза в день в течение 5–7 дней в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными средствами. Использование этого лекарства способствовало нормализации иммунологических показателей у большинства пациентов (90,4%) [36].

Таблица 1. Диагностика и терапия генитального герпеса у пациенток, перенесших COVID-19 (алгоритм)

Table 1. Diagnosis and therapy of genital herpes in patients who have undergone COVID-19 (algorithm)

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10 — А60 Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта — А60.0 Герпетическая инфекция перианальных кожных покровов и прямой кишки — А60.1 Code according to the International Classification of Diseases ICD-10 — А60 Herpesviral infection of genitalia and urogenital tract — А60.0 Herpesviral infection of perianal skin and rectum — А60.1	
Оценка жалоб и клинических симптомов Medical examination and history taking	Болезненные высыпания в области половых органов и/или в перианальной области; зуд, боль, парестезии в области поражения; диспареуния; при локализации высыпаний в области уретры — зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия); при вагинальной локализации высыпаний — слизисто-гнойные вагинальные выделения; общие симптомы интоксикации (повышение температуры тела, головная боль, тошнота, недомогание, миалгия, нарушения сна), возникающие чаще при первом эпизоде заболевания, чем при его рецидиве. <i>Объективные симптомы:</i> гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых оболочек в области поражения; единичные или множественные везикулезные элементы с прозрачным содержимым на гиперемизированном основании; после вскрытия везикулезных элементов образуются поверхностные, покрытые сероватым налетом эрозии размером 2–4 мм; рецидивирующие трещины слизистой оболочки наружных половых органов; увеличение и болезненность паховых лимфатических узлов. Painful rash in the genital and/or perianal area; itching, pain, paresthesia in the affected area; dyspareunia; with localization of rashes in the urethra — itching, burning, pain during urination (dysuria); with vaginal localization of rashes — mucopurulent vaginal discharge; general symptoms of intoxication (fever, headache, nausea, malaise, myalgia, sleep disturbances) that occur more often during the first episode of the disease than during its recurrence. <i>Objective symptoms:</i> hyperemia and swelling of the skin and mucous membranes in the affected area; single or multiple vesicular elements with transparent content on a hyperemic base; after opening the vesicular elements, surface erosion, covered with a grayish bloom, 2–4 mm in size is formed; recurrent cracks in the mucous membrane of the external genital organs; enlargement and soreness of the inguinal lymph nodes.
Возбудители Contagia	ВПГ-2 (70–80%); ВПГ-1 (20–30%). HSV-2 (70–80%); HSV-1 (20–30%).
Диагностика Diagnostics	<ul style="list-style-type: none"> · ПЦР, ПЦР-РВ — идентификация ДНК возбудителя в биоматериале с последующим определением типа вируса. · ИФА — выявление наличия антител IgG и IgM (качественный ИФА) и подсчет их концентрации (количественный ИФА). · PCR, RT-PCR — identification of the DNA of the pathogen in the biomaterial with subsequent determination of the type of virus. · ELISA — detecting the presence of IgG and IgM antibodies (qualitative ELISA) and calculating their concentration (quantitative ELISA).
Материал для исследования Specimen	Содержимое везикул, смывы с тканей и органов, мазки-отпечатки, соскобы со дна эрозий, слизистой оболочки уретры, влагалища, цервикального канала, пробы крови. Contents of vesicles, swabbing from tissues and organs, touch smears, bottom of erosions, mucous membrane of the urethra, vagina, cervical canal brushing, blood samples.
Лечение генитального герпеса Genital herpes treatment	<p>Лечение первичного клинического эпизода генитального герпеса:</p> <ul style="list-style-type: none"> · или ацикловир — 200 мг перорально 5 раз в сутки (7–10 дней); · или ацикловир — 400 мг перорально 3 раза в сутки (7–10 дней); · или валацикловир — 500 мг перорально 2 раза в сутки (7–10 дней); · или фамцикловир — 250 мг перорально 3 раза в сутки (7–10 дней). <p>Treatment of the primary clinical episode of genital herpes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · either Aciclovir — 200 mg orally 5 times a day (7–10 days); · or Aciclovir — 400 mg orally 3 times a day (7–10 days); · or Valaciclovir — 500 mg orally 2 times a day (7–10 days); · or Famciclovir — 250 mg orally 3 times a day (7–10 days). <p>Лечение рецидива генитального герпеса:</p> <ul style="list-style-type: none"> · или ацикловир — 200 мг перорально 5 раз в сутки (5 дней); · или ацикловир — 400 мг перорально 3 раза в сутки (5 дней); · или ацикловир — 800 мг перорально 3 раза в сутки (2 дня); · или валацикловир — 500 мг перорально 2 раза в сутки (5 дней); · или валацикловир — 1,0 г перорально 2 раза в сутки (1 день); · или фамцикловир — 125 мг перорально 2 раза в сутки (5 дней); · или фамцикловир — 1,0 г перорально 2 раза в сутки (1 день).

Лечение генитального герпеса Genital herpes treatment	<p>Treatment for recurrent genital herpes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • either Aciclovir — 200 mg orally 5 times a day (5 days); • or Aciclovir — 400 mg orally 3 times a day (5 days); • or Aciclovir — 800 mg orally 3 times a day (2 days); • or Valacyclovir — 500 mg orally 2 times a day (5 days); • or Valacyclovir — 1.0 g orally 2 times a day (1 day); • or Famciclovir — 125 mg orally 2 times a day (5 days); • or Famciclovir — 1.0 g orally 2 times a day (1 day). <p>Супрессивная терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • или валацикловир — 500 мг 1 раз в сутки перорально; • или фамцикловир — 250 мг 2 раза в сутки перорально; • или ацикловир — 400 мг 2 раза в сутки перорально. <p>Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально.</p> <p>Suppressive therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • either Valacyclovir — 500 mg orally once a day; • or Famciclovir — 250 mg orally 2 times a day; • or Aciclovir — 400 mg orally 2 times a day. <p>The duration of suppressive therapy shall be determined individually.</p>
Противорецидивная терапия в бессимптомный период Anti-relapse therapy in the asymptomatic period	<p>Инозин пранобекс (гроприносин): 500 мг 2 раза в день (30 дней)</p> <p>Inosine pranobex (groprinosin): 500 mg 2 times a day (30 days)</p>

Выводы

Таким образом, перенесенная коронавирусная инфекция является одним из наиболее значимых факторов риска реактивации Herpesviridae, в том числе ВПГ-1 и ВПГ-2. Результаты ряда исследований показали, что у женщин отмечается снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета, им-

мунорегуляторного индекса (CD4/CD8), иммунного ответа лимфоцитов, уменьшение функциональной активности НК-клеток и уровня основных сывороточных иммуноглобулинов. Это является основанием для использования в составе комплексной терапии генитального герпеса иммуотропных препаратов, способствующих сокращению числа рецидивов заболевания (алгоритм, **табл. 1**).

Литература/References

1. Garcia L.F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1441.
2. Ren Y., Shu T., Wu D. et al. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17 (8): 881–3.
3. Di Mauro G., Scavone C., Rafaniello C. et al. SARS-CoV-2 infection: response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 84: 106519.
4. Tan L., Wang Q., Zhang D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5 (1): 33.
5. Wong J.J.M., Leong J.Y., Lee J.H. et al. Insights into the immunopathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Ann. Transl. Med.* 2019; 7 (19): 504.
6. Zheng M., Gao Y., Wang G. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17 (5): 533–5.
7. Le Balch P., Pinceaux K., Pronier C. et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit. Care* 2020; 24 (1): 530.
8. Drago F., Ciccarese G., Rebora A., Parodi A. Human herpesvirus-6, -7, and Epstein — Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021; (4): 1850–1851.
9. Sanchez A., Sohler P., Benganem S. et al. Digitate papulosquamous eruption associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol.* 2020; 156: 819–820.
10. Gianotti R., Veraldi S., Recalcati S. et al. Cutaneous clinicopathological findings in three COVID-19-positive patients observed in the metropolitan area of Milan, Italy. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100 (8): adv00124.
11. Honore P.M., Barreto Gutierrez L., Kugener L. et al. SARS-CoV-2 infection as a risk factor for herpesviridae reactivation: consider the potential influence of corticosteroid therapy. *Crit. Care* 2020; 24 (1): 623.
12. Pines N., Tsabari R., Kerem E., Reiter J. Herpes simplex virus pneumonia in an immunocompetent child on corticosteroids for acute wheezing. *Pediatr. Emerg. Care* 2018.
13. Arshad Z., Alturkistani A., Brindley D., Lam C. Tools for the diagnosis of herpes simplex virus 1/2: systematic review of studies published between 2012 and 2018. *JMIR Public Health Surveill.* 2019; 5 (2): e14216.
14. Mtshali A., Ngcapu S., Osman F. et al. Genital HSV-1 DNA detection is associated with a low inflammatory profile in HIV-uninfected South African women, Nig. *Sexually Transmitted Infections* 2021, 97 (1) 33–37.
15. Kieff E.D., Bachenheimer S.L., Roizman B. Size, composition, and structure of the deoxyribonucleic acid of herpes simplex virus subtypes 1 and 2. *J. Virol.* 1971; 8 (2): 125–132.
16. Egan K.P., Wu S., Wigdahl B. et al. Immunological control of herpes simplex virus infections. *J. Neurovirol.* 2013; 19 (4): 328–345.
17. Kukhanova M.K., Korovina A.N., Kochetkov S.N. Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors. *Biochemistry (Mosc.)* 2014; 79 (13): 1635–1652.
18. Harkness J.M., Kader M., Deluca N.A. Transcription of the herpes simplex virus 1 genome during productive and quiescent infection of neuronal and nonneuronal cells. *J. Virol.* 2014; 88 (12): 6847–6861.
19. Medzhitov R., Janeway C.Jr. Innate immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 338–344.
20. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A. et al. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (2): 143–154.
21. Swiecki M., Wang Y., Gilfillan S. et al. Plasmacytoid dendritic cells contribute to systemic but not local antiviral responses to HSV infections. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (10): e1003728.
22. Su C., Zhan G., Zheng C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update. *Virol. J.* 2016; 13: 38.

23. Suazo P.A., Ibanez F.J., Retamal-Diaz A.R. et al. Evasion of early antiviral responses by herpes simplex viruses. *Mediators Inflamm.* 2015; 593757.
24. Zhang J., Liu H., Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J. Zhejiang Univ. Sciences B* 2017; 18 (4): 277–288.
25. Ryder N., Jin F., McNulty A.M. et al. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992–2006. *Sex. Transm. Infect.* 2009; 85: 416–419.
26. Lin R., Noyce R.S., Collins S.E. et al. The herpes simplex virus ICPO RING finger domain inhibits IRF3- and IRF7-mediated activation of interferon-stimulated genes. *J. Virol.* 2004; 78 (4): 1675–84.
27. Danastas K., Miranda-Saksena M., Cunningham A.L. Herpes simplex virus type 1 interactions with the interferon system. *Int. J. Mol. Sciences* 2020; 21 (14): 5150.
28. Gill N., Chenoweth M.J., Verdu E.F., Ashkar A.A. NK cells require type I IFN receptor for antiviral responses during genital HSV-2 infection. *Cell. Immunol.* 2011; 269 (1): 29–37.
29. Lomnitzer R. Isoprinosine potentiation of human peripheral blood mononuclear cell response to mitogens: kinetics and effect on expression of the IL-2 receptor and the activity of interleukin 2. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1988; 27: 91–96.
30. McCarthy M.T., Lin D., Soga T. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *European Journal of Immunology* 2020.
31. Bauer S., Groh V., Steinle A. et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science* 1999; 285: 727–729.
32. Gasser S., Orsulic S., Brown E.J., Raulet D.H. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor. *Nature* 2005; 436: 1186–1190.
33. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. и др. Современные аспекты тактики при генитальной герпес-вирусной инфекции: обзор литературы. *Гинекология* 2018; 2: 67–73. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. et al. Modern aspects of tactics in genital herpesvirus infection: literature review. *Gynecology* 2018; 2: 67–73. (In Russ.)].
34. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (систематический обзор литературы и метаанализ применения инозина пранобекса). *Гинекология* 2009; 5 (11). [Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. Adjunctive immunotherapy of HPV-associated lesions of the mucous membranes and skin of urogenital and perianal localization (systematic literature review and meta-analysis of the use of inosine pranobex). *Gynecology* 2009; 5 (11). (In Russ.)].
35. You Y., Wang L., Li Y. et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *The Journal of Dermatology* 2015; 42 (6): 596–601.
36. Русакевич П.С., Шмак К.И., Гришанович Р.В. Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики. *Медицинские новости* 2010; 3: 1–7. [Rusakevich P.S., Shmak K.I., Grishanovich R.V. Viral changes in the cervix associated with benign and precancerous lesions: new treatment and prevention options. *Medical News* 2010; 3: 1–7. (In Russ.)].

Вклад авторов. Н.М. Назарова, Д.И. Аттоева, В.Н. Прилепская, К.И. Гусаков, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. N.M. Nazarova, D.I. Attoeva, V.N. Prilepskaya, K.I. Gusakov, E.R. Dovlethanova, P.R. Abakarova: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.04.2021.

Принята к публикации: 17.05.2021.

Article received: 09.04.2021.

Accepted for publication: 17.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н, ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Аттоева Джамиля Исмаиловна, аспирант научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н, профессор, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Гусаков Кирилл Ильич, к.м.н, научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Довлетханова Эльмира Робертровна, к.м.н, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н, научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Nazarova Niso Mirzoevna, PhD, Leading Researcher of Scientific-Polyclinic Department at National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Attoeva Jamilya Ismailovna, Postgraduate student of the Scientific-Polyclinic Department at National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Prilepskaya Vera Nikolaevna, PhD, Professor, Head of Scientific-Polyclinic Department at National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Gusakov Kirill Ilyich, PhD, Researcher of the Scientific-Polyclinic Department at National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Dovletkhanova Elmira Robertovna, PhD, Senior Researcher of Scientific-Polyclinic Department of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Abakarova Patimat Rapievnna, PhD, researcher of Scientific-Polyclinic Department of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

* Address: 117997, Moscow, st. Academician Oparina, 4. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.