УДК 616.317-002+615.21/.26+616-092.19-003+612.017

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРСИСТЕНЦИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ: КОМПЛЕКСНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ

© Ирина Анатольевна Горбачева[1], *Юлия Александровна Фоминых*[1], *Юлия Анатольевна Сычева*[1], *Юлия Ринатовна Куликова*[1], *Сабир Насреддинович Мехтиев*[1], *Алексей Николаевич Соколов*[2], *Владислав Андреевич Ивановский*[1]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
[2] Медицинский центр А.Н. Соколова. 199155, Санкт-Петербург, пр. Кима, 11.

Контактная информация: Юлия Анатольевна Сычева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: Sichova66@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Полиморбидность современного пациента часто ассоциирована с хронической персистенцией иммунотропной инфекции, такой как герпесы 4, 5, 6, 7 типов. Запрограммированная этими вирусами супрессия снижает общую сопротивляемость организма, вызывает синдром «хронической усталости», подавляет противоонкологический надзор. Однако носительство герпес-вирусной инфекции до сих пор не только не квалифицируется как заболевание, но и не рассматривается как фактор риска формирования коморбидной патологии, требующей терапевтического сдерживания. *Цель исследования.* Обосновать назначения противовирусной терапии у коморбидных больных с хронической персистенцией иммунотропных герпесов с оценкой ее эффективности. *Материалы и методы.* Проведено простое открытое сравнительное исследование, в которое были включены пациенты с полиморбидной патологией на фоне установленной хронической персистенции иммунотропной герпес-вирусной инфекции: 30 больных, часто и длительно болеющих (ч.д.б.) инфекционными заболеваниями, страдающих множественными хроническими очагами инфекции (I группа наблюдения) и 30 онкологических больных с IV стадией процесса (II группа наблюдения). В работе была проведена сравнительная оценка количественных и функциональных показателей субпопуляций иммунокомпетентных клеток интерферонового статуса, оценена эффективность противогерпетической терапии рекомбинантными препаратами интерферонов. *Результаты.* У всех 100% коморбидных больных обеих групп наблюдения были выявлены серологические признаки носительства герпесов 1, 2, 3, 4, 5, 6 (высокий уровень специфических иммуноглобулинов в разных сочетаниях). Иммунологический статус типичный для пациентов I группы, характеризовался недостаточностью NK- и B-клеточных звеньев иммунитета на фоне лимфо-моноцитоза крови. Пациенты II группы отмечались тотальной иммуносупрессией со склонностью к лимфопении крови, что следует расценивать как признак онко-риска при герпес-вирусном носительстве. Проведение противовирусной терапии с применением рекомбинантных альфа- и гамма-интерферонов сопровождалось восполнением дефицита ресурсов системы интерферона и динамикой восстановления баланса в иммунной системе, что приводило к улучшению субъективного самочувствия больных и повышению их сопротивляемости к инфекции. *Выводы.* Выдвинуто предположение о том, что одним из факторов коморбидной заболеваемости является иммунодефицитное состояние, индуцированное хронической персистенцией герпес-вирусной инфекции. Применение полицитокиновой терапии рекомбинантными препаратами интерферона улучшает состояние пациентов и повышает эффективность их лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коморбидность, герпетическая инфекция, иммуносупрессия, рекомбинантные препараты интерферона.

COMBORIDITY IN CHRONIC PERSISTENCE OF HERPETIC INFECTION: INTEGRATED APPROACHES TO TREATMENT OF PATIENTS

© *Irina A. Gorbacheva*[1], *Yulia A. Fominykh*[1], *Yulia A. Sycheva*[1], *Yulia R. Kulikova*[1], *Sabir N. Mekhtiev*[1], *Alexey N. Sokolov*[2], *Vladislav A. Ivanovsky*[1]

[1] First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8
[2] Medical Center A.N. Sokolova. 199155, St. Petersburg, Kima pr., 11

Contact information: Julia A. Sycheva — PhD, Associate Professor of Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty. E-mail: Sichova66@mail.ru

SUMMARY. The polymorbidity of a modern patient is often associated with chronic persistence of an immunotropic infection, such as herpes types 4, 5, 6, 7. The suppression programmed by these viruses reduces the body's overall resistance, causes the syndrome of «chronic fatigue», and suppresses anti-cancer surveillance. However, the carriage of herpes virus infection is still not only not qualified as a disease, but is not considered as a risk factor for the formation of comorbid pathology requiring therapeutic containment. The *purpose of the study* was to justify the appointment of antiviral therapy in comorbid patients with chronic persistence of immunotropic herpes with an assessment of its effectiveness. *Materials and methods.* A simple open comparative study was carried out, in which patients with polymorbid pathology were included against the background of established chronic persistence of immunotropic herpes virus infection: 30 patients, often and for a long time (ill) with infectious diseases suffering from multiple chronic foci of infection (I observation group) and 30 cancer patients with stage IV of the process (observation group II). A comparative assessment of quantitative and functional indicators of subpopulations of immunocompetent cells of interferon status was carried out, the effectiveness of antiherpetic therapy with recombinant interferon preparations was evaluated. *Results.* All 100% comorbid patients of both observation groups showed serological signs of carriage, herpes 1, 2, 3, 4, 5, 6 (high level of specific immunoglobulins in different combinations). The immunological status is typical for group I patients, characterized by insufficiency of NK- and B-cell immunity links against the background of blood lymphocytic monocytosis. Group II patients were noted for total immunosuppression with a tendency to blood lymphopenia, which should be regarded as a sign of cancer risk in herpes virus carriage. Carrying out antiviral therapy using recombinant alpha and gamma interferons was accompanied by filling in the deficiency of the resources of the interferon system and the dynamics of restoring the balance in the immune system, which led to an improvement in the subjective well-being of patients and an increase in their resistance to infection. *Conclusions.* It has been suggested that one of the factors of comorbid morbidity is the immunodeficiency state induced by the chronic persistence of herpes virus infection. The use of polycytokine therapy with recombinant interferon preparations improves the condition of patients and increases the effectiveness of their treatment.

KEY WORDS: comorbidity, herpetic infection, immunosuppression, recombinant interferon preparations.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение механизмов формирования коморбидности у современного пациента становится одним из наиболее актуальных направлений научных исследований в медицине [11]. Несостоятельность узко специализированных подходов к курации полиморбидных больных требует применения принципов интегративной медицины с направленностью лечебно-профилактических мероприятий на общие для сочетанной патологии звенья этиологии и патогенеза [4, 11, 17].

Достижения последних лет медицинской науки свидетельствуют об определяющей роли системно действующих механизмов воспаления и нарушений иммунореактивности организма в заболеваемости населения [4, 7, 8, 9, 10, 15]. К числу таких факторов риска справедливо относятся хронические очаги инфекции разной локализации, ассоциированные с хронической персистенцией герпе-

тической инфекции [2, 5, 10, 12]. Особую опасность представляет носительство иммунотропных видов герпесов, таких как цитомегаловирус (5 тип-CMV), вирус Эпштейна–Барр (4 тип — EBV), 6, 7 типы человеческого герпеса вируса (HHV 6, 7), формирующих прогрессирующий иммунологический дисбаланс. Вирус-индуцированные вторичные иммунодефицитные состояния хронизируют и множат в организме очаговую инфекцию, способствуют процессам аллергизации и аутосенсибилизации, приводят к онкогенезу [1¸ 3, 6, 7, 10].

Ассоциированность множественной внутренней патологии с герпетической инфекцией требует изменения отношения к персистенции вирусов герпеса как к патогенетически незначимому фактору. Назрела насущная необходимость определить место противовирусных мероприятий в профилактике и лечении коморбидной патологии.

Целью исследования явилось обоснование назначения противовирусной терапии у коморбидных больных с хронической персистенцией иммунотропных герпесов с оценкой ее эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 60 пациентов с клиническими признаками вторичного иммунодефицитного состояния: 30 коморбидных пациентов часто и длительно болеюших (ч.д.б.) инфекционными заболеваниями (респираторными инфекциями, обострением хронических очагов инфекции ЛОР-органов, полости рта, урогенитальной зоны) в возрасте от 35 до 60 лет, 18 женщин и 12 мужчин (I группа наблюдения) и 30 онкологических больных в возрасте от 42 до 65 лет, 14 женщин и 16 мужчин с IV стадией заболевания после повторных курсов полихимио- и лучевой терапии по поводу рака молочной железы, рака предстательной железы, рака прямой и сигмовидной кишки с метастазами в легкие, печень, кости скелета, не подлежащие, по решению курирующих врачей-онкологов, повторным курсам специфического противоопухолевого лечения (II группа наблюдения). У всех больных были установлены серологические признаки хронической персистенции герпетической инфекции разных типов. Иммуноглобулины Gк антигенам CMV, EBV, HHV6 значительно превышали допустимые для иммунологической памяти уровни показателей. Признаки одновременной персистенции нескольких типов герпесов были обнаружены у 27 больных I группы (90%) и у всех 100% больных II группы наблюдения.

Наблюдавшиеся респонденты подвергались тщательному терапевтическому обследованию, направленному на интегральную оценку состояния пациентов.

Лабораторное обследование, кроме стандартных клинических и биохимических анализов, включало определение показателей сывороточного интерферона и активности индукции α и γ интерферонов, а также исследование иммунограммы крови с определением количественных показателей Т и В лимфоцитов и их субпопуляций (CD 3, 4, 8, 16+56, 19, 25; NK-клеток), иммуноглобулинов А, М, G, Е, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Кроме того, оценивали функциональную активность иммунокомпетентных клеток: реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ)-спонтанную и с митогенамиконковалин А и ФГА, фагоцитарную активность клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы (МФС).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка интерферонового статуса больных позволила установить не только количественную недостаточность альфа- и гамма-интерферона, но и дефицит индукционной активности, при этом степень подавления системы интерферона статистически значимо преобладала у наиболее тяжелого контингента онкобольных II группы наблюдения (табл. 1).

Изучение особенностей в группах больных с клинической картиной вторичных иммунодефицитных состояний выявило особенности, характерные для каждой клинической модели иммунодефицита, сложившегося в условиях хронической персистенции иммунотропных герпес-вирусов. Так, для ч.д.б. пациентов I группы были свойственны лимфоцитоз периферической крови (мононуклеары составляли более 50% лейкоцитарного состава), при этом уровни натуральных киллеров (CD16+CD56), В-клеточное звено иммунитета (CD 19) были резко снижены (табл. 2). Статистически значимо ниже уровня нормы были и функциональные показатели РТМЛ, фагоцитарной активности клеток МФС.

В отличие от пациентов I группы онкобольные (II группа наблюдения) характеризовались тотальным количественно-функциональным иммунодефицитом, сохраняя лишь тенденцию к повышению цитотоксических CD 8-лимфоцитов (табл. 2).

Таблица 1

Показатели системы интерферона у пациентов с клиническими симптомами вторичного иммунодефицитного состояния

Показатели	У инфекционных ч.д.б. (кг/мг)		У онкологических больных (кг/мг)		Норма (кг/мг)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Интерферон альфа: спонтанный	0,07±0,01*	2,5±0,05	0,03±0,005*,**	1,9±0,07***	3,0±1,2
индуцированный	1,04±0,05*	5,3±0,7	0,75±0,01*,**	1,7±0,05***	6,5±2,7
Интерферон гамма: спонтанный	0,68±0,01*	5,7±0,5	0,32±0,01*,**	2,9±0,9***	7,0±3,1
индуцированный	1468±32*	4735±35	920±17*,**	2100±30***	3807±1900
* — достоверность отличия от нормы, p<0,01; ** — достоверность отличия показателей в группах наблюдения, p<0,01; *** — достоверность отличия от исходного показателя, p<0,01/					

Таблица 2

Иммунологические показатели у пациентов с клиническими симптомами вторичного иммунодефицитного состояния

Показатели	У инфекционных ч.д.б.		У онкологических больных		Норма
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Лейкоциты	(4,5±0,3)×10⁹/л	(4,4±0,1)×10⁹/л	(4,0±0,1)×10⁹/л	(4,2±0,2)×10⁹/л	(6,5±1,9)×10⁹/л
Лимфоциты	(42±3)%*	(40±5)%	(24±2,5)%**	(25±3,0)%	(28±3,7)%
Моноциты	(8,2±1,8)%	(8,5±1,5)%	(5,5±1,5)%	(8,7±2,5)%	(7,5±1,2)%
Кластеры дифференцировки CD CD3	(2,8±0,1)×10⁹/л*	(2,9±0,1)×10⁹/л	(1,8±0,2)×10⁹/л**	(1,9±0,3)×10⁹/л	(1,6±0,3)×10⁹/л
CD3+CD4	(0,8±0,1)×10⁹/л*	(1,2±0,2)×10⁹/л	(0,5±0,07)×10⁹/л*,**	(1,2±0,5)×10⁹/л	(1,15±0,05)×10⁹/л
CD3+CD8	(1,5±0,2)×10⁹/л*	(0,8±0,1)×10⁹/л	(1,2±0,1)×10⁹/л*	(0,8±0,1)×10⁹/л***	(0,65±0,01)×10⁹/л
CD4/CD8	1,90±0,09	3,6±0,1***	0,420±0,05*,**	1,50±0,2***	1,75±0,2
CD19	(0,02±0,005)×10⁹/л*	(0,03±0,005)×10⁹/л	(0,02±0,007×10⁹/л	(0,15±0,01)×10⁹/л***	(0,22±0,08)×10⁹/л
CD16+CD56	(0,01±0,002)×10⁹/л*	(0,02±0,001)×10⁹/л	(0,01±0,001)×10⁹/л*	(0,18±0,001)×10⁹/л***	(0,27±0,02)×10⁹/л
Реакция торможения миграции лейкоцитов: спонтанная миграция	(0,7±0,10) у.е.*	(1,5±0,10) у.е. ***	(0,5±0,09) у.е.*	(0,9±0,05) у.е.***	(3,65 ±0,5) у.е.
С митогеном для Т — кл. кон А	(23±1,2)%*	(32±1,5)%***	(18±1,5)%*,**	(32±2,7)%***	(57,5±4,5)%
С митогеном для Т — кл. ФГА	(18±0,7)%*	(22±0,1)%***	(15±0,5)%,**	(30±2,5)%***	(40±9)%
Фагоцитарная активность клеток МФС фагоцитарное число	(15±1,3)%*	(20±1,5)%***	(9±0,7)%*,**	(21±1,5)%***	(52±12)%
Фагоцитарный индекс	(1,8±0,1) у.е.*	(2,5±0,3) у.е.***	(1,2±0,1) у.е.*,**	(2,7±0,3) у.е.***	(4,1±0,7) у.е.
* — достоверность отличия от нормы, p<0,01; ** — достоверность отличия показателей в группах наблюдения, p<0,01; *** — достоверность отличия от исходного показателя, p<0,01.					

Установленная в исследовании ассоциативная связь коморбидной патологии с инфицированием герпес-вирусами разных популяций иммунокомпетентных клеток, в том числе и продуцирующих интерфероновые белки, приводит к пониманию необходимости освобождения иммунных клеток от вирусов для восстановления их функций в жизнеобеспечении.

Интерфероновый дефицит определяет показания для применения рекомбинантных препаратов альфа- и гамма-интерферонов с целью противовирусной терапии и иммунореабилитации [13, 14]. Протокол лечения для ч.д.б. пациентов I группы предусматривал постепенное увеличение дозы интерферонов в течение 10–14 дней инъекционный терапии. Признаком эффективности лечения являлось повышение температуры, симптомов кратковременно проявлявшейся интоксикации как реакции организма на гибель вирусов.

Учитывая угрожающий прогноз для жизни у онкологических больных, интерфероновая терапия для них была усилена применением полицитокининового подхода с использованием рекомбинантных факторов с сочетанной противовирусной и противоопухолевой активностью. Особого внимания в этом отношении заслуживает инновационный препарат Рефнот, представляющий собой гибрид фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и альфа-тимозина. Мультимодальный противоопухолевый, противовирусный широкий антибактериальный, иммуностимулирующий и иммунореабилитирующий эффекты были показаны в многоцентровых клинических исследованиях в конце XX века [16, 19]. Синергический и потенциированный противовирусный эффект, особенно против герпесов, был показан и при совместном применении Рефнота, гамма-и альфа-интерферонов [18, 20].

Контрольное обследование больных через месяц после проведения интерфероновой терапии (в I группе наблюдения) и применения комбинации рекомбинантных альфа, гамма-интерферонови Рефнота (во II группе наблюдения) показало восстановление ресурсов интерферонового статуса у всех больных I группы и у 21 больного (70%) II группы (табл. 2). У ч.д.б. пациентов в иммунограммах была отмечена статистически значимая тенденция ($p<0,01$) к нарастанию пула циркулирующих NK-клеток (CD 16+CD56), и В-лимфоцитов (CD19), а также активация функциональных показателей иммунологической компетентности, таких как РТМЛ и фагоцитоз клеток МФС (табл. 2).

Клинически пациенты обеих групп отмечали значительное улучшение: повышалась толерантность к физическим нагрузкам, исчезали миалгии и артралгии, головная боль, возрастала двигательная и социальная активность больных, стабилизировался их вес, регрессировала психоэмоциональная подавленность. Онкобольные настойчиво проявляли комплаентность к повторным курсам терапии, в которых безусловно нуждались.

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%) — у 9 больных I группы (30%) и у 5 больных II группы (17%). Это были пациенты с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди, деформацией желчного пузыря, с компрометированным аллергологическим анамнезом. 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 подтверждали сохранявшиеся повышенные показатели циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови этих пациентов (в I группе наблюдения 145±25 у.е. и 175±30 у.е.— во II группе наблюдения, при норме менее 95 у.е.), а также IgE (в I группе наблюдения 178±3,2 у.е. и 150±5,5 у.е. во II группе наблюдения, при норме — менее 100 у.е.).

С целью эфферентной терапии таким пациентам были проведены по 2 курса энтеросорбции препаратом Зостерин-ультра 60% — по 10 дней утром и вечером с повторением через 10 дней. В результате, уровни ЦИК и IgE статистически значимо снизились при повторном контроле через месяц: до 92±5,2 у.е. и 105±12 у.е. — в I группе больных и до 110±5,0 у.е. ЦИК, 92±15 у.е. IgE во второй группе, соответственно ($p<0,01$). За время наблюдения у больных отсутствовали аллергические проявления: 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

1. Хроническая персистенция иммунотропных вирусов формирует разные клинические модели иммунодефицитных состояний: снижение барьерных функций к инфек-

ции сопровождается дефицитом NK- и В-клеточного звеньев иммунитета, функциональной недостаточностью иммунокомпетентных клеток на фоне реактивного лимфоцитоза периферической крови. Развитие онкогенеза сопровождается достоверно ($p<0,01$) более выраженным количественно-функциональным угнетением системы иммунитета. Отсутствие лимфоцитоза в крови при герпесвирусном носительстве является прогностически онко-настораживающим фактором.

2. Хроническая персистенция CMV, EBV, HHV6 сопровождается выраженной недостаточностью резервов системы интерферона с недостаточностью как альфа-, так и гамма интерферонов.

3. Применение рекомбинантных препаратов альфа — и гамма-интерферонов для восполнения дефицита системы интерферона решает проблему иммунологической реабилитации пациентов с герпес-вирусным носительством. В случае развития онкопатологии, ассоциированной с хронической персистенцией иммунотропных герпесов, наиболее эффективно сочетанное применение рекомбинантных альфа- и гамма-интерферонов совместно с гибридом TNF-α и тимозин-альфа цитокинов (рефнотом).

4. У пациентов с нарушениями желчеоттока и функции пищеварения, с признаками аллергизации и нарушения процессов эфференции, применение противогерпетической интерфероновой терапии требует контроля динамики в крови герпес-специфических IgG для решения вопроса о необходимости последующей эфферентной поддержки при отсутствии их снижения. Энтеросорбция (с применением комплексного препарата Зостерин-ультра 60%) позволяет решить проблемы выведения иммунологических шлаков из организма после противогерпетического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита. Вестник оториноларингологии. 2013; 78 (4): 4–9.
2. Баранова И.П., Коннова О.А., Керимова Ж.Н. Цитомегаловирусная инфекция. Учебное пособие для врачей (послевузовское профессиональное образование). Пенза, 2008: 82.
3. 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): 111–6.
4. Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Сычева Ю.А., Михайлова О.В., Силина Э.С. Патогенетическая роль воспалительных заболеваний пародонта в формировании полиморбидной патологии. Маэстро стоматология. 2013; 2 (50): 5–8.
5. Запольский М.Э. Влияние герпетической инфекции на развитие соматической патологии. Герпес-индуцированные заболевания. Дерматологія та венерологія. 2012; 3 (57): 24–32.
6. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. Мечникова, СПб.; 2006: 94.
7. Исаков В.А., Исаков Д.В. Айзсилниекс О.В. Перспективы местной терапии больных рецидивирующей герпетической инфекцией. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2017; 1 (18): 51–6.
8. 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.
9. 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): 13–9.
10. Неверов В.А., Васильев В.В., Демиденко Т.П. Герпесвирусные инфекции, вызываемые нейротегментальнотропными вирусами (hsv-i,— II и VZV) часть II. Российский семейный врач. 2017; 2: 29–38.
11. Парцерняк С.А. Преждевременное старение, полиморбидность и интегративность медицины: направление решений и действий. СПб, Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018: 332.
12. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Иммунный ответ при вирусных инфекциях. СПб, 1998: 69.
13. Хахалин Л.Н. Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций. Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск; 1997: 32–57.
14. Ходак Л.А., Книженко О.В., Захарченко Н.М. Герпес-вирусные заболевания. Международные медицинский журнал. 2003; 3: 103–6.
15. Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И. Факторы иммуносупрессии при различных патологиях. Бюллетень сибирской медицины. 2011; 4: 103–11.
16. Bentler B., Cerami A. The biology of cachectin/TNF-alfa — a primary mediator of the host response. Annu.Rev. Immunol. 1988; 7: 625–55.
17. Gorbacheva I.A., Orekhova L.Y., Sycheva Y.A. The personified approach to trealment of polimorbid patients with inflammatory diseases of parodont. May 31-st., 2015 EPMA-World Congress 2015, adstract.
18. Feduchi E., Alonso M.A., Carrasco L. Human gamma interferon and tumor necrosis factor exert a syner-

gistic blockade on the replication of herpes simplex virus.I. Virol. 1989; 63 (3): 1354–9.
19. Havell E.A. Evidence that tumor necrosis factor has an important role in antibacterial resistance.I. Immunol. 1989; 143 (9): 2894–9.
20. Imanishi I., Lke H., Yamada A. Inhibitoris effect of interfereons and tumor necrosis factor on syncytium formation by fovine leukemia virus. C.R. Seances Sol. Biol. Fel. 1987; 18 (16): 722–6.

REFERENCES

1. Aznabaeva L.F., Aref'eva N.A. Immunologicheskie aspekty khronicheskogo tonzillita [Immunologic aspects of chronic tonsilitis]. Vestnik otorinolaringologii. 2013; 78 (4): 4–9. (in Russian)
2. Baranova I.P., Konnova O.A., Kerimova Zh.N. Tsitomegalovirusnaya infektsiya. [Cytomegalovirus infection]. Uchebnoe posobie dlya vrachei (poslevuzovskoe professional'noe obrazovanie). Penza, 2008: 82. (in Russian)
3. Bibik E.Yu., Romanenko D.V., Reshetilo N.V., Khomenko A.V., Shipilova N.V., Alieva A.A. Rol' organov immunnoi sistemy v metabolicheskom syndrome [Role of organs of immune system in metabolic syndrome]. GZ Luganskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2014; 12 (4): 111–6. (in Russian)
4. Gorbacheva I.A., Orekhova L.Yu., Sycheva Yu.A., Mikhailova O.V., Silina E.S. Patogeneticheskaya rol' vospalitel'nykh zabolevanii parodonta v formirovanii polimorbidnoi patologii [Pathogenetic role of inflammatory diseases of parodont in pathogenesis of polymorbid pathology]. Maestro stomatologiya publishers. 2013; 2 (50): 5–8. (in Russian)
5. Zapol'skii M.E. Vliyanie gerpeticheskoi infektsii na razvitie somaticheskoi patologii [Influence of herpetic infection on the development of somatic pathology]. Gerpes-indutsirovannye zabolevaniya. Dermatologiya ta venerologiya. 2012; 3 (57): 24–32. (in Russian)
6. Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Gerpesvirusnaya infektsiya [Herpesvirus infection]. Rekomendatsii dlya vrachei. Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya im. Mechnikova, Sankt-Peterburg. 2006: 94. (in Russian)
7. Isakov V.A., Isakov D.V. Aizsilnieks O.V. Perspektivy mestnoi terapii bol'nykh retsidiviruyushchei gerpeticheskoi infektsiei [Prospects for local therapy of patients with recurrent herpetic infection]. Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie. 2017; 1 (18): 51–6. (in Russian)
8. Kasikhina E.I., Glazko I.I., Chekmarev A.S. Gerpeticheskaya infektsiya: mekhanizmy latentnosti i reaktivatsii. Vozmozhnosti upravleniya [Herpetic infection: mechanisms of latency and reactivation. Control capability]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2014; 12 (1): 75–80. (in Russian)
9. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu., Gorelov A.V., Chugunova O.L. Sovremennye predstavleniya ob infektsii, vyzvannoi virusom gerpesa cheloveka 6 tipa [Modern ideas about infection caused by the human herpes virus type 6]. Arkhiv» vnutrennei meditsiny. 2016; 1 (27): 13–9. (in Russian)
10. Neverov V.A., Vasil'ev V.V., Demidenko T.P. Gerpesvirusnye infektsii, vyzyvaemye neirotegmental'notropnymi virusami (hsv-i,— II i VZV) chast' II [Herpesvirus infections caused by neurotegmentalnotropic viruses (hsv-i,— II and VZV) part II]. Rossiiskii semeinyi vrach. 2017; 2: 29–38. (in Russian)
11. Partsernyak S.A. Prezhdevremennoe starenie, polimorbidnost' i integrativnost' meditsiny: napravlenie reshenii i deistvii [Premature aging, polymorbidity and integrativity of medicine: direction of decisions and actions]. Sankt-Peterburg, Izdatel'stvo SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2018: 332. (in Russian)
12. Romantsov M.G., Ershov F.I. Immunnyi otvet pri virusnykh infektsiyakh [Immune response in viral infections]. Sankt-Peterburg, 1998: 69. (in Russian)
13. Khakhalin L.N. Patogeneticheskoe obosnovanie i printsipy profilaktiki i lecheniya gerpesvirusnykh infektsii. Neizvestnaya epidemiya: gerpes [Pathogenetic justification and principles of prevention and treatment of herpesvirus infections. Unknown epidemic: herpes]. Smolensk, 1997: 32–57. (in Russian)
14. Khodak L.A., Knizhenko O.V., Zakharchenko N.M. Gerpes-virusnye zabolevaniya [Herpesvirus diseases]. Mezhdunarodnye meditsinskii zhurnal. 2003; 3: 103–6. (in Russian)
15. Churina E.G., Novitskii V.V., Urazova O.I. Faktory immunosupressii pri razlichnykh patologiyakh [Immunosuppression factors in various pathologies]. Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2011; 4: 103–11. (in Russian)
16. Bentler B., Cerami A. The biology of cachectin/TNF-alfa — a primary mediator of the host response. Annu. Rev. Immunol. 1988; 7: 625–55.
17. Gorbacheva I.A., Orekhova L.Y., Sycheva Y.A. The personified approach to trealment of polimorbid patients with inflammatory diseases of parodont. May 31-st., 2015 EPMA-World Congress 2015, adstract.
18. Feduchi E., Alonso M.A., Carrasco L. Human gamma interferon and tumor necrosis factor exert a synergistic blockade on the replication of herpes simplex virus.I. Virol. 1989; 63 (3): 1354–9.
19. Havell E.A. Evidence that tumor necrosis factor has an important role in antibacterial resistance.I. Immunol. 1989; 143 (9): 2894–9.
20. Imanishi I., Lke H., Yamada A. Inhibitoris effect of interfereons and tumor necrosis factor on syncytium formation by fovine leukemia virus. C.R. Seances Sol. Biol. Fel. 1987; 18 (16): 722–6.