

**TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

**"TASDIQLAYMAN"**  
**Toshkent davlat tibbiyot universiteti**  
**Muvofiqlashtiruvchi Ekspertlar**  
**kengashi raisi**  
**tibbiyot fanlari doktori, professor**  
**\_\_\_\_\_ Axmedov X.S.**  
**"\_\_" \_\_\_\_\_ 2025 yil**

**G.A. Ismailova, F.B. Mirodilova, Aliyev A.Sh.**

**МЕТОДИКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**  
**РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА В**  
**ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ**  
**ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ**  
**(Uslubiy tavsiyanoma)**

**Toshkent-2025**

**Учреждение – разработчик:**

**Ташкентский государственный медицинский университет (ТГМУ)**

**Кафедра 1-дерматовенерологии и косметологии**

**Составители:**

**Исмаилова Гули Аминджановна** - доктор медицинских наук, профессор 1-кафедры дерматовенерологии и косметологии ТГМУ

**Миродилова Фируза Бахтияровна** – PhD, доцент 1-кафедры дерматовенерологии и косметологии ТГМУ

**Алиев Азиз Шавкатович** – PhD, старший преподаватель 1-кафедры дерматовенерологии и косметологии ТГМУ

**Рецензенты:**

В данных методических рекомендациях изложены особенности клинического течения и сравнительная оценка комплексной терапии генитального рецидивирующего герпеса у пациентов, перенесших COVID-19 инфекцию.

Методические рекомендации предназначены для медицинских работников, врачей дерматовенерологов, врачей общей практики, магистров, докторантов, клинических ординаторов и студентов медицинских ВУЗов.

Рассмотрено и рекомендовано к изданию

на заседании проблемной комиссии

Протокол № \_\_\_\_ 2025 года

Рассмотрено и утверждено

Ученым советом ТГМУ

Протокол № \_\_\_\_ 2025 года

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений .....	4
Введение .....	5
Результаты и их обсуждения.....	8
Заключение.....	17
Терапевтическая эффективность.....	17
Экономическая эффективность.....	17
Ожидаемые результаты.....	22
Литература.....	23

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

РГГ – рецидивирующий генитальный герпес

ИНФ-интерферон

COVID-19 – коронавирусная инфекция

ВПГ- вирус простого герпеса

ИЛ-1 - интерлейкин 1

ИФА-иммуноферментный анализ

ПЦР- полимеразная цепная реакция

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, разразившаяся в конце 2019 года, оказала значительное влияние на мировую систему здравоохранения, затронув практически всё население Земли и став причиной миллионов летальных исходов. Заболевание вызывается коронавирусом SARS-CoV-2 и представляет собой высоко контагиозную респираторную инфекцию, которую Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала глобальной угрозой. Помимо симптомов, сходных с проявлениями гриппа и ОРВИ, у пациентов выявляются изменения в крови, включая лимфопению и увеличение протромбинового времени. Кроме того, COVID-19 может сопровождаться дерматологическими проявлениями: макулопапулёзной сыпью, папулами, крапивницей, болезненными акральными красно-фиолетовыми элементами, сетчатым ливедо, петехиями и другими неспецифическими изменениями кожи [7, 15].

Вирус простого герпеса относится к ДНК-содержащим представителям альфа-подсемейства нейротропных герпесвирусов человека (HHV) [9]. После первичной инфекции данные возбудители способны переходить в латентную форму и активироваться вновь при ослаблении иммунной защиты, что может приводить к тяжелым поражениям печени, почек и головного мозга [6]. Коронавирусная инфекция COVID-19 способна нарушать иммунную регуляцию организма. Отмечено, что у пациентов с тяжелым течением заболевания иммуносупрессивное состояние способствует реактивации ВПГ-1 [8, 12].

Генитальный герпес может быть обусловлен инфицированием вирусом простого герпеса как 1-го, так и 2-го типа, проявляясь в виде первичной либо рецидивирующей формы заболевания [14]. Наиболее активно вирус реплицируется в эпителиальных клетках, после чего переходит в состояние латенции в сенсорных нейронах, периодически реактивируясь и вызывая повторные локальные высыпания [13]. Данное заболевание относится к числу наиболее распространённых инфекций, передаваемых половым путём, однако из-за неспецифических клинических признаков его значимость нередко

недооценивается [10]. Вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) по-прежнему широко распространён, поражая примерно 22% взрослого населения старше 12 лет, что соответствует около 45 миллионам случаев только на территории США [5].

Вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) способен сохраняться в организме пожизненно, находясь в состоянии латентной инфекции в нейронах и периодически переходя в фазу реактивации. Повторная активация вируса и его репликация могут приводить к развитию серьёзных заболеваний, таких как оральные и генитальные герпетические высыпания, кератит и даже энцефалит. Более того, накопленные данные свидетельствуют о возможной связи хронической персистенции ВПГ-1 с развитием болезни Альцгеймера [4]. Среди факторов, ассоциированных с клинической реактивацией ВПГ-1 у человека, выделяют ультрафиолетовое облучение, психоэмоциональный стресс, повышение температуры тела и гормональные [11]. Однако точные механизмы, с помощью которых данные триггеры инициируют выход вируса из латентного состояния, до сих пор остаются недостаточно изученными.

Рецидивирующие формы герпетической инфекции, в частности вызванные HSV-1, обусловлены комплексным взаимодействием иммунологических и генетических механизмов. Особое внимание уделяется роли генетических полиморфизмов, таких как **IL-1-511T/C**, **IL-2 -330T/G** и **IL-10 G-1082A**, так как они напрямую связаны с регуляцией иммунного ответа. Интерлейкины являются важными медиаторами противовирусной защиты, а их вариации могут определять индивидуальную предрасположенность к повторным эпизодам инфекции.

**Генетические полиморфизмы и иммунный ответ: IL-1-511T/C.** Цитокин **IL-1 $\beta$**  относится к провоспалительным медиаторам и играет ключевую роль в формировании ответа на HSV. Установлено, что он повышает чувствительность нейронов, что создаёт условия для повторной активации латентного вируса [2]. Мутации в гене IL-1 могут изменять интенсивность воспаления, определяя частоту и выраженность рецидивов.

Согласно исследованиям, выявлены редкие варианты генов, связанных с функционированием иммунной системы, которые могут повышать риск развития тяжёлых форм ВПГ-инфекции, включая герпетический энцефалит [3]. Эти результаты указывают на то, что наследственные особенности, особенно в генах, регулирующих синтез цитокинов, способны оказывать влияние на предрасположенность к рецидивирующему течению герпетической инфекции.

Вирус простого герпеса обладает множеством стратегий подавления защитных механизмов организма, что усложняет анализ связи между генетическими полиморфизмами и исходом инфекции. Возбудитель способен сохраняться в латентной форме и активироваться вновь при воздействии факторов, таких как стресс или состояния иммунодефицита, в развитии которых значительную роль играют цитокины [1].

Хотя полиморфизмы в генах цитокинов, включая **IL-1**, **IL-2** и **IL-10**, предположительно оказывают влияние на иммунный ответ при герпетической инфекции, точные механизмы их участия в рецидивирующем течении ВПГ остаются недостаточно изученными. Сочетание генетических предрасположенностей и вирусных механизмов иммунного уклонения значительно усложняет понимание патогенеза заболевания. Для более глубокого раскрытия роли генетических вариаций в рецидивирующих инфекциях ВПГ необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение этих комплексных взаимодействий.

**Цель исследования:** провести анализ частоты аллелей и генотипа **IL-1-511T/C** при рецидивирующем генитальном герпесе (РГГ), у пациентов, перенесших COVID-19 и изучить количество рецидивов после проведения профилактической терапии пациентам с полиморфизмом данного генотипа.

#### **Материалы и методы исследования**

Диагностическое проспективное исследование проводилось на базе Института иммунологии и геномики человека АН РУз с 2022-2024 гг.

Проспективное исследование числа рецидивов РГГ проводилось на базе ТГМУ Республиканской кожно-венерологической клинической больницы в 2024-2025 годах.

*Критериями включения пациентов в исследование были:*

- пациенты в возрасте от 18 до 50 лет, страдающие РГГ;
- лабораторное подтверждение герпесвирусной инфекции методом ПЦР и ИФА;
- перенесенный COVID-19 в анамнезе;
- как минимум двукратный осмотр в динамике наблюдения.

*Критерии исключения:*

- тяжелые хронические сопутствующие заболевания в стадии обострения;
- женщины в период беременности и лактации.

**Описание методики:** Молекулярно-генетические методы включали в себя четыре этапа: 1-й этап – забор у больного биологического материала; 2-й этап - выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови; 3-й этап - проведение стандартной полимеразной цепной реакции (ПЦР) и 4-й этап - проведение электрофореза и визуализация полученных результатов стандартной ПЦР.

С помощью молекулярно-генетических методов проведена детекция полиморфизма гена IL-1 -511Т/С;

Для выполнения молекулярно-генетических исследований использовался набор специализированного лабораторного оборудования. В работе применяли детектирующий амплификатор **GeneAmp PCR-system 2720** (Applied Biosystems, США), ламинарный шкаф для проведения ПЦР (Германия), спектрофотометр **NanoDrop 2000** (Thermo Scientific, США) с рабочими длинами волн 260 и 280 нм, бытовой холодильник с морозильной камерой при температуре –20 °С, микроцентрифуги для пробирок объёмом 1,5 мл со скоростью вращения не менее 13 000 об/мин (Eppendorf, Hettich, Германия). Кроме того, использовался встряхиватель «**Вортекс**» (Eppendorf,

Германия) с частотой до 3000 об/мин, термостат для одноразовых конических пробирок объёмом 0,5 и 1,5 мл с крышкой, рабочим диапазоном температур от 15 °С до 120 °С, точностью поддержания  $\pm 0,2$  °С и разницей температур между соседними ячейками не более 0,5 °С.

Также применялись прибор для горизонтального электрофореза, лабораторные весы, механические дозаторы с регулируемым объёмом, штативы для микропробирок (0,5 и 1,5 мл), УФ-трансиллюминатор с цифровой камерой, автоматические пипетки (Sartorius, Финляндия) и источник питания (ДНК-Технология, Россия).

### **Статистические методы**

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV, в пакете статистического анализа «IBM SPSS Statistics 23». Все данные были внесены в Excel. Статистические данные записывались в формате  $M \pm m$ , с вычислением среднеарифметической  $M$  и среднеквадратическим отклонением. Критерий Уилкинсона использовали для сравнения двух связанных выборок. Критерий Манна-Уитни использовали для сравнения независимых выборок между собой. Различие

## **Исследование**

Наше исследование проводилось в 2 этапа:

*Первым этапом* явилось проведение анализа встречаемости аллелей и генотипа IL-1 -511T/C при ВПГ у пациентов, перенесших COVID-19.

В исследование были включены 198 пациентов с РГГ, перенесших коронавирусную инфекцию, подтверждённую методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА). Диагноз генитального герпеса устанавливался на основании клинической картины заболевания и анамнестических данных, а также подтверждался результатами прямой реакции иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (тест-система к ВПГ-1 и ВПГ-2, Россия), а также методами ИФА и ПЦР.

Все пациенты были оценены и разделены на группы в зависимости от степени тяжести процесса по числу рецидивов.

Пациенты РГГ были поделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести процесса: пациенты с легким, средним и тяжелым течением.

Среди пациентов РГГ с давностью заболевания до 1 года было 41, от 1 года до 5 лет – 56, более 5 лет – 38 человек. Пациентов с легкой формой РГГ (редкие рецидивы 1-3 раза в год) было 54 человек, со среднетяжелой формой РГГ (умеренная частота рецидивов – 4-6 раз в год) – 82 человек, с тяжелой формой РГГ (частые рецидивы более 6 раз в год) – 62 человек. Длительность рецидива до 7 дней была у 41 (30,4%), 7-10 дней – 56 (41,5%), 11-15 дней у 38 (28,1%) больных.

## **Результаты и их обсуждения**

Было выполнено сравнение частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера IL-1 -511T/C у пациентов с различной степенью тяжести инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (лёгкая, средняя и тяжёлая формы; n = 198), и у здоровых лиц контрольной группы (n = 62).

У больных с лёгким течением заболевания распределение аллелей показало доминирование аллеля С как среди пациентов, так и среди здоровых:

его частота составила 96,30% и 96,77% соответственно. Аллель Т встречался значительно реже — 3,70% у пациентов и 3,23% в контрольной выборке. При этом расчётное отношение шансов (OR) для аллеля С составило 0,867; значение  $\chi^2 = 0,04$ ;  $p = 0,84$ ; доверительный интервал (95% CI) — 0,211–3,552. Полученные данные указывают на отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами (таблица 1).

**Таблица 1**

**Частота встречаемости аллелей и генотипов IL-1 -511T/C у больных с лёгким течением ВПГ по сравнению со здоровыми**

Аллель / Генотип	Легкое течение (n=54)	Здоровые (n=62)	OR	$\chi^2$ (p)	95% CI
С	104 (96,30%)	120 (96,77%)	0,867	0,04 (p=0,84)	0,211– 3,552
Т	4 (3,70%)	4 (3,23%)			0,282– 4,729
СС	51 (94,44%)	59 (95,16%)	0,864	0,03 (p=0,86)	0,167– 4,472
СТ	2 (3,70%)	2 (3,23%)	1,154	0,02 (p=1,0)	0,157– 8,482
ТТ	1 (1,85%)	1 (1,61%)	1,151	0,01 (p=1,0)	0,07– 18,854

При оценке распределения генотипов было установлено, что как среди пациентов, так и среди лиц контрольной группы доминировал **генотип СС**, встречающийся в 94,44% и 95,16% случаев соответственно. Расчётное отношение шансов (OR) составило 0,864;  $\chi^2 = 0,03$ ;  $p = 0,86$ ; 95% CI: 0,167–4,472, что не подтверждает статистически значимой ассоциации с заболеванием.

Гетерозиготный **генотип СТ** выявлялся в обеих группах с одинаковой частотой — по 2 случая (3,70% у больных и 3,23% у здоровых). Для него OR составило 1,154;  $\chi^2 = 0,02$ ;  $p = 1,0$ ; 95% CI: 0,157–8,482. **Гомозиготный генотип ТТ** встречался крайне редко и был зарегистрирован лишь по одному

случаю в каждой из групп (1,85% и 1,61%). При этом OR равнялось 1,151;  $\chi^2 = 0,01$ ;  $p = 1,0$ ; 95% CI: 0,07–18,854.

Далее был проведён сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма IL-1 -511T/C у пациентов с ВПГ средней тяжести ( $n = 82$ ) и здоровых лиц ( $n = 62$ ).

**Таблица 2**

**Частота встречаемости аллелей и генотипов IL-1 -511T/C у больных со средней тяжестью ВПГ по сравнению со здоровыми**

Аллель / Генотип	Средняя тяжесть ( $n=82$ )	Здоровые ( $n=62$ )	OR	$\chi^2$ ( $p$ )	95% CI
С	153 (93,29%)	120 (96,77%)	0,464	1,73 ( $p=0,19$ )	0,144– 1,492
Т	11 (6,71%)	4 (3,23%)			0,67– 6,943
СС	73 (89,02%)	59 (95,16%)	0,412	1,74 ( $p=0,19$ )	0,107– 1,592
СТ	7 (8,54%)	2 (3,23%)	2,800	1,70 ( $p=0,19$ )	0,561– 13,976
ТТ	2 (2,44%)	1 (1,61%)	1,525	0,12 ( $p=0,73$ )	0,135– 17,210

Частота аллеля С у пациентов с ВПГ средней степени тяжести составила 93,29%, тогда как в контрольной группе — 96,77%. Аллель Т встречался в 6,71% и 3,23% случаев соответственно. Для аллеля С рассчитанное отношение шансов (OR) составило 0,464 при  $\chi^2 = 1,73$ ,  $p = 0,19$  и 95% доверительном интервале 0,144–1,492. Несмотря на тенденцию к снижению распространённости аллеля С среди больных, статистически значимых различий не получено ( $p > 0,05$ ). Для аллеля Т доверительный интервал (0,67–6,943) также не подтверждает наличие надёжной ассоциации (таблица 2).

При анализе генотипов установлено, что у пациентов чаще всего встречался вариант СС (89,02%), что несколько ниже по сравнению с контрольной выборкой (95,16%). Рассчитанное OR составило 0,412 ( $\chi^2 = 1,74$ ,  $p = 0,19$ , 95% CI: 0,107–1,592), что не указывает на достоверные различия. Гетерозиготный генотип СТ выявлен у 8,54% пациентов и у 3,23% здоровых

лиц (OR = 2,800;  $\chi^2 = 1,70$ ; p = 0,19; 95% CI: 0,561–13,976). Несмотря на относительно высокий показатель OR, широкий доверительный интервал и отсутствие статистической значимости не позволяют утверждать о наличии связи. Генотип ТТ встречался редко — у 2,44% больных и 1,61% контрольных (OR = 1,525;  $\chi^2 = 0,12$ ; p = 0,73; 95% CI: 0,135–17,210).

Далее были проанализированы результаты характера распределения аллелей и генотипов полиморфизма IL-1 -511Т/С у пациентов с тяжёлым течением ВПГ (n = 62) по сравнению со здоровыми (n = 62).

В группе пациентов с тяжёлым течением ВПГ частота аллеля С составила 86,29%, что оказалось достоверно ниже по сравнению с контрольной выборкой (96,77%). Напротив, аллель Т встречался значительно чаще у больных — 13,71% против 3,23% среди здоровых лиц. Для аллеля С рассчитанное отношение шансов (OR) составило 0,210 при  $\chi^2 = 8,79$ , p = 0,003 и 95% доверительном интервале 0,068–0,643. Эти результаты указывают на статистически значимое снижение частоты аллеля С у пациентов с тяжёлым течением инфекции, что может свидетельствовать о его потенциальной защитной роли (таблица 3).

**Таблица 3**

**Частота встречаемости аллелей и генотипов IL-1 -511Т/С у больных со средней тяжестью ВПГ по сравнению со здоровыми**

Аллель / Генотип	Тяжёлое течение (n=62)	Здоровые (n=62)	OR	$\chi^2$ (p)	95% CI
С	107 (86,29%)	120 (96,77%)	0,210	8,79 (p=0,003)	0,068–0,643
Т	17 (13,71%)	4 (3,23%)			1,555–14,607
СС	51 (82,26%)	59 (95,16%)	0,236	5,15 (p=0,023)	0,062–0,892
СТ	5 (8,06%)	2 (3,23%)	2,632	1,36 (p=0,24)	0,491–14,112
ТТ	6 (9,68%)	1 (1,61%)	6,536	3,79 (p=0,052)	0,763–55,988

При анализе генотипов установлено, что вариант СС встречался у 82,26% пациентов с тяжёлым течением ВПГ и у 95,16% лиц контрольной группы. Расчётное отношение шансов составило  $OR = 0,236$  ( $\chi^2 = 5,15$ ,  $p = 0,023$ , 95% CI: 0,062–0,892), что подтверждает статистически значимую связь носительства гомозиготы по аллелю С с более лёгким течением заболевания. Генотип СТ был выявлен у 8,06% пациентов и у 3,23% здоровых, при  $OR = 2,632$  ( $\chi^2 = 1,36$ ,  $p = 0,24$ , 95% CI: 0,491–14,112), что не достигло уровня статистической значимости. Наибольшие различия отмечались для генотипа ТТ, который регистрировался у 9,68% больных против 1,61% в контрольной выборке. Отношение шансов составило  $OR = 6,536$  ( $\chi^2 = 3,79$ ,  $p = 0,052$ , 95% CI: 0,763–55,988). Хотя р-значение близко к пороговому уровню, широкие доверительные интервалы и ограниченный размер выборки не позволяют однозначно подтвердить ассоциацию.

И наконец для сравнения полученных данных между пациентами с различными формами патологии мы сравнили показатели IL-1 -511T/C между пациентами с лёгким ( $n = 54$ ) и тяжёлым ( $n = 62$ ) клиническим течением заболевания.

**Таблица 4.**

**Сравнение IL-1 -511T/C у больных с легким и тяжелым течением ВПГ**

Аллель / Генотип	Легкое течение (n=54)	Тяжёлое течение (n=62)	OR	$\chi^2$ (p)	95% CI
С	104 (96,30%)	107 (86,29%)	4,131	7,02 (p=0,008)	1,345– 12,687
Т	4 (3,70%)	17 (13,71%)			0,079– 0,744
СС	51 (94,44%)	51 (82,26%)	3,667	4,04 (p=0,044)	0,966– 13,924
СТ	2 (3,70%)	5 (8,06%)	0,438	0,97 (p=0,33)	0,082– 2,358
ТТ	1 (1,85%)	6 (9,68%)	0,176	3,12 (p=0,077)	0,021– 1,512

Аллель С встречался значительно чаще у пациентов с лёгкой формой ВПГ (96,30%) по сравнению с больными тяжёлой формой (86,29%). Расчёт OR = 4,131 ( $\chi^2 = 7,02$ ,  $p = 0,008$ , 95% CI: 1,345–12,687) указывает на возможную защитную роль аллеля С при прогрессировании инфекции. В то же время аллель Т выявлялся достоверно чаще при тяжёлом течении заболевания (13,71%) по сравнению с лёгким (3,70%), а доверительный интервал OR (0,079–0,744) подтверждает его вероятную предрасполагающую роль.

Сравнение распределения генотипов показало, что гомозиготный вариант СС преобладал у больных с лёгким течением ВПГ (94,44%) по сравнению с тяжёлым (82,26%). Вычисленные показатели (OR = 3,667,  $\chi^2 = 4,04$ ,  $p = 0,044$ , 95% CI: 0,966–13,924) отражают статистически значимую тенденцию к снижению частоты данного генотипа при утяжелении заболевания. Гетерозигота СТ выявлялась в 3,70% случаев у пациентов с лёгким течением и в 8,06% — при тяжёлом (OR = 0,438,  $\chi^2 = 0,97$ ,  $p = 0,33$ , 95% CI: 0,082–2,358), что не достигло статистической значимости. Наибольший интерес представляет генотип ТТ, регистрировавшийся у 9,68% пациентов тяжёлой группы и лишь у 1,85% с лёгким течением. Несмотря на отсутствие статистически значимого различия (OR = 0,176,  $\chi^2 = 3,12$ ,  $p = 0,077$ , 95% CI: 0,021–1,512), наблюдается отчётливая тенденция к повышенной частоте ТТ-гомозиготы при тяжёлом течении, что может иметь патогенетическое значение.

Вторым этапом согласно цели нашего исследования явилось изучение наличия числа рецидивов после проведения профилактической терапии пациентам с полиморфизмом генотипа IL-1 -511Т/С при РГГ у пациентов, перенесших COVID-19 с первым эпизодом заболевания.

В данное исследование были включены пациенты  $n=54$  с РГГ с первым эпизодом заболевания, которые были обследованы на базе ТГМУ в Республиканской кожно-венерологической клинической больнице за период 2024-25 года.

Всем пациентам была назначена начальная терапия первичного эпизода ГГ согласно Европейским рекомендациям по лечению герпеса [(<https://www.mshc.org.au/health-professionals/treatment-guidelines/herpes-treatment-guidelines>, 2021, Мельбурн, США)].

Было рекомендовано: Ацикловир 400 мг перорально 3 раза в день в течение 7–10 дней или Валацикловир 500 мг перорально 2 раза в день в течение 7–10 дней.

Все пациенты (n=54) были поделены на 2 равнозначные группы: 1 группа (n=26), пациенты получившие терапию согласно стандартам лечения и вторая группа пациентов (n=28), получивших стандартную терапию и препарат гозалидон в профилактической дозировке по 200 мг внутрь 3 раза в день по 3 дня 4 циклами с 3-х дневным интервалом.

Возраст пациентов колебался в диапазоне от 18 до 64 лет (медиана возраста 28,5±6.7 лет), у пациентов первой группы медиана возраста - 28.7±6.7 лет, соответственно у пациентов второй группы - 28.3±6.5 лет.

**Таблица 5**

**Показатели числа рецидивов в течении 6 месяцев после проведенного лечения в 2-х группах больных первичного генитального герпеса у пациентов перенесших COVID-19 в анамнезе**

	1 группа (n=26)		2 группа (n=28)		$\chi^2$	p	OR	95%CI
	абс	%	абс	%				
Через месяц	14	15,4	1	3,6	2,239	0,087	4,91	0,51-47,15
Через месяца	36	23,1	1	3,6	4,55	0,016	8,1	0,90-72,7
Через месяцев	68	30,8	3	10,7	3,34	0,034	3,70	0,86-15,9

*Примечание: таблица сопряженности отношения шансов пациентов показатель (хи-квадрат)  $\chi^2$  по сравнению с показателем группы сравнения в течении 6 месяцев;*

Как видно из таблицы в течении 1 месяца после первого эпизода заболевания и назначенной терапии у пациентов 1 группы мы наблюдали 4 рецидива, против 1 у пациентов 2 группы при OR = 4,91 ( $\chi^2 = 2,24$ ,  $p = 0,09$ , 95% CI: 0,51–47,15), что не достигло уровня статистической значимости, при большом доверительном интервале. Спустя 3 месяца мы наблюдали отношение шансов OR = 8,1 ( $\chi^2 = 4,55$ ,  $p = 0,016$ , 95% CI: 0,90–72,7), что отражают статистически значимую тенденцию уменьшения числа рецидивов у пациентов 2 группы. Такая же тенденция наблюдалась у пациентов 2-х изучаемых групп спустя 6 месяцев после лечения: OR = 3,70 ( $\chi^2 = 3,34$ ,  $p = 0,034$ , 95% CI: 0,86–15,9), что отражают статистически значимую тенденцию уменьшения числа рецидивов у пациентов 2 группы (30,8 против 10,7 %).

### **Заключение**

Таким образом, сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера **IL-1 -511T/C** у пациентов с лёгким течением РГГ и лиц контрольной группы не показал статистически значимых различий. Следовательно, полученные данные свидетельствуют об отсутствии связи данного генетического варианта с развитием лёгкой формы герпетической инфекции в исследуемой популяции.

При проведении анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма **IL-1 -511T/C** между пациентами с РГГ средней тяжести и контрольной группой не выявил статистически значимых различий.

И наконец при проведении анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма **IL-1 -511T/C** между пациентами с РГГ тяжелого течения и контрольной группой показали, что результаты исследования свидетельствуют о наличии статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов **IL-1 -511T/C** между пациентами с тяжёлым течением РГГ и здоровыми лицами. Особенно показательное снижение частоты аллеля С и генотипа СС среди больных, что может отражать их потенциальную защитную роль. В то же время отмечается тенденция к

более частому выявлению генотипа ТТ при тяжёлой форме инфекции, требующая подтверждения на более обширных выборках.

В совокупности результаты исследования позволяют предположить, что носительство аллеля Т и, особенно, генотипа ТТ может ассоциироваться с более неблагоприятным течением ВПГ, тогда как аллель С и генотип СС — с более лёгкой клинической формой заболевания. Эти данные указывают на потенциальную прогностическую ценность полиморфизма IL-1 -511Т/С для стратификации пациентов по риску тяжести заболевания у пациентов с РГГ после COVID-19 инфекции.

Данные позволят назначить адекватную терапию пациентам с РГГ для предотвращения рецидивов пациентам с полиморфизмом IL-1 -511Т/С.

При профилактическом назначении препарата гозалидон в дозировке 200 мг внутрь 3 раза в день по 3 дня 4 циклами с 3-х дневным интервалом мы наблюдали хорошую тенденцию уменьшения числа рецидивов у пациентов 2-й группы с достоверным статистически значимым показателем через 3 месяца 23,1 против 3,6% и спустя 6 месяцев 30,8 против 10,7% соответственно.

### **Диагностическая и терапевтическая эффективность исследования**

Проведенные исследования обладают хорошим прогностическим эффектом в диагностике рецидивирующей герпетической инфекции и позволяют выявлять пациентов, предрасположенных к тяжелому течению заболевания на ранних этапах терапии.

При назначении в профилактических дозах препарата гозалидон нам удалось добиться уменьшения числа рецидивов до 3,6% в течении 3-х месяцев и до 10,7% в течении 6-ти месяцев, против 23,1 и 30,8% пациентов, не получивших данный препарат соответственно.

### **Экономическая эффективность.**

В ходе анализа соотношения затрат и эффективности определяется показатель «стоимость/эффективность», отражающий, какие дополнительные

финансовые ресурсы требуется вложить для достижения определённого клинического результата.

Этот показатель определяется по формуле:

$$C/\mathcal{E} = (C2 - C1) / (\mathcal{E}2 - \mathcal{E}1),$$

где  $C/\mathcal{E}$  — это «стоимость/эффективность»,  $C1$  и  $C2$  — совокупные расходы на первое и второе вмешательство, а  $\mathcal{E}1$  и  $\mathcal{E}2$  — их результативность, выраженная через соотношение вероятностей благоприятных и неблагоприятных исходов.

Клинические результаты профилактической терапии РГГ могут быть положительными (выздоровление, улучшение состояния, отсутствие рецидивов) или отрицательными (недостижение терапевтического эффекта, появление рецидивов).

**Таблица 6**

**Оценка исходов лечения**

Характеристика групп	Исход		Всего	
	Желательный	Нежелательный	абс	%
Основная группа	a	b	a+b	
Группа сравнения	c	d	c+d	

РСК (риск исходов в основной группе лечения) определяется как  $a/(a+b)$  (в %).

PCO (риск исходов в контрольной группе) рассчитывается по формуле  $c/(c+d)$  (в %).

Относительный риск вычисляется как отношение РСК к PCO.

Если наблюдается преобладание неблагоприятного исхода, указывают на рост как абсолютного, так и относительного риска.

САР (снижение абсолютного риска) =  $РСК - PCO$  (в %).

СОР (снижение относительного риска) =  $(РСК - PCO) / РСК$  (в %).

более 50% — свидетельствует о выраженном клиническом эффекте,

25–50% — обычно указывает на клинически значимое действие.

ОШ (отношение шансов) рассчитывается по формуле:  $(a/b) / (c/d) = ab/cd$ .

**Таблица 7.**

**Оценка исходов лечения РГГ n=54**

Характеристика групп	Исход		Всего	
	Желательный	Нежелательный	абс	%
Основная группа 28	25	3	28	51,6
Группа сравнения 26	18	8	30	48,4

РСК (риск исходов в основной группе лечения) =  $a/(a+b) = 25/28=89,3\%$ ;

PCO (риск исходов в группе вмешательства) =  $c/(c+d) = 18/26=69,2\%$ ;

Относительный риск =  $РСК/PCO=1,29$

САР (снижение абсолютного риска) =  $РСК-PCO =20,1\%$ ;

СОР (снижение относительного риска) =  $РСК-PCO/РСК =22,5\%$ ;

ОШ (отношение шансов) =  $(a/b)/(c/d) = (25/3)/(18/8) = 3,7$ .

Следовательно, наблюдается снижение абсолютного и относительного риска у больных с РГГ в группе пациентов с желательным клиническим исходом, у каждого 3-4 больного с РГГ после различных методов коррекции наблюдается нежелательный исход.

Экономический эффект рассчитывался как разница между величиной экономических потерь до внедрения нового молекулярно-генетического метода раннего прогнозирования развития ОК (с учетом рецидивов) и после его применения. Для этого использовалась формула «Экономической эффективности».

$$\text{ЭЭвнедр. метод} = \frac{\text{Экономический эффект от внедрения}}{\text{Экономические затраты на реализацию нового способа оценки}}$$

Для сравнения с уже существующими подходами используют показатель:

$$\text{ЭЭ} = \frac{\text{ЭЭвнед.метод} - \text{ЭЭаналога}}{\text{ЭЭаналога}} \times 100\%$$

В нашем исследовании при определении экономической эффективности учитывалось количество рецидивов заболевания. Поэтому расчёт проводился за 6-месячный период с обязательным включением повторных случаев.

Затраты, связанные с применением нового молекулярно-генетического способа раннего прогнозирования развития РГГ, рассчитывались по формуле:

**Стоимость нового метода**=(затраты на лечение × число рецидивов).

Подсчёты показали:

Стоимость лечения составила (Ацикловир/валоцикловир + гозалидон) = 120000 тыс сум + 60 000 тыс сум = 180 000;

дополнительные расходы на материалы, реактивы и оборудование — 220 000 сум + 180 000 (анализ генетика) = 400 000.

Общая стоимость: 180 000 + 400 000 =580 000

**Для метода-аналога:** Коэффициент рецидивов:  $8/3 = 2,7$

затраты на лечение равны 120 000 сум (Ацикловир/валоцикловир) × 2,7= 324 000 сум;

расходы на материалы, реактивы и оборудование составили 220 000 × 2,7 = 594 000 сум.

Общая стоимость: 324 000 + 594 000 = 918 000

Таким образом, анализ эффективности затрат на лечение больных с генитальным герпесом показал, что стоимость данного лечения с желательным клиническим исходом составит:

**$C/\text{Э} = (C2 - C1) / (\text{Э}2 - \text{Э}1) = (918\ 000 - 580\ 000) / (89,3 - 69,2) = 339\ 000 / 20,1 \times 100 = 1\ 686\ 567,16$  сум.**

Применение предлагаемой методики способствует существенному сокращению общей продолжительности лечения и количества визитов

пациентов в амбулаторно-поликлинические учреждения. Для оценки данного эффекта использовался метод расчёта социально-экономической результативности внедрения лечебных технологий, разработанный П.И. Толстых (1988, 1989), который позволяет достаточно точно определить абсолютные показатели в денежном выражении.

Первоначально нами проводился расчёт экономической эффективности в соответствии с указанной схемой. Однако нестабильная экономическая ситуация на момент выполнения исследования не позволяла корректно учесть затраты и экономический результат лечения в абсолютных значениях с учётом индексации цен. В связи с этим расчёты были возможны лишь на ограниченном временном промежутке.

Оценка социально-экономической эффективности проводилась в соответствии с действующими нормативными документами и методическими указаниями, утверждёнными Приказом №254 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. При этом экономический эффект, связанный с уменьшением сроков временной нетрудоспособности, вычислялся по формуле:

$$\text{Э}_{\text{вр}} = (D_1 - D_2) \times (\Gamma + E) \times N - 0,15 \times K$$

$D_1$  — среднее количество дней временной нетрудоспособности одного пациента до внедрения методики,

$D_2$  — среднее количество дней временной нетрудоспособности одного пациента после внедрения методики,

$\Gamma$  — среднедневная выработка на одного работника (сум/день),

$E$  — средний размер пособия по временной нетрудоспособности (сум/день),

$N$  — масштаб внедрения (число пациентов в год, на которых распространяется новая методика),

0,15 — нормативный коэффициент эффективности,

$K$  — затраты, связанные с внедрением.

Наши расчеты:

Д1 – 13,5 дней (5\*2,7), Д2 = 5 дней (5) с учетом рецидивов, Г-110 000 сум, Е – 71 146 сум, Н=54 больных К=0 сум (без дополнительных лабораторно-инструментальных методов)

Эпр (для внедрения нового метода диагностики) = (13,5-5) x (110 000 + 71 146) x 45 -0,15 x 0

Результат= 69 288 345

Эпр(без использования нового метода – использование традиционного метода) = 13,5 x (110 000+71 146) x 45-0,15 x 0

Результат= 110 046 195

Расчет экономического эффекта от сокращения сроков пребывания в больнице связанного с уменьшением количества и тяжести осложнений и соответственно тяжести течения основного заболевания и длительности сроков до наступления клинической и молекулярной ремиссии (снижения стоимости лечения) производился по формуле:

Эпр={ (M1-M2)+(C1-C2)+(B+E) x 0.6 } x Н -0,15 x К

где M1-M2 – снижение стоимости препарата на лечение

C1-C2 – снижение длительности пребывания больного в стационаре

B – стоимость одного койко-дня конкретного учреждения,

E- средний размер пособия по временной утрате трудоспособности (сум/день),

0,6 – коэффициент работающих (без учета несовершеннолетних, пенсионеров и домохозяек),

Н – масштаб внедрения,

0,15 – нормальный коэффициент эффективности,

К – затраты на разработку темы

Расчёты:

Эвр={ (324 000-180 000)x(13,5-5)+(120 000+71 146) x 0.6 } x 45 -0,15 x 0=  
(1 224 000 + 114687)\*45

Результат: 60 240 915

Расчеты:

Стоимость традиционного метода :  $234,1 \times 918\,000 : 250 = 859\,615$  сум в день

Стоимость получаемого лечения : (13,5 дней) – 11 604 802 сум

Стоимость предлагаемого способа  $216,2 \times 580\,000 : 250 = 501\,584$  сум в день

Стоимость получаемого лечения (5 дней) – 2 507 920 сум

Стоимость 1 койко-дня 120 000 сум

Масштаб внедрения 45 планируется на 196 больных

Затраты на разработку темы 0 сум

Эвр= 60 240 915

Таким образом, при лечении 45 больных с рецидивирующим герпесом, с учетом наличия рецидивов на полгода получилось:

1. Затраты с применением нового способа 11 604 802 сум
2. Затраты с неприменением нового способа 2 507 920 сум
3. Сокращение сроков пребывания в больнице и снижение стоимости лечения на  $11\,604\,802 - 2\,507\,920 = 9\,096\,882$  сум.
4. Сокращение затрат при использовании новой методики в среднем на 45 пациентов до 60 240 915 сум.

*Примечание:* Средняя зарплата врача: 3 000 000 сумов.

Трудовой стаж: 4 года (до 5 лет).

Процент выплаты: 60%.

Средний дневной заработок:  $3\,000\,000 / 25,3 \approx 118\,577$  сумов.

Сумма пособия за день:  $118\,577 * 60\% \approx 71\,146$  сумов.

стоимость однодневного койко-дня (120 000 сум), среднегодовая выработка одного работающего получилось путем умножения однодневной зарплаты на 304 рабочих дня.

### **Ожидаемые результаты**

Представленная методическая рекомендация направлена на совершенствование терапии РГГ у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Включение в комплексную специфическую противовирусную

терапию РГГ иммуномодулирующего препарата гозалидон, способствует снижению частоты рецидивов.

Полученные данные позволят назначить профилактическое лечение, направленное на предотвращение рецидивов герпетической инфекции в особенности тех, кто перенес COVID-19 инфекцию.

### **Литература**

1. Chavan, G. S., & Khaire, R. D. (2023). Herpes simplex virus infection. *International Journal of Technology*. <https://doi.org/10.52711/2231-3915.2023.00005>
2. Cuddy, S. R., Schinlever, A. R., Dochnal, S., Seegren, P. V., Suzich, J. B., Kundu, P., Downs, T. K., Farah, M., Desai, B. N., Boutell, C., & Cliffe, A. R. (2020). Neuronal hyperexcitability is a DLK-dependent trigger of herpes simplex virus reactivation that can be induced by IL-1. *eLife*. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.58037>
3. Cummings, L., Tucker, M. H., Gibson, M., Myers, A. L., Pastinen, T., Johnston, J. J., Farrow, E. G., & Sampath, V. (2021). Rare Genetic Variants in Immune Genes and Neonatal Herpes Simplex Viral Infections. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2020-0687>
4. Itzhaki R.F. Corroboration of a major role for herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:324. doi: 10.3389/fnagi.2018.00324.
5. Fleming D.T., Leone P., Esposito D., Heitman C.K., Justus S., Chin S., Fife K.H. Herpes virus type 2 infection and genital symptoms in primary care patients. *Sex Transm Dis*. 2006 Jul;33(7):416-21.
6. Grant-Kels JM, Sloan B, Kantor J, Elston DM (2020) Big data and cutaneous manifestations of COVID-19. *J Am Acad Dermatol* 83(2):365–366. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.050>
7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Engl J Med* (2020) 382:1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

8. Katz, J., Yue, S. & Xue, W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci* 191, 1093–1097 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02714-z>
9. Ouwendijk WJ, Laing KJ, Verjans GM, Koelle DM (2013) Т-клеточный иммунитет к альфагерпесвирусам человека. *Curr Opin Virol* 3:452–460
10. Sauerbrei A. Herpes Genitalis: Diagnosis, Treatment and Prevention. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016 Dec;76(12):1310-1317.
11. Suzich J.B, Cliffe A.R. Strength in diversity: understanding the pathways to herpes simplex virus reactivation. *Virology.* 2018;522:81–91. doi: 10.1016/j.virol.2018.07.011.
12. Wei E.Y., Coghlin D.T. Beyond Folliculitis: Recognizing Herpes Gladiatorum in Adolescent Athletes. *J Pediatr.* 2017 Nov;190:283.
13. Whitley R., Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res.* 2018;7
14. Workowski K.A., Bolan G.A., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 05;64(RR-03):1-137.
15. Yan M, Xiao LY, Gosau M, Friedrich RE, Smeets R, Fu LL, Feng HC, Burg S. The causal association between COVID-19 and herpes simplex virus: a Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2023 Dec 11;14:1281292. doi: 10.3389/fimmu.2023.1281292.