

УДК 616.523:616.21:615.37

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-65-77>

Герпетическая инфекция в оториноларингологии как фактор полиморбидности

А. В. Шабров¹, И. А. Горбачева², Ю. А. Фоминых², Ю. А. Сычева², О. С. Донская², Ю. Р. Куликова², С. Н. Мехтиев², В. А. Ивановский², И. В. Кошель³

¹ Институт экспериментальной медицины,
Санкт-Петербург, 197376, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, 197022, Россия

³ Ставропольский государственный медицинский университет,
Ставрополь, 355017, Россия

Herpetic infection in otorhinolaryngology as a multimorbidity factor

A. V. Shabrov¹, I. A. Gorbacheva², Yu. A. Fominykh², Yu. A. Sycheva², O. S. Donskaya², Yu. R. Kulikova², S. N. Mekhtiev², V. A. Ivanovskii², I. V. Koshel'³

¹ Institute of Experimental Medicine,
Saint Petersburg, 197376, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, 197022, Russia

³ Stavropol State Medical University,
Stavropol, 355017, Russia

Поиск общих звеньев этиологии и патогенеза в формировании коморбидной патологии у современных больных открывает дополнительные возможности в повышении эффективности их лечения и является важной проблемой научно-практической медицины. Чрезвычайная распространенность хронической персистенции иммунотропных вирусов, таких как герпес генотипов 4, 5, 6-го типов, требует изучения ее последствий в организме человека и причастности к его инфекционно-зависимой заболеваемости, такой как формирование множественных хронических очагов инфекции в ЛОР-органах с частыми и затяжными обострениями. В работе показано, что хронические синуситы, назофарингит, тонзиллит, ассоциированные с герпесвирусной хронической персистенцией формируют статус часто и длительно болеющих людей на фоне выраженной иммунокомпрометации с количественным и функциональным Т- и В-клеточным дефицитом, недостаточностью ресурсов α - и γ -интерферона. В исследовании представлен положительный опыт выполнения дефицита α и γ -интерферонов одноименными рекомбинантными препаратами у коморбидных ЛОР-больных. Целью исследования явилось повышение эффективности лечения пациентов с сочетанной хронической очаговой инфекцией в ЛОР-органах на фоне хронической персистенции герпесвирусной инфекции. Материалы и методы. Комплексное клиничко-лабораторное обследование 45 носителей вируса герпеса генотипов 4, 5, 6 в возрасте от 29 до 52 лет позволило установить у них коморбидную хроническую очаговую инфекцию в ЛОР-органах: хронический синусит, хронический назофарингит, хронический тонзиллит. Результаты. У наблюдавшихся пациентов был выявлен статистически значимый ($p < 0,01$) дефицит NK-клеток с рецепторами CD16+, CD56+ и В-клеток с маркерами CD19+, CD5+ на фоне лимфоцитоза периферической крови с повышением содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) маркером у части больных. У всех пациентов было выявлено значительное снижение ресурсов системы интерферона ($p < 0,01$). Заместительная терапия рекомбинантными препаратами α - и γ -интерферонов приводила к восстановлению параметров системы интерферона и сопровождалась улучшением иммунологических показателей крови, как количественных, так и функциональных характеристик Т- и В-лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, этой динамике соответствовало улучшение состояния больных, подтвержденное результатами анкетирования. Заключение. Таким образом, полученный положительный опыт противовирусной терапии путем восстановления ресурсов системы интерферона и иммунореабилитации рекомбинантными препаратами интерферона свидетельствует о важной роли герпесвирусного носительства в формировании коморбидности и необходимости иммунотропной коррекции для улучшения состояния и повышения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: коморбидность, герпетическая инфекция, хроническая очаговая инфекция в ЛОР-органах, иммунологический статус, препараты интерферона.

Для цитирования: Шабров А. В., Горбачева И. А., Фоминых Ю. А., Сычева Ю. А., Донская О. С., Куликова Ю. Р., Мехтиев С. Н., Ивановский В. А., Кошель И. В. Герпетическая инфекция в оториноларингологии как фактор полиморбидности. *Российская оториноларингология*. 2021;20(2):65–77. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-65-77>

The search for common links of etiology and pathogenesis in the formation of comorbid pathology in modern patients opens up additional opportunities for increasing the effectiveness of their treatment and is an important problem in scientific and practical medicine. The extreme prevalence of chronic persistence of immunotropic viruses, such as herpes genotypes 4,5,6 types, requires a study of its consequences in the human body and the involvement in its infectious-dependent morbidity, such as the formation of multiple chronic foci of infection in the ear, nose and throat with frequent and prolonged exacerbations. The work shows that chronic sinusitis, nasopharyngitis, tonsillitis associated with chronic herpesvirus persistence form the status of frequently and long-term ill people against the background of pronounced immuno-compromise with quantitative and functional T- and B-cell deficiency, insufficient resources of α and γ -interferon. The study presents a positive experience of replenishing the deficiency of α and γ -interferons with recombinant drugs of the same name in comorbid ENT patients. The aim of the study was to increase the efficiency of treatment of patients with concomitant chronic focal infection in the ear, nose and throat against the background of chronic persistence of herpesvirus infection. Materials and methods: Comprehensive clinical and laboratory examination of 45 carriers of herpes simplex virus genotypes 4,5, 6 at the age of 29 to 52 years made it possible to establish in them a comorbid chronic focal infection in the LOR organs: chronic sinusitis, chronic nasopharyngitis, chronic tonsillitis. Results: The observed patients had a statistically significant ($p < 0.01$) deficiency of NK cells with receptors CD16+, CD56+ and B cells with markers CD19+, CD5+ against the background of peripheral blood lymphocytosis with an increase in the content of cytotoxic T lymphocytes (CD8 +) marker in some patients. All patients showed a significant decrease in interferon system resources ($p < 0.01$). Replacement therapy with recombinant preparations of α - and γ -interferons led to restoration of interferon system parameters and was accompanied by improvement of immunological blood indices, both quantitative and functional characteristics of T-and B-lymphocytes, mononuclear phagocytes, this dynamics was matched by improvement of patients, confirmed by results of questionnaire. Conclusions: Thus, the positive experience of antiviral therapy by restoring the resources of the interferon system and immune recovery with recombinant interferon drugs indicates the important role of herpes virus carrier in the formation of comorbidity and the need for etiological treatment to improve the condition and quality of life of patients.

Keywords: comorbidity, herpetic infection, chronic focal infection in the LOR organs, immunological status, interferon preparations.

For citation: Shabrov A. V., Gorbacheva I. A., Fominykh Yu. A., Sycheva Yu. A., Donskaya O. S., Kulikova Yu. R., Mekhtiev S. N., Ivanovskii V. A., Koshel'. Herpetic infection in otorhinolaryngology as a multimorbidity factor. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(2):65-77. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-65-77>

Введение

Полиморбидность современного больного обуславливает целый комплекс трудно решаемых проблем практической медицины, требующих междисциплинарного, интегративного подхода [1]. Поиск факторов этиологической патогенетической общности коморбидной патологии как перспективных точек приложения действия средств с мультимодальными лечебными эффектами становится одним из наиболее актуальных направлений научно-практических исследований. Установлено, что большинство коморбидных заболеваний – инфекционно-зависимые, нередко формируются в ЛОР-органах и имеют множественный характер, что подтверждает иммуногенный механизм в развитии сочетанной патологии [2].

Известно, что в последние годы большинство населения поражено носительством хронической вирусной инфекции, при этом первенство при-

Introduction

The multimorbidity of a modern patient determines a whole complex of difficult to solve problems of practical medicine, requiring an interdisciplinary, integrative approach [1]. The search for factors of the etiological pathogenetic community of comorbid pathology as promising points of application of the action of agents with multimodal therapeutic effects is becoming one of the most important areas of scientific and practical research. It was found that the majority of comorbid diseases are infectious, often formed in the ear, nose and throat and have multiple character, which confirms the immunogenic mechanism in the development of combined pathology [2].

It is known that in recent years the majority of the population is affected by the carriage of a chronic viral infection, while the primacy belongs to various

надлежит различным генотипам вируса герпеса: типов 1, 2 (простой герпес) – HSV 1/2; 4 (вирус Эпштейна–Барр) – EBV; 5 (цитомегаловирус) – CMV; 6,7 (человеческий вирус) – HHV 6, 7, хроническая персистенция которых является закономерным спутником коморбидной патологии. Особую опасность представляют иммуотропные виды вирусов, заселяющие иммунокомпетентные клетки лимфатической и мононуклеарно-фагоцитарной системы (4, 5, 6, 7-го типы герпесов). «Доброкачественность» этого носительства ограничивается лишь тем, что эти вирусы редко разрушают иммунную клетку-хозяина, но при этом полностью подчиняют ее метаболизм нуждам своей жизнедеятельности и подавляют способность к осуществлению защитных функций в организме. Герпес 1-го и 2-го типов паразитирует главным образом в эпителиальных клетках, но при своей активности отвлекает на себя огромный потенциал иммунологических ресурсов, усугубляя иммунодефицитное состояние. Анализ характеристик разных представителей герпеса убеждает в их причастности к формированию коморбидных комплексов болезней.

Простой герпес (HSV 1/2) внедряется через слизистую оболочку или кожу, особенно патологически измененную. Он представлен двумя типами вирусов HSV1 и HSV2, характеризующимися коротким циклом репликации, способностью к эффективному разрушению инфицированных клеток и развитию латентной инфекции в сенсорных ганглиях. Проявляется поражением кожи и слизистых оболочек, ЦНС, вызывает стоматит (гингивостоматит), поражение половых органов, кератоконъюнктивит, герпетическую экзантему Капоши, энцефалит (менингоэнцефалит), серозный менингит, миелит, радикулоневрит.

Заражение восприимчивого человека вирусом человека 4-го генотипа (вирус Эпштейна – Барр – EBV) проходит через перкутанный или аспирационный механизм от инфицированного носителя EBV. В большинстве случаев первая встреча с вирусом происходит бессимптомно. Вирус характеризуется длинным циклом репликации, вызывает возникновение манифестной и латентной инфекции. Обладает тропизмом к эпителиальным клеткам и В-лимфоцитам. Способен также поражать Т-лимфоциты, NK-клетки, гладкомышечные и паренхиматозные клетки различных органов. Длительная репликация вируса EBV является одной из причин в развитии X-связанного лимфопролиферативного синдрома, назофарингеальной карциномы, лимфогранулематоза, лимфомы ЦНС, рака желудка. Обсуждается роль EBV при рассеянном склерозе, ревматоидном артрите, болезни Шегрена, а также в развитии хронических гепатитов, возникновении первичного эндокардита, перикардита, мезангиокапилляр-

genotypes of the herpes virus: types 1, 2 (herpes simplex) – HSV 1/2; 4 (Epstein – Barr-virus) – EBV; 5 (cytomegalovirus) – CMV; 6,7 (human virus) – HHV6.7, chronic persistence of which is a natural companion of comorbid pathology. Of particular danger are immunotropic types of viruses inhabiting responders of the lymphatic and mononuclear-phagocytic systems (types of herpes 4, 5, 6, 7). The "benign" nature of this carrier state is limited only by the fact that these viruses rarely destroy the host immune cell, but at the same time completely subordinate its metabolism to the needs of their vital activity and suppress the ability to carry out protective functions in the body. Herpes types 1 and 2 parasitizes mainly in epithelial cells, but with its activity it diverts the huge potential of immunological resources to itself, exacerbating the immune deficiency state. Analysis of the characteristics of different representatives of herpes convinces of their involvement in the formation of comorbid complexes of diseases.

Herpes simplex (HSV 1/2) is introduced through the mucous membrane or skin, especially the pathologically altered. It is represented by two types of viruses HSV1 and HSV2, characterized by a short replication cycle, the ability to efficiently destroy infected cells, and the development of latent infection in sensory ganglia. Manifested by damage to the skin and mucous membranes, the central nervous system, causing: stomatitis (gingivostomatitis), genital lesions, keratoconjunctivitis, Kaposi's herpetic exanthema, encephalitis (meningoencephalitis), serous meningitis, myelitis, radiculoneuritis.

Infection of a susceptible person with genotype 4 human virus (Epstein – Barr-virus – EBV) passes through a percutaneous or aspiration mechanism from an infected EBV carrier. In most cases, the first encounter with the virus is asymptomatic. The virus is characterized by a long replication cycle, causing overt and latent infection. Possesses tropism for epithelial cells and B – lymphocytes. It is also capable of infecting T-lymphocytes, NK-cells, smooth muscle and parenchymal cells of various organs. Long-term replication of the EBV virus is one of the reasons for the development of X-linked lymphoproliferative syndrome, nasopharyngeal carcinoma, lymphogranulomatosis, CNS lymphoma, and stomach cancer. The role of EBV in multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, Sjogren's disease, as well as in the development of chronic hepatitis, the occurrence of primary endocarditis, pericarditis, mesangiocapillary glomerulonephritis, chronic fatigue syndrome is discussed [3–7].

ного гломерулонефрита, синдрома хронической усталости [3–7].

Пути передачи цитомегаловирусной инфекции (вируса герпеса 5-го генотипа CMV) многообразны. Наиболее распространенными путями заражения является контактно-половой и гемотрансфузионный. Вирус характеризуется медленной репродукцией, низкой вирулентностью, в связи с чем для заражения необходим близкий контакт между источником инфекции, чаще вирусоносителем, и восприимчивым организмом. Обязательным условием для развития генерализованных форм инфекции является состояние первичного или вторичного иммунодефицита. У иммунонекомпromетированных лиц клинические проявления инфицирования отсутствуют с развитием латентного субклинического течения заболевания или пожизненного вирусоносительства. Цитомегаловирус обладает слабой чувствительностью к собственным интерферонам, с чем связана его способность к длительной персистенции в клетках моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитах. Отличительным свойством вируса является выраженная цитопатическая активность по отношению к пораженным клеткам различных органов и тканей – центральная нервная система (энцефалит), почки (нефрит), легкие (пневмония), сердце (миокардит), селезенка, печень, кишечник [8, 9]. Человеческий вирус 6-го, 7-го типов (HHV 6, 7) проявляет все свойства вышеперечисленных генотипов герпеса [4, 7, 9, 10].

Длительное наблюдение за пациентами, инфицированными герпесвирусной инфекцией, выявило нарушение количественного состава и функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов [11, 12], дефекты активации системы комплемента [13–16]. Имеются данные о снижении уровня функциональной активности NK-клеток, угнетении способности лейкоцитов к синтезу IFN- γ у пациентов в момент рецидива герпетической инфекции.

Таким образом, вирусоносительство герпеса различных генотипов программирует формирование тяжелых иммунодефицитных состояний, проявляющихся не только в беззащитности перед инфекционным окружением, но и в склонности к аутоенсибилизации и онкогенезу [17–19]. Кроме того, есть основания полагать, что именно хроническая герпетическая инфекция может являться связующим звеном в патогенезе множественной хронической инфекции, в том числе в ЛОР-органах.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения пациентов с сочетанной хронической очаговой инфекцией в ЛОР-органах на фоне хронической персистенции герпесвирусной инфекции.

The ways of transmission of cytomegalovirus infection (herpes virus genotype 5 CMV) are diverse. The most common routes of infection are sexual contact and blood transfusion. The virus is characterized by slow reproduction, low virulence, and therefore, for infection, close contact is required between the source of infection, often the carrier of the virus, and the susceptible organism. A prerequisite for the development of generalized forms of infection is the state of primary or secondary immunodeficiency. In non-immunocompromised individuals, clinical manifestations of infection are absent with the development of a latent subclinical course of the disease or lifelong virus carriage. Cytomegalovirus has a weak sensitivity to its own interferons, which explains its ability to persist for a long time in the cells of the monocytic-macrophage system and lymphocytes. A distinctive feature of the virus is a pronounced cytopathic activity in relation to the affected cells of various organs and tissues – the central nervous system (encephalitis), kidneys (nephritis), lungs (pneumonia), heart (myocarditis), spleen, liver, intestines [8, 9]. The human virus of 6.7 types (HHV 6.7) exhibits all the properties of the above genotypes of herpes [4, 7, 9, 10].

Long-term observation of patients infected with herpesvirus infection revealed a violation of the quantitative composition and functional properties of immunocompetent cells, a change in the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines [11, 12], defects in the activation of the complement system [13–16]. There is evidence of a decrease in the level of functional activity of NK cells, inhibition of the ability of leukocytes to synthesize IFN- γ in patients at the time of recurrence of herpes infection.

Thus, the carrier of herpes viruses of various genotypes programs the formation of severe immunodeficiency states, manifested not only in defenselessness against an infectious environment, but also in a tendency to autosensitization and oncogenesis [17–19]. In addition, there is reason to believe that it is chronic herpes infection that can be a link in the pathogenesis of multiple chronic infections, including in the ENT organs.

Objectives

The aim of the study was to increase the effectiveness of treatment of patients with concomitant chronic focal infection in the ear, nose and throat against the background of chronic persistence of herpesvirus infection.

Пациенты и методы исследования

Нами были изучены особенности общесоматического статуса у 45 пациентов с серологически доказанной хронической персистенцией герпетической инфекции 4, 5, 6-го генотипов (EBV, CMV, HHV 6) на фоне коморбидной хронической очаговой инфекции в ЛОР-органах.

Тщательное обследование респондентов в возрасте от 29 до 52 лет, 27 женщин и 18 мужчин, позволило установить, что все пациенты являются коморбидными больными.

Всем пациентам оценивали иммунологический статус и интерфероновый профиль крови.

Заместительная терапия рекомбинантными препаратами α - и γ -интерферонов (альфароном, лайффероном, альтевиром, реафероном, инганоном) проводилась индивидуально для каждого респондента в зависимости от интерфероновой профили. Для сравнения была обследована группа из 24 практически здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 46 лет (в среднем $32 \pm 2,8$), 14 женщин и 10 мужчин.

Статистическую обработку полученных результатов производили на стационарном компьютере с применением пакета программ методов параметрической и непараметрической статистики StatSoft 5.0, а также Excel for Windows 10 с программной надстройкой для статистики

Результаты исследования и их обсуждение

Клинически пациенты характеризовались разнообразием неспецифических жалоб. Пациентов беспокоили: немотивированная повышенная утомляемость, хроническая усталость и снижение работоспособности в течение последних нескольких лет; субфебрилитет, периодические боли в горле и частые ОРВИ; головные боли различной интенсивности при нормальном артериальном давлении, нарушение сна и бодрствования, миалгии, артралгии и мышечная слабость с быстрой утомляемостью. Все это является свидетельством полиорганной тропности вирусов герпеса, в том числе к клеткам центральной и периферической нервной системы с развитием двигательной, вегетативной дисфункции, разнообразными болевыми феноменами, синдромом повышенной утомляемости, нарушением терморегуляции.

Выраженность клинической симптоматики в баллах по результатам самооценки пациентов при предварительном анкетировании представлена в табл. 1. Несмотря на неспецифичность жалоб больных, складывается характерный профиль значительно нарушенного качества жизни наблюдавшихся пациентов.

Лабораторные исследования позволили установить однотипные исходные иммунологические изменения: на фоне компенсированного лимфо-

Patients and methods

We studied the features of the general somatic status in 45 patients with serologically proven chronic persistence of herpes infection of genotypes 4, 5, 6 (EBV, CMV, HHV 6) against the background of a comorbid chronic focal infection in the ENT organs.

A thorough examination of respondents aged 29 to 52 years, 27 women and 18 men, made it possible to establish that all patients are comorbid patients.

All patients were assessed immunological status and interferon blood profile.

Replacement therapy with recombinant preparations of α - and γ -interferons (alfaron, lifferon, altevir, reaferon, ingaron) was carried out individually for each respondent, depending on the interferon profile. For comparison, a group of 24 apparently healthy volunteers aged 20 to 46 years (on average 32 ± 2.8), 14 women and 10 men was examined.

Statistical processing of the obtained results was carried out on a desktop computer using the StatSoft 5.0 software package for the methods of parametric and nonparametric statistics, as well as Excel for Windows 10 with a software add-in for statistics.

Research results and discussion

Clinically, patients were characterized by a variety of nonspecific complaints. Patients have been worried about unmotivated fatigue, chronic fatigue and decreased performance over the past few years; subfebrile condition, recurrent sore throat and frequent ARVI; headaches of varying intensity with normal blood pressure, disturbed sleep and wakefulness, myalgia, arthralgia and muscle weakness with rapid fatigue. All this is evidence of the multiple organ tropism of herpes viruses, including towards the cells of the central and peripheral nervous system with the development of motor, autonomic dysfunction, various pain phenomena, fatigue syndrome, and impaired thermoregulation.

The severity of clinical symptoms in points based on the results of self-assessment of patients with a preliminary questionnaire are presented in Table 1. Despite the non-specificity of complaints of patients, a characteristic profile of significantly impaired quality of life of the observed patients is developing.

Laboratory studies made it possible to establish the same type of initial immunological changes: against the background of compensated blood

Т а б л и ц а 1

Клинические симптомы хронической персистенции микст-герпетической инфекции у коморбидных пациентов с хронической очаговой инфекцией в ЛОР-органах

Симптом	Самооценка в баллах (от 0 до 10)	
	До лечения ($M \pm m$)	Через месяц после лечения ($M \pm m$)
Хроническая усталость	10	$5,0 \pm 1,5^*$
Снижение толерантности к физической нагрузке	$7,8 \pm 0,5$	$5,0 \pm 1,5^*$
Головная боль	$5,3 \pm 1,3$	$2,1 \pm 0,7^*$
Нарушение сна и бодрствования	$6,2 \pm 1,5$	$5,0 \pm 1,8$
Боль в мышцах	$4,8 \pm 1,7$	$1,2 \pm 0,3^*$
Боли в суставах	$2,9 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,9$
Немотивированное повышение температуры	$7,3 \pm 2,1$	$5,0 \pm 1,3$
Гипотермия	$4,8 \pm 1,5$	$0,7 \pm 0,1$
Аллергические реакции	$6,3 \pm 1,8$	$3,1 \pm 0,9^*$
Саднение в горле при глотании	$7,2 \pm 2,3$	$3,6 \pm 0,5^*$
Склонность к депрессивному состоянию	$8,1 \pm 2,5$	$5,2 \pm 1,2^*$
* Достоверность различия $p < 0,01$.		

Table 1

Clinical symptoms of chronic persistence of mixed herpes infection in comorbid patients with chronic focal infection in the LOR-organs

Symptom	Self-assessment in points (от 0 до 10)	
	Before treatment ($M \pm m$)	One month after treatment ($M \pm m$)
Chronic fatigue	10	$5,0 \pm 1,5^*$
Reduced tolerance to exercise	$7,8 \pm 0,5$	$5,0 \pm 1,5^*$
Headache	$5,3 \pm 1,3$	$2,1 \pm 0,7^*$
Sleep and wake disturbance	$6,2 \pm 1,5$	$5,0 \pm 1,8$
Muscle Pain	$4,8 \pm 1,7$	$1,2 \pm 0,3^*$
Joint pain	$2,9 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,9$
Unmotivated temperature rise	$7,3 \pm 2,1$	$5,0 \pm 1,3$
Hypothermia	$4,8 \pm 1,5$	$0,7 \pm 0,1$
Allergic reactions	$6,3 \pm 1,8$	$3,1 \pm 0,9^*$
Sits in the throat while swallowing	$7,2 \pm 2,3$	$3,6 \pm 0,5^*$
Propensity for depression	$8,1 \pm 2,5$	$5,2 \pm 1,2^*$
Heartburn	$6,4 \pm 2,2$	$5,6 \pm 1,5$
Abdominal pain	$6,8 \pm 2,5$	$1,5 \pm 0,3^*$
Stool disorder - diarrheal syndrome - capation	$5,4 \pm 1,8$ $5,2 \pm 1,3$	$2,8 \pm 0,5^*$ $4,7 \pm 0,8$
* Reliability of difference $p < 0,01$.		

цитоза крови (лимфомоноцитов в крови было более 50% ($52 \pm 3,7\%$), т. е. большая часть лейкоцитарного состава крови была представлена мононуклеарными клетками) имел место комбинированный вторичный иммунный дефицит с нарушением в NK- и В-клеточных звеньях иммунной системы.

Так истинные NK-клетки (CD3-CD56+CD45+) в среднем составили $(0,09 \pm 0,01) \times 10^9/\text{л}$ при норме $(0,12 \pm 0,04) \times 10^9/\text{л}$. NK-клетки, экспрессирующие альфа-цепь антигена (CD3-CD8+CD45+) составили $(0,03 \pm 0,01) \times 10^9/\text{л}$ при норме $(0,060 \pm 0,008) \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$; цитолитические NK-клетки (CD3-CD16+ (orhigh)CD 56 dim CD45+) также были в дефиците – $(0,08 \pm 0,01) \times 10^9/\text{л}$ при норме $(0,12 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$. Уровень активированных В-лимфоцитов (CD3-CD25+CD45+) был снижен до $(0,01 \pm 0,005) \times 10^9/\text{л}$ при норме $(0,040 \pm 0,006) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$).

У 14 человек (31%) обнаружилось достоверное повышение цитотоксических клеток (CD8), снижение содержания Т-хелперов. Клинически эти больные наблюдались с установленным диагнозом вазомоторный ринит.

Изучение особенностей интерферонов статуса выявило достоверный дефицит ресурсов альфа- и гамма-интерферонов. Уровень индуцированного альфа-интерферона в среднем составил 40 ± 5 пг/мл при норме 350 ± 12 пг/мл, индукция гамма-интерферона была также значительно снижена до 20 ± 2 пг/мл при норме 1050 ± 25 пг/мл ($p < 0,001$). Уровни спонтанных интерферонов также были низкими и составили $4 \pm 0,5$ пг/мл альфа-интерферона при норме $25,0 \pm 5,5$ пг/мл и $24 \pm 1,0$ пг/мл гамма-интерферона при норме $50,0 \pm 4,5$ пг/мл.

Несмотря на то что носительство герпетической инфекции не является болезнью и не имеет шифра МКБ-10, в то же время сосуществование организма с иммуотропными вирусами является важнейшим фактором современной заболеваемости населения. Результаты проведенного исследования убеждают в том, что хроническая персистенция иммуотропных герпетических вирусов программирует и реализует иммунологический дисбаланс на фоне недостаточности системы интерферона, что приводит к пониманию необходимости целевого восполнения дефицита ресурсов альфа- и гамма-интерферонов для оздоровления вирусоносителей.

Исходя из полученных данных о снижении ресурсов и реактивности системы интерферона у пациентов с хронической персистенцией иммуотропных вирусов герпеса на фоне коморбидной хронической очаговой инфекции в ЛОР-органах, в качестве лечебного подхода к противовирусному лечению и иммунореабилитации наблюдавшихся пациентов было выбрано возмещение

lymphocytosis (lympho-monocytes in the blood were more than 50% ($52 \pm 3.7\%$), i.e. most of the leukocyte blood composition was represented by mononuclear cells), there was a combined secondary immune deficiency with impairment in the NK- and B-cell links of the immune system.

Thus, true NK cells (CD3-CD56+CD45+) averaged $(0.09 \pm 0.01) \times 10^9/\text{L}$, while the norm was $(0.12 \pm 0.04) \times 10^9/\text{L}$. NK-cells expressing the alpha-chain of the antigen (CD3-CD8+CD45+) amounted to $(0.03 \pm 0.01) \times 10^9/\text{L}$ at the norm $(0.060 \pm 0.008) \times 10^9/\text{L}$, $p < 0.05$; cytolytic NK cells (CD3-CD16+ (orhigh)CD 56 dim CD45+) were also in deficit – $(0.08 \pm 0.01) \times 10^9/\text{L}$ at the norm $(0.12 \pm 0.05) \times 10^9/\text{L}$, $p < 0.01$. The level of activated B-lymphocytes (CD3-CD25+CD45+) was reduced to $(0.01 \pm 0.005) \times 10^9/\text{L}$ at the norm $(0.040 \pm 0.006) \times 10^9/\text{L}$ ($p < 0.01$).

In some patients, 14 people (31%) showed a significant increase in cytotoxic cells (CD8), a decrease in the content of T-helpers. Clinically, these patients were observed with an established diagnosis of vasomotor rhinitis.

The study of the peculiarities of the interferon status revealed a significant deficit of the resources of alpha and gamma interferons. The level of induced alpha-interferon averaged (40 ± 5) pg/ml at the norm (350 ± 12) pg/ml, the induction of interferon gamma was also significantly reduced to (20 ± 2) pg/ml at the norm (1050 ± 25) pg/ml ($p < 0.001$). The levels of spontaneous interferons were also low and amounted to (4 ± 0.5) pg/ml – alpha interferon at a rate of (25.0 ± 5.5) pg/ml and (24 ± 1.0) pg/ml – gamma – interferon at a rate of (50.0 ± 4.5) pg/ml.

Despite the fact that the carriage of herpes infection is not a disease and does not have the ICD-10 code, at the same time, the coexistence of an organism with immunotropic viruses is the most important factor in the modern morbidity of the population. The results of the study are convincing that the chronic persistence of immunotropic herpes viruses programs and implements an immunological imbalance against the background of a deficiency of the interferon system, which leads to an understanding of the need for targeted replenishment of the deficit of alpha and gamma interferon resources for the recovery of virus carriers.

Based on the data obtained on a decrease in the resources and reactivity of the interferon system in patients with chronic persistence of immunotropic herpes viruses against the background of a comorbid chronic focal infection in the ENT organs, as a therapeutic approach to antiviral treatment and immune recovery of the observed patients, it was chosen to replace the resources of the suppressed

ресурсов подавленной системы интерферона препаратами рекомбинантных альфа- и гамма-интерферонов, такими как альфарон, лайфферон, альтевир, реаферон, а также ингарон. Протокол терапии был индивидуальным для каждого респондента и учитывал особенности его интерферонового профиля, а также чувствительность к препаратам интерферона. Общим принципом было ежедневное увеличение дозы препаратов [для альфа-интерферонов от 0,5 до 6–7 млн МЕ в сутки, для гамма-интерферона (ингарона) – от 0,1 до 1 млн МЕ в сутки внутримышечно]. Суммарные курсовые дозы препаратов зависели от степени интерферонового дефицита.

Известно, что эффективность лечения, приводящего к гибели вирусов, сопровождается повышением температуры и интоксикационными симптомами, что требовало ежедневной врачебной курации. К завершению курса терапии самочувствие больных улучшалось, а через месяц после лечения фактически все пациенты отмечали значительную динамику восстановления ощущения здоровья с улучшением качества своей жизни (табл. 1).

Объективными субстратами улучшения состояния коморбидных больных с сочетанной патологией хронической персистенции микст-герпетической инфекцией и хронической очаго-

interferon system with recombinant drugs: alpha – and gamma – interferons, such as alfaron, lifferon, altevir, reaferon, and also – ingaron. The therapy protocol was individual for each respondent and considered the peculiarities of his interferon profile, as well as sensitivity to interferon drugs. The general principle was a daily increase in the dose of drugs (for alpha-interferons from 0.5 to 6-7 million IU per day, for gamma-interferon (ingaron) – from 0.1 to 1 million IU per day intramuscularly). The total course doses of drugs depended on the degree of interferon deficiency.

It is known that the effectiveness of treatment leading to the death of viruses is accompanied by fever and intoxication symptoms, which required daily medical supervision. By the end of the course of therapy, the well-being of patients improved, and a month after the treatment, virtually all patients noted a significant dynamics in the recovery of the feeling of health with an improvement in the quality of their life (Table 1).

The objective substrates for improving the condition of comorbid patients with combined pathology, chronic persistence of mixed herpes infection and chronic focal infection in the ear, nose and throat were the complete quantitative

Таблица 2
Динамика показателей системы интерферона после противогерпетической терапии

Показатели	До лечения, пг/мл ($M \pm m$)	После лечения, пг/мл ($M \pm m$)	У практически здоровых людей, пг/мл ($M \pm m$)
Альфа-интерферон: спонтанный индуцированный	$4 \pm 0,5$ 40 ± 5	$3,50 \pm 0,09^*$ $7,80 \pm 0,10^*$	$25,0 \pm 5,5$ 350 ± 12
Гамма-интерферон: спонтанный индуцированный	$24,0 \pm 1,0^*$ $20 \pm 2^*$	$5,20 \pm 0,20^*$ $3480 \pm 35^*$	$50,0 \pm 7,5$ 1050 ± 25
* Достоверность различия от уровня у практически здоровых людей $p < 0,001$. ** Достоверность различия от исходных показателей $p < 0,01$.			

Table 2
Dynamics of interferon system indicators after antiherpetic therapy

Indicators	Before treatment, pg/ml ($M \pm m$)	After treatment, pg/ml ($M \pm m$)	In practically healthy peopl, pg/ml ($M \pm m$)
Alpha-interferon: spontaneous induced	$4 \pm 0,5$ 40 ± 5	$3,50 \pm 0,09^*$ $7,80 \pm 0,10^*$	$25,0 \pm 5,5$ 350 ± 12
Gamma-interferon: spontaneous induced	$24,0 \pm 1,0^*$ $20 \pm 2^*$	$5,20 \pm 0,20^*$ $3480 \pm 35^*$	$50,0 \pm 7,5$ 1050 ± 25
* The reliability of the difference from the level in practically healthy people $p < 0.001$. ** Reliability of difference from baseline $p < 0,01$.			

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей после интерфероновой терапии

Показатель	До лечения ($M \pm m$)	После лечения ($M \pm m$)	У практически здоровых людей ($M \pm m$)
Лейкоциты	$(4,5 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$	$(4,4 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}$	$(6,2 \pm 0,9) \times 10^9/\text{л}$
Лимфоциты	$42 \pm 3\%$	$(40 \pm 5)\%$	$(28 \pm 3,7)\%$
Кластеры дифференцировки CD	$8,2 \pm 1,8\%$	$(8,5 \pm 1,5)\%$	$(7,8 \pm 1,2)\%$
CD3 ⁺	$(2,8 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}^*$	$(2,9 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}^*, **$	$(1,9 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}$
CD3 ⁺ CD4 ⁺	$(0,8 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}^*$	$(1,2 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}$	$(1,4 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$
CD3 ⁺ CD8 ⁺	$(1,5 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}^*$	$(0,8 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}^*$	$(0,53 \pm 0,07) \times 10^9/\text{л}$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$1,90 \pm 0,09^*$	$3,60 \pm 0,10^*$	$3,58 \pm 0,5$
CD19 ⁺	$(0,02 \pm 0,003) \times 10^9/\text{л}^*$	$(0,03 \pm 0,005) \times 10^9/\text{л}^*$	$(2,04 \pm 0,4) \times 10^9/\text{л}$
CD16 ⁺ CD56 ⁺	$(0,01 \pm 0,002) \times 10^9/\text{л}^*$	$(0,02 \pm 0,001) \times 10^9/\text{л}$	$(0,23 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$
Реакция торможения миграции лейкоцитов: спонтанная миграция	$0,7 \pm 0,10 \text{ y. e. }^*$	$1,5 \pm 0,05 \text{ y. e. }^*, **$	$3,8 \pm 0,3 \text{ y. e.}$
С митогеном для Т-кл. кон А	$23 \pm 1,2\% ^*$	$32 \pm 1,5\% ^*, **$	$52 \pm 7,5\%$
С митогеном для Т-кл. ФГА	$18 \pm 0,7\% ^*$	$22 \pm 0,1\% ^*, **$	$40,0 \pm 5,2\%$
Фагоцитарная активность клеток МФС: фагоцитарное число фагоцитарный индекс	$15 \pm 1,3\% ^*$ $1,8 \pm 0,1 \text{ y. e. }^*$	$20 \pm 1,5\% ^*, **$ $2,5 \pm 0,3 \text{ y. e. }^*, **$	$32,6 \pm 7,8\%$ $3,8 \pm 0,6 \text{ y. e.}$
* Достоверность различия от уровня у практически здоровых людей $p < 0,001$. ** Достоверность различия от исходных показателей $p < 0,01$.			

Table 3

Dynamics of immunological indicators after interferon therapy

Indicators	Before treatment ($M \pm m$)	After treatment ($M \pm m$)	In practically healthy people ($M \pm m$)
Leukocytes	$(4,5 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$	$(4,4 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}$	$(6,2 \pm 0,9) \times 10^9/\text{л}$
Lymphocytes	$42 \pm 3\%$	$(40 \pm 5)\%$	$(28 \pm 3,7)\%$
CD Differentiation Clusters	$8,2 \pm 1,8\%$	$(8,5 \pm 1,5)\%$	$(7,8 \pm 1,2)\%$
CD3 ⁺	$(2,8 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}^*$	$(2,9 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}^*, **$	$(1,9 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}$
CD3 ⁺ CD4 ⁺	$(0,8 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}^*$	$(1,2 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}$	$(1,4 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$
CD3 ⁺ CD8 ⁺	$(1,5 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}^*$	$(0,8 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}^*$	$(0,53 \pm 0,07) \times 10^9/\text{л}$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$1,90 \pm 0,09^*$	$3,60 \pm 0,10^*$	$3,58 \pm 0,5$
CD19 ⁺	$(0,02 \pm 0,003) \times 10^9/\text{л}^*$	$(0,03 \pm 0,005) \times 10^9/\text{л}^*$	$(2,04 \pm 0,4) \times 10^9/\text{л}$
CD16 ⁺ CD56 ⁺	$(0,01 \pm 0,002) \times 10^9/\text{л}^*$	$(0,02 \pm 0,001) \times 10^9/\text{л}$	$(0,23 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$
Leukocyte migration inhibition response: spontaneous migration	$0,7 \pm 0,10 \text{ y. e. }^*$	$1,5 \pm 0,05 \text{ y. e. }^*, **$	$3,8 \pm 0,3 \text{ y. e.}$
With mitogen for T-cl. con A	$23 \pm 1,2\% ^*$	$32 \pm 1,5\% ^*, **$	$52 \pm 7,5\%$
With mitogen for T-cl. FGA	$18 \pm 0,7\% ^*$	$22 \pm 0,1\% ^*, **$	$40,0 \pm 5,2\%$
Phagocytic activity of: IFS cells phagocytic number	$15 \pm 1,3\% ^*$ $1,8 \pm 0,1 \text{ y. e. }^*$	$20 \pm 1,5\% ^*, **$ $2,5 \pm 0,3 \text{ y. e. }^*, **$	$32,6 \pm 7,8\%$ $3,8 \pm 0,6 \text{ y. e.}$
* The reliability of the difference from the level in practically healthy people $p < 0.001$. ** Reliability of difference from baseline $p < 0,01$.			

вой инфекцией в ЛОР-органах явились полное количественное и функциональное восстановление системы интерферона (табл. 2), а также начавшаяся гармонизация иммунологического статуса больных (табл. 3). Принципиальными показателями эффективности проведенного лечения явилось уменьшение уровня цитотоксических CD8+ лимфоцитов с достоверным возрастанием относительного соотношения CD4+/CD8+, а также достигнутое статистически значимое повышение функциональной активности иммунокомпетентных клеток, о чем судили по реакции торможения миграции лейкоцитов (спонтанной и с митогенами кон А, ФГА). Кроме того, была отмечена динамика восстановления фагоцитарной активности клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы (МФС), что свидетельствует об их освобождении от вирусного обременения и возвращении к нормальной функциональной активности.

Контроль эффективности санации от вирусов, проведенный через 1 месяц после интерфероновой терапии, не выявил вирусного присутствия в крови ПЦР-методом, однако более консервативный серологический показатель специфических к герпесам иммуноглобулинов G не только достоверно не уменьшился, но и увеличился у части пациентов (на 10–20%). Возможно, выведение вирусов из иммунокомпетентных и других клеток сделало их генетический материал более доступным для распознавания иммунной системой. Нельзя исключить и существование у больных затруднения по элиминации накапливающихся иммунологических шлаков. Это суждение подтверждают сохраняющиеся повышенные показатели циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови этих пациентов (145 ± 25 у. е. при $57,0 \pm 5,0$ у. е. у практически здоровых людей), а также IgE (в пределах $178 \pm 3,2$ у. е. при $48,2 \pm 2,7$ у. е. у здоровых).

В целях эфферентной терапии таким пациентам были проведены по 2 курса энтеросорбции препаратом комплекса полигалактуроновых кислот (Зостерин-ультра 60%) – по 10 дней утром и вечером с повторением через 10 дней. В результате уровень ЦИК статистически значимо снизился при повторном контроле через месяц до $92 \pm 5,2$ у. е. Пациенты продолжали отмечать улучшение общего самочувствия и качества жизни. Через 3 месяца после интерфероновой терапии при контрольном исследовании IgG, специфических для ранее обнаруженных вирусов, их показатели были достоверно ниже исходных ($p < 0,01$), хотя все еще не достигали уровня нормы.

Выводы

Хроническая персистенция герпесвирусной инфекции генотипов 4, 5, 6 формирует вторичное иммунодефицитное состояние, которое способ-

and functional restoration of the interferon system (Table 2), as well as the beginning harmonization of the immunological status of patients (Table 3). The principal indicators of the effectiveness of the treatment were a decrease in the level of cytotoxic CD8 + lymphocytes with a significant increase in the relative ratio of CD4 + / CD8 +, as well as a statistically significant increase in the functional activity of responders, which was judged by the inhibition of leukocyte migration (spontaneous and with mitogens con A, PHA). In addition, the dynamics of restoration of the phagocytic activity of cells of the mononuclear-phagocyte system (MPS) was noted, which indicates their release from viral burden and return to normal functional activity.

The control of the effectiveness of sanitation from viruses, carried out 1 month after interferon therapy, did not reveal a viral presence in the blood by the PCR method, however, a more conservative serological indicator of herpes-specific immunoglobulins G not only did not reliably decrease, but also increased in some patients (by 10–20 %). It is possible that the removal of viruses from responders and other cells made their genetic material more accessible for recognition by the immune system. It cannot be ruled out that patients have difficulties in eliminating the accumulating immunological toxins. This judgment is confirmed by the persisting increased indices of circulating immune complexes (CICs) in the blood of these patients (145 ± 25 c.u. at 57.0 ± 5.0 c.u. in practically healthy people), as well as Ig E (within 178 ± 3.2 c.u. at 48.2 ± 2.7 c.u. in healthy people).

For the purpose of efferent therapy, such patients underwent 2 courses of enterosorption with the preparation of a complex of polygalacturonic acids (Zosterin-ultra 60%) – 10 days in the morning and in the evening with repetition after 10 days. As a result, the CICs level statistically significantly decreased with repeated control one month later to (92 ± 5.2) conventional units. Patients continued to report improvements in overall well-being and quality of life. 3 months after interferon therapy, in a control study of IgG specific for previously detected viruses, their values were significantly lower than the initial ones ($p < 0.01$), although they still did not reach the normal level.

Conclusions

Chronic persistence of herpesvirus infection of genotypes 4,5,6 forms a secondary immunodeficiency state, which contributes to the development

ствуется развитию коморбидной патологии в ЛОР-органах.

Особенностью иммунологического профиля, характерного для коморбидных больных с хронической очаговой инфекцией ЛОР-органов на фоне герпесвирусного носительства, являются лимфоцитоз периферической крови, дефицит естественных киллеров (CD 16+CD56+) и В-клеточного (CD19+) звена иммунитета, у части больных – повышение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) на фоне снижения ресурсов системы интерферона.

Применение рекомбинантных препаратов альфа- и гамма-интерферона в целях восстановления количественных и функциональных ресурсов системы интерферона в организме инициирует механизмы реабилитации иммунологической защиты.

Подтверждением эффективности интерфероновой терапии у коморбидных больных с хронической персистенцией иммуотропных герпесов 4, 5, 6 генотипов (CMV, EBV, HHV 6) и явились регресс симптомов хронической интоксикации, восстановление хорошего самочувствия и повышение качества жизни, что подтверждено результатами анкетирования больных.

Применение энтеросорбента Зостерин-ультра 60% в комплексе с противогерпетической терапией повышает эффективность лечения у пациентов с хронической очаговой инфекцией ЛОР-органов за счет снижения циркулирующих иммунных комплексов и оптимизации процессов детоксикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

of comorbid pathology in the ear, nose and throat.

A feature of the immunological profile characteristic of comorbid patients with chronic focal infection of the upper respiratory tract against the background of herpesvirus carriage are peripheral blood lymphocytosis, deficiency of natural killer cells (CD 16+CD56+) and B-cell (CD19+) immunity, in some patients – an increase in the content of cytotoxic T-lymphocytes (CD8+) against the background of a decrease in the resources of the interferon system.

The use of recombinant preparations of alpha and gamma interferon in order to restore the quantitative and functional resources of the interferon system in the body initiates the mechanisms of rehabilitation of immunological protection.

Confirmation of the effectiveness of interferon therapy in comorbid patients with chronic persistence of immunotropic herpes of genotypes 4, 5, 6 (CMV, EBV, HHV6) was regression of symptoms of chronic intoxication, restoration of well-being and an increase in the quality of life, which was confirmed by the results of patient questionnaires.

The use of enterosorbent Zosterin-ultra 60% in combination with antiherpetic therapy increases the effectiveness of treatment in patients with chronic focal infection of ENT organs by reducing circulating immune complexes and optimizing detoxification processes.

The authors declare that they have no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парцерняк С. А. Преждевременное старение, полиморбидность и интегративность медицины: направление решений и действий. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2018. 332 с.
2. Чурина Е. Г., Новицкий В. В., Уразова О. И. Факторы иммуносупрессии при различных патологиях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;4:103–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2011-4-103-111>
3. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes*. 2004;11,(1):24-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15115627>
4. Баранова И. П., Коннова О. А., Керимова Ж. Н. Цитомегаловирусная инфекция: учебное пособие для врачей (послевузовское профессиональное образование). Пенза, 2008. 82 с.
5. Романцов М. Г., Ершов Ф. И. Иммунный ответ при вирусных инфекциях. СПб., 1998. 69 с.
6. Уразова Л. Н., Кузнецова Т. Н., Севостьянова Н. В., Коломиец Л. А., Чердынцева Н. В. Маркеры онкогенных вирусов в ранней диагностике злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал*. 2004;2(3):111–117. <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-onkogennyh-virusov-v-ranney-diagnostike-zlokachestvennyh-opuholey>
7. Неверов В. А., Васильев В. В., Демиденко Т. П. Герпесвирусные инфекции, вызываемые нейротропными вирусами (hsv-i, -II и VZV) ч. II. *Российский семейный врач*. 2017;2:29–38.
8. Бибик Е. Ю., Романенко Д. В., Решетило Н. В., Хоменко А. В., Шипилова Н. В., Алиева А. А. Роль органов иммунной системы в метаболическом синдроме. ГЗ «Луганский государственный медицинский университет». 2014;12(4):111–116. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22938656>
9. Запольский М. Э. Влияние герпетической инфекции на развитие соматической патологии. Герпес-индуцированные заболевания. *Дерматология та венерология*. 2012;3(57):24–32. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20304695>

10. Мелёхина Е. В., Музыка А. Д., Калугина М. Ю., Горелов А. В., Чугунова О. Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;1(27):13–19. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19>
11. Исаков В. А., Исаков Д. В., Айзсилниекс О. В. Перспективы местной терапии больных рецидивирующей герпетической инфекцией. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2017;1(18):51-56. <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-mestnoy-terapii-bolnyh-retsdiviruyushey-gerpeticheskoy-infektsiyey>
12. Касихина Е. И., Глазко И. И., Чекмарев А. С. Герпетическая инфекция: механизмы латентности и реактивации. Возможности управления. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;12(1):75–80.
13. Волков В. Г., Захарова Т. В. Опыт применения гроприносина для лечения пациенток с заболеваниями шейки матки при инфекции вирусом папилломы человека. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(2):90–92.
14. Азнабаева Л. Ф., Арефьева Н. А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2013;8(4):4–9. <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorino-LarinoLogii/2013/4/030042-4668201341>
15. Ldanov A., Wlodawe A. A. New look at cytokine signaling. *Cell*. 2008;132:179-181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.006>
16. Fornara O., Odeberg J., Khan Z., Stragliotto G., Peredo, I., Butler L., Söderberg-Nauclér C. C. Human cytomegalovirus particles directly suppress CD4 T-lymphocyte activation and proliferation. *Immunobiology*. 2013;218(8):1034. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.01.002>
17. Исаков В. А., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г. Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова. СПб., 2006. 94 с.
18. Хахалин Л. Н., Борисенко К. К., Никонов А. П. Неизвестная эпидемия: герпес (патогенез, диагностика, клиника и лечение). Смоленск: Фармаграфикс, 1997. 162 с.
19. Ходак Л. А., Книженко О. В., Захарченко Н. М. Герпес-вирусные заболевания. *Международные медицинский журнал*. 2003;3:103–106.

REFERENCES

1. Partsernyak S. A. Premature aging, polymorbidity and integrative medicine: direction of decisions and actions. SPb., Publishing house of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 2018. 332 p. (In Russ.).
2. Churina E. G., Novitsky V. V., Urazova O. I. Immunosuppression factors in various pathologies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011; 4:103-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2011-4-103-111>
3. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes*. 2004;11(1):24-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15115627>
4. Baranova I. P., Konnova O. A., Kerimova Zh. N. Cytomegalovirus infection. Textbook for doctors (postgraduate vocational education). Penza, 2008. 82 p. (In Russ.).
5. Romantsov M. G., Ershov F. I. Immune response in viral infections. SPb., 1998. 69 p. (in Russ.).
6. Urazova L. N., Kuznetsova T. N., Sevostyanova N. V., Kolomiets L. A., Cherdyntseva N. V. Markers of oncogenic viruses in early diagnosis of malignant tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2004;2 (3):111-117. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-onkogennyyh-virusov-v-ranney-diagnostike-zlokachestvennyh-opuholey>
7. Neverov V. A., Vasiliev V. V., Demidenko T. P. Herpesvirus infections caused by neurotropic viruses (hsv-i, -II and VZV) part II. *Russian family doctor*. 2017;2:29-38. (In Russ.).
8. Bibik E. Yu., Romanenko D. V., Reshetilo N. V., Khomenko A. V., Shipilova N. V., Alieva A. A. The role of the organs of the immune system in metabolic syndrome. *Lugansk State Medical University*. 2014;12(4):111-116. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22938656>
9. Zapolsky M.E. The influence of herpes infection on the development of somatic pathology. Herpes-induced diseases. *Dermatology and venereology*. 2012;3(57):24-32. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20304695>
10. Melekhina E. V., Музыка А. Д., Калугина М. Ю., Горелов А. В., Чугунова О. Л. Current understanding of human herpesvirus type 6 infection. *Archive of Internal Medicine*. 2016; 1 (27): 13-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19>
11. Isakov V. A., Isakov D. V., Aizsilnieks O. V. Prospects for local therapy of patients with recurrent herpes infection. *Infectious Diseases: News. Opinions. Training*. 2017;1(18):51-56. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-mestnoy-terapii-bolnyh-retsdiviruyushey-gerpeticheskoy-infektsiyey>
12. Kasikhina E. I., Glazko I. I., Chekmarev A. S. Herpetic infection: mechanisms of latency and reactivation. *Management capabilities. Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;12(1):75-80. (In Russ.).
13. Volkov V. G., Zakharova T. V. The Experience of application groprinosin for the treatment of patients with diseases of the cervix with infection by human papillomavirus. Russian. *Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2012;12(2):90-92. (In Russ.).
14. Aznabaeva L. F., Aref'eva N. And. Immunological aspects of chronic tonsillitis. *Bulletin of otorhinology*. 2013;8(4): 4-9. (In Russ.). <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorino-LarinoLogii/2013/4/030042-4668201341>
15. Ldanov A., Wlodawe A. A. New look at cytokine signaling. *Cell*. 2008;132:179-181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.006>
16. Fornara O., Odeberg J., Khan Z., Stragliotto G., Peredo, I., Butler L., Söderberg-Nauclér C. C. Human cytomegalovirus particles directly suppress CD4 T-lymphocyte activation and proliferation. *Immunobiology*. 2013;218(8):1034. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.01.002>
17. Isakov V. A., Rybalkin S. B., Romantsov M. G. Herpesvirus infection. Recommendations for physicians. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. SPb., 2006:94 (in Russ.).
18. Khakhalin L. N., Borisenko K. K., Nikonov A. P. Unknown epidemic: herpes (pathogenesis, diagnosis, clinic and treatment). Smolensk: Pharmagraphics, 1997. 162 p. (in Russ.).
19. Khodak L. A., Kotskenko O. V., Zakharchenko N. M. Herpes-viral diseases. *International Medical Journal*. 2003;3:103-106. (In Russ.).

Информация об авторах

Шабров Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор академик РАН, главный научный сотрудник отдела экологической физиологии, Институт экспериментальной медицины (197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12).

Горбачева Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8); e-mail: prof_gorbacheva@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9044-7257>

Фоминых Юлия Александровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8); e-mail: jaf@mail.ru

Сычева Юлия Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8); e-mail: Sichova66@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8006-9937>

Донская Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8); e-mail: olia.kafedra.psz@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3477-2987>

Куликова Юлия Ринатовна – ассистент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8); e-mail: julia.rinatovna@gmail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1378-9816>

Мехтиев Сабир Насрединович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8); e-mail: gepacentr@gmail.com

Ивановский Владислав Андреевич – аспирант кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8); e-mail: kvbsf@yandex.ru

Кошель Иван Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, и. о. заведующего кафедрой оториноларингологии, пластической хирургии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310); e-mail: Koshel1979@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9337-8592>

Information about the authors

Aleksandr V. Shabrov – MD, Professor, Academic RAS, Chief scientific officer of the Department of environmental physiology, Institute of Experimental Medicine (12, st. Academician Pavlov, Saint Petersburg, Russia, 197376)

Irina A. Gorbacheva – MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 1970220, Russia); phone: 8-921-759-44-62, e-mail: kvbsf@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9044-7257>

Yuliya A. Fominykh – associate Professor of Department of Visceral Diseases Department, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 1970220, Russia); e-mail: jaf@mail.ru

Yuliya A. Sycheva – associate Professor of Department of Visceral Diseases Department, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 1970220, Russia); e-mail: Sichova66@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8006-9937>

Ol'ga S. Donskaya – PhD (Medicine), teaching assistant of the Chair of propedeutics of dental diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 1970220, Russia); e-mail: olia.kafedra.psz@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3477-2987>

Yuliya R. Kulikova – assistant of Department of Visceral Diseases Department, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 1970220, Russia); e-mail: julia.rinatovna@gmail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1378-9816>

Sabir N. Mekhtiev – MD, Professor Department of hospital therapy with the course of Allergy and immunology acad. M. V. Chernorutskii with the clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 1970220, Russia); e-mail: gepacentr@gmail.com

Vladislav A. Ivanovskii – postgraduate student of the Department of Propedeutics of Dental Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 1970220, Russia); e-mail: kvbsf@yandex.ru

Ivan V. Koshel' – MD, Professor, Acting Head of the Department of Otorhinolaryngology, Plastic Surgery with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University (310, str. Peace, Stavropol, Russia, 355017); e-mail: Koshel1979@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9337-8592>