

СЫВОРОТОЧНЫЕ АНТИТЕЛА К ВИРУСУ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА (HSV-1) КЛАССОВ IGM И IGG ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Дедов А.В.

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Астрахань, e-mail: dedov1965.d@yandex.ru*

Вирус простого герпеса человека (HSV-1) пожизненно сохраняется в организме и может участвовать в патогенезе различных заболеваний. Цель исследования - установление диагностического значения определения антител классов М и G к вирусу простого герпеса у больных хроническим гепатитом и циррозом печени с учётом клинических проявлений этих заболеваний. Методом иммуноферментного анализа антитела классов М и G к HSV-1 были определены у 40 пациентов с хроническим гепатитом, у 49 с циррозом печени и у 50 доноров крови (контрольная группа). Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 10. У почти 100% больных и лиц контрольной группы были выявлены антитела класса G с индексом avidности более 70. Антитела класса М были обнаружены у 45,24% доноров и у 67,42% в общей группе больных хроническим гепатитом и циррозом печени. По сравнению с донорами имелась статистически значимо большая частота выявления антител класса М у больных с циррозом печени ($\chi^2=13,54$, $p=0,0002$) и в общей группе хронических диффузных заболеваний печени ($\chi^2=6,1$, $p=0,0135$). У больных хроническим гепатитом, серопозитивных по антителам класса М, высокий титр антител определялся у 32,5% против 59,2% при циррозе печени ($p=0,04$). Антитела класса М к вирусу простого герпеса статистически значимо чаще были ассоциированы с большей выраженностью цитолиза, клинико-биохимической активности, с синдромами диспепсии, геморрагическим, иктерическим, асцитическим, гипертрофизмом, снижением синтетической функции печени. При хроническом гепатите статистически значимые различия отсутствовали. Полученные результаты указывают на возможное наличие активной репликации герпес-вирусов у части больных циррозом печени, что может свидетельствовать об участии их в патогенезе и быть проявлением иммунного дефицита. Это позволяет обосновывать назначение иммуномодулирующих и противовирусных препаратов при циррозе печени.

Ключевые слова: вирус простого герпеса 1 типа, антитела классов IgG и IgM, цирроз печени, хронический гепатит, противовирусное лечение.

SERUM IGM AND IGG ANTIBODIES TO THE HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV-1) IN CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

Dedov A.V.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the
Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: dedov1965.d@yandex.ru*

Human herpes simplex virus (HSV-1) persists lifelong in the body and can participate in the pathogenesis of various diseases. The aim of the study was to establish the diagnostic value of determining class M and G antibodies to the herpes simplex virus in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, taking into account clinical manifestations of these diseases. Using enzyme-linked immunosorbent assay, class M and G antibodies to HSV-1 were determined in 40 patients with chronic hepatitis, 49 with liver cirrhosis, and 50 blood donors (control group). Statistical data processing was performed using the Statistica 10 program. Almost 100% of patients and controls had class G antibodies with an avidity index greater than 70. Class M antibodies were detected in 45.24% of donors and 67.42% in the total group of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. Compared with donors, there was a statistically significantly higher frequency of class M antibody detection in patients with liver cirrhosis ($\chi^2=13.54$, $p=0.0002$) and in the total group of chronic diffuse liver diseases ($\chi^2=6.1$, $p=0.0135$). In patients with chronic hepatitis seropositive for class M antibodies, high antibody titer was determined in 32.5% versus 59.2% in patients with liver cirrhosis ($p=0.04$). Herpes simplex virus class M antibodies were statistically significantly more frequently associated with greater cytolysis, clinical and biochemical activity, dyspepsia, hemorrhagic, icteric, ascitic syndromes, hypersplenism, and decreased liver synthetic function. No statistically significant differences were observed in chronic hepatitis. The obtained results indicate the possible presence of active herpesvirus replication in some patients with liver cirrhosis, which may

indicate their involvement in the pathogenesis and be a manifestation of immune deficiency. This allows for the rationale for the use of immunomodulatory and antiviral drugs in liver cirrhosis.

Keywords: herpes simplex virus type 1, IgG and IgM antibodies, liver cirrhosis, chronic hepatitis, antiviral treatment.

Введение. Вирусы простого герпеса (herpes simplex virus, HSV) - распространённые патогены человека. Выделяют два их серотипа: ВПГ-1 (HSV-1) и ВПГ-2 (HSV-2), оба принадлежат к подсемейству α -Herpesvirinae. По оценкам, в 2016 г. антитела к ВПГ-1 имели около 3,7 млрд человек во всём мире, а к ВПГ-2 - почти 500 млн, что соответствует 67% и 13% населения планеты [1].

Вирусы семейства Herpesviridae классифицируются на подсемейства α , β , γ -herpesviridae на основе структуры и свойств их генома. Помимо HSV, широко распространёнными герпес-вирусами являются вирус ветряной оспы (VZV), цитомегаловирус (CMV), герпес-вирус 6 типа (HV-6), вирус Эпштейна - Барр (EBV) [2; 3].

HSV-1 и HSV-2 содержат двухцепочечный ДНК-геном, защищенный капсидом, окруженным так называемым белковым матриксом или тегументом, выстилающим пространство между оболочкой и нуклеокапсидом всех герпетических вирусов. В тегументе содержатся белки, необходимые для репликации вирусной ДНК и способствующие уклонению вируса от иммунного ответа, подавляющие передачу сигналов в иммунной системе и активацию интерферонов. Тегумент покрыт оболочкой, содержащей вирусные гликопротеины В (gB) и С (gC), ответственные за первоначальное присоединение HSV к гликозаминогликанам (GAG) цитоплазматической мембраны поражаемой клетки [4].

Большинство людей приобретают HSV-1 в раннем возрасте через слизистую оболочку ротовой полости, тогда как инфекции HSV-2 происходят позже, обычно половым путем. Заражение приводит к пожизненной инфекции. Инфекция одним типом HSV обычно вызывает иммунитет, достаточный для предотвращения повторных инфекций тем же, но не другим серотипом вируса [5].

HSV имеет два цикла репликации: литический и латентный. Во время литической репликации HSV производит вирионы, заражающие другие клетки и организмы. В латентный период экспрессия генов ограничивается и инфекционные вирусные частицы не формируются. HSV-инфекция находится в латентном состоянии в нейронах и может вызывать заболевание и во время первичной инфекции, и при реактивации. Механизмы, латентности и реактивации до конца не изучены [6].

Инфекции HSV-1 и HSV-2 часто протекают как бессимптомное носительство. У большинства пациентов HSV вызывает легкое, самопроходящее заболевание. Вирус может провоцировать оральный и генитальный герпес, герпетический стромальный кератит (HSK), герпетическую экзему, офтальмопатии, а также тяжелые менингит, энцефалит (HSE) и

системный неонатальный герпес. Обсуждается связь HSV-1 с болезнью Альцгеймера [7].

Герпетическая инфекция может изменять течение различных заболеваний, например внегоспитальной пневмонии, чему посвящена докторская диссертация Кудряшовой И.А. [8].

Имеются исследования о взаимосвязях между уровнями вирусных антител и тяжестью обострения хронического бронхита [9].

Обсуждается связь хронических инфекций, включая герпетическую, с повреждением эндотелия, что способствует развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца (вирусы герпетической группы, хламидийная инфекция, оральная дисбиоз, комбинации факторов) [10-12].

Вирусы герпетической группы могут вызывать поражение печени. У больных с иммунным дефицитом первичное инфицирование HSV, VZV, CMV, HHV-6, EBV обычно вызывает «мягкий», самоограничивающийся гепатит. В развитии гепатита у детей дошкольного возраста важную роль играет CMV. Описаны случаи хронического гепатита (ХГ), вызванного EBV у ребенка [13-15].

ХГ и цирроз печени (ЦП) являются социально значимыми заболеваниями. Согласно обновленным оценкам ВОЗ, в 2022 г. число больных гепатитом В составляло 254 миллиона, больных гепатитом С – 50 миллионов в мире, а число смертей от вирусного гепатита увеличилось с 1,1 миллиона в 2019 г. до 1,3 миллиона в 2022 г. [16]. При этом у значительного числа больных ХГ и ЦП имеется инфицирование HSV.

В России за последние 10 лет опубликованы лишь единичные работы, посвященные герпес-вирусам, в том числе при ХГ и ЦП. В частности, в России и странах СНГ герпес-вирусом инфицированы около 22 млн человек (в России - около 15 млн человек) [17]. В 2017 году опубликованы сероэпидемиологические данные по РФ: по ВПГ общий уровень ~89% (региональные вариации) [18]. В работе 2021 года приведены данные серопревалентности: ВПГ-1 ~90%, ВПГ-2 ~20–23% в обследованных популяциях; обсуждаются иммунологические особенности [19].

Имеются отдельные сообщения о связи герпес-вирусной инфекции и хронической болезни печени [20]. Обследовано 94 пациента с ХЗП; установлено преобладание микст-инфекции ВПГ-1 и ВЭБ латентного и/или персистирующего течения. Не отмечено их влияния на клинико-биохимические и морфологические проявления ХЗП, тогда как реактивация ВПГ-2 сопровождалась усилением некрозо-воспалительной активности в печени и характеризовалась появлением специфических IgM, нарастанием уровня IgG (не менее чем в 2 раза) в отсутствие ДНК вирусов герпеса.

В «Клинических рекомендациях» 2024 и 2025 годов, посвященных диагностике и лечению хронического вирусного гепатита В и цирроза печени, есть упоминания о роли

герпес-вирусов при данной патологии [21; 22].

Однако в целом информация противоречива и основана на небольших клинических исследованиях. Представляется актуальным дальнейшее изучение данной инфекции у больных с ХГ и ЦП, поскольку ряд аспектов влияния HSV на развитие патологии печени остается недостаточно изученным.

Цель исследования. Оценить частоту выявления и клинико-диагностическую ценность определения антител классов IgG и IgM к HSV-1 и ДНК HSV-1 у пациентов с ХГ и ЦП.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 89 пациентов с хроническим гепатитом (ХГ, n=40) и циррозом печени (ЦП, n=49), проходивших диагностику и лечение в гастроэнтерологических стационарах Астрахани. Контроль составили 50 условно здоровых лиц (доноров крови). Половозрастные характеристики групп были сопоставимы. Все участники подписали информированное согласие; протокол одобрил этический комитет Астраханского ГМУ. Обследование проводилось согласно отечественным стандартам, выделялись клинико-лабораторные синдромы: геморрагический, цитолитический (по уровню трансаминаз), холестатический, отечно-асцитический и др. У всех испытуемых полуколичественно определяли IgG и IgM к HSV-1 методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ). ПЦР-диагностика для выявления ДНК HSV-1 проводилась с использованием наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» у 20 больных ЦП, 15 больных ХГ и 11 доноров, выбранных в случайном порядке. Статистический анализ выполняли в пакете Statistica 10 (StatSoft, USA). Качественные переменные представляли абсолютной и относительной частотой (n, %) и сравнивали посредством таблиц сопряженности 2×2 с применением χ^2 -критерия (n>10) либо точного теста Фишера (n<10). Нормальность распределения количественных данных оценивали по Колмогорову - Смирнову. Показатели с нормальным распределением выражали как $M \pm m$ и анализировали t-критерием Стьюдента; непараметрические данные описывали медианой и квартилями $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ и обрабатывали χ^2 -критерием. Вычислялся критерий p, причем при значении $p < 0,05$ различия между признаками оценивались как статистически значимые.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди 40 пациентов с ХГ имелся 21 мужчина (52,5%) и 19 женщин (47,5%), средний возраст $48,3 \pm 3,7$ года. Из 49 больных ЦП мужчины составляли 26 (53,1%), женщины - 23 (46,9%); средний возраст $55,3 \pm 2,6$ года. По общепринятой классификации ЦП по Чайльду – Тюркотту - Пью [23] к классу А относились 12 (24%) пациентов, к классу В – 33 (68%), к классу С – 4 (8%) пациента.

Этиология ХГ распределялась следующим образом: вирусная - у 16 человек (40%),

алкогольная - у 6 (15%), смешанная - у 18 человек (45%). Маркеры вируса гепатита В (HBV) обнаружены у 12 больных ЦП (30%), вируса гепатита С (HCV) - у 10 (25%), вируса гепатита D (HDV) - у 5 больных (12,5%). У 34 пациентов (85%) установлена высокая степень активности, а у 15 (15%) - минимальная или умеренная активность воспаления.

Вирусная этиология ЦП имела у 15 человек (30%), алкогольная - у 17 (35%), смешанная (вирусная + алкогольная) - у 17 человек (35%). Маркеры вируса гепатита В HBV обнаружены у 12 больных ЦП (25%), вируса гепатита С (HCV) - у 12 (25%), вируса гепатита D (HDV) - у 3 больных (7%). У 34 пациентов (70%) установлена высокая степень активности, а у 15 (30%) - минимальная или умеренная воспалительная активность.

Частота выявления HSV-1 IgM и IgG у доноров составила 46% (23 из 50) и 100% (50 из 50), тогда как в общей группе больных ХДЗП соответственно 67,42% (60 из 89) и 100% (рис. 1).

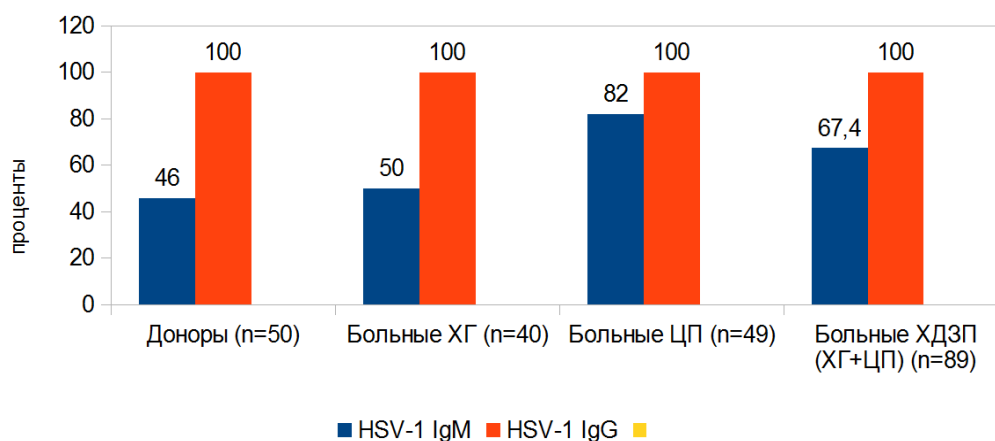


Рис. 1. Позитивность по наличию антител к HSV-1 IgM и IgG у больных ХГ и ЦП

Источник: составлено автором по результатам данного исследования.

Распространенность HSV-1 IgG была одинаковой как у больных, так и у здоровых (100%). 100% пациентов имели антитела с индексом avidности более 70, что указывает на отсутствие случаев свежего инфицирования у больных ХДЗП. У 100% обследованных больных ХГ и ЦП, а также у доноров, результаты ПЦР-исследования ДНК HSV-1 были негативными. Вместе с тем имела значительную большую частоту выявления HSV-1 IgM у больных с ЦП ($\chi^2 = 13,54$, $p = 0,0002$), а для общей группы ХДЗП ($\chi^2 = 6,1$, $p = 0,0135$) по сравнению с донорами. При ХГ частота позитивности по HSV-1 IgM мало отличается от донорской, а у большинства больных ЦП имелось статистически значимое повышение уровня HSV-1 IgM.

У больных ХГ (n = 40), серопозитивных по HSV-1 IgM, 32,5% лиц были с высоким титром и 17,5% – с умеренным (всего 50% серопозитивных); 50% больных были

серонегативными. Среди больных ЦП ($n = 49$) 59,2% были серопозитивными с высоким титром HSV-1 IgM, 22,0% имели умеренный титр антител, а 18% были серонегативными ($p < 0,05$ по сравнению с донорами) (рис. 2).

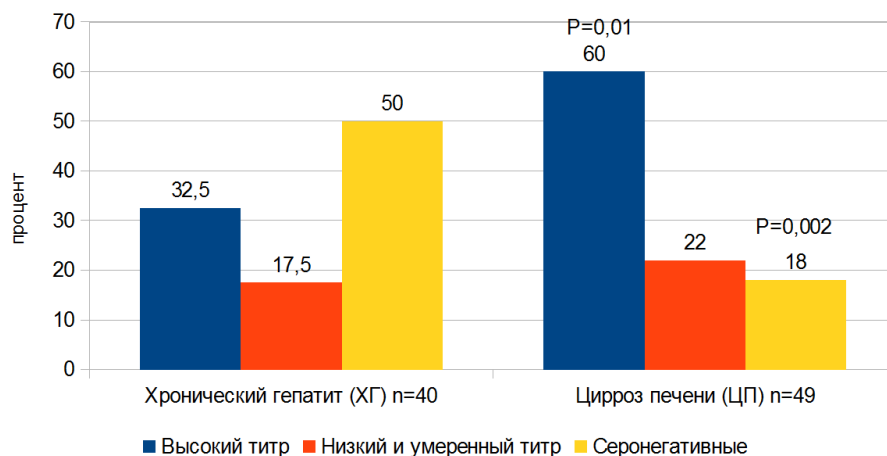


Рис. 2. Уровни антител HSV-1 IgM у больных ХГ и ЦП

Источник: составлено автором по результатам данного исследования.

Высокие титры АТ HSV-IgM могут указывать на активную репликацию герпес-вирусов у части пациентов с ЦП. Это может служить как признаком участия HSV-1 в патогенезе ЦП, так и отражением существующего у данной группы больных иммунодефицита.

Проведено сравнение наличия HSV-1 IgM с ключевыми этиологическими факторами ХДЗП. У пациентов с ХГ и ЦП вирусного происхождения частота HSV-1 IgM-позитивности выше: 57,6% при вирусной ХГ против 40% при «невирусной» (алкогольной, метаболической, токсической) этиологии ($p=0,09$).

У больных ХГ взаимосвязь между присутствием HSV-1 IgM и клинической картиной не выявлялась. Единственным исключением стала статистически значимая разница в активности гепатита: при HSV-1 IgM-позитивном ХГ средний уровень активности равнялся $1,71 \pm 0,11$, тогда как при IgM-негативном - $1,24 \pm 0,16$ ($t=2,86$; $p<0,02$).

При ХГ статистически значимые различия между группами с HSV-1 IgM и без него не выявлены ни в общем анализе крови, ни в биохимическом профиле, ни по результатам ФГС.

У пациентов с ХГ по данным УЗИ при наличии HSV-1 IgM чаще фиксировалась повышенная эхоплотность печени (83% против 38%, $p<0,05$) и отмечалась тенденция к большему диаметру селезеночной вены ($5,7 \pm 0,3$ против $4,9 \pm 0,2$ мм, $p=0,10$).

При ЦП присутствие АТ HSV IgM способно заметно трансформировать клиническую картину у этой категории пациентов. Сами жалобы статистически значимо выражены сильнее у больных, у которых выявлен HSV-1 IgM (табл. 1).

Таблица 1

Клинические особенности больных ЦП в зависимости от наличия или отсутствия HSV-1 IgM (%)

Параметр (%)	HSV-1 IgM(+) (n=40)	HSV-1 IgM(-) (n=9)
Аппетит снижен (p=0,034)	35	0
Диспепсия (p=0,024)	65	22,2
Боль и тяжесть в эпигастрии (p=0,269)	72,5	55,6
Носовые или десневые кровотечения (p=0,195)	32,5	11,1
Желтуха (p=0,103)	25	0
Асцит (p=0,019)	55	11,1

Источник: составлено автором по результатам данного исследования.

Очевидно негативное влияние наличия HSV-1 IgM в отношении клинической картины при ЦП. Это же относится к биохимическим тестам, данным общего анализа крови. Обнаружены такие нарушения, как анемия, цитоллиз, тромбоцитопения, снижение синтетической функции печени, характерные для пациентов с ЦП, позитивных по HSV-1 IgM (табл. 2, 3).

Таблица 2

Показатели общего анализа крови больных ЦП в зависимости от HSV-1 IgM

Параметр	HSV-1 IgM(+)	HSV-1 IgM(-)
Гемоглобин (г/л)*	110,70±5,21	131,00±5,84
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)*	3,68±0,13	4,12±0,15
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	164,17±14,32	187,76±20,59
Лейкоциты ($\times 10^{12}/л$)	8,77±3,99	4,02±0,24
СОЭ (мм/ч)*	25,43±3,00	11,89±3,48

Примечание: *p < 0,05 между больными ЦП, позитивными и негативными по АТ HSV IgM.

Источник: составлено автором по результатам данного исследования.

Показатели биохимических проб больных ЦП в зависимости от наличия или отсутствия HSV-1 IgM

Параметр	HSV-1 IgM(+)	HSV-1 IgM(-)
АЛТ (ммоль/ч·л)	1,70±0,21	1,38±0,18
АСТ (ммоль/ч·л)	1,21±0,14	1,26±0,18
Тимоловая проба (0–4 ед.)	9,76±1,17	6,49±1,88
Билирубин общий (мкмоль/л)*	41,73±7,86	22,82±5,22
Билирубин прямой (мкмоль/л)	9,81±3,86	2,80±1,00
ЩФ (0,5–2,0 мккат/л)	2,82±0,47	1,69±0,19
ГГТП (0,33–1,27 мккат/л)	2,66±0,53	8,34±4,13
Общий белок (г/л)	76,58±1,53	75,25±2,60
Альбумин (г/л)*	36,01±1,22	41,25±1,66
Глобулин (г/л)*	37,30±1,63	29,75±0,67
Альбумин-глобулиновый индекс *	0,96±0,05	1,24±0,09
β-липопротеиды (ед)*	294,58±26,75	415,71±57,77
Протромбиновый индекс (%)	74,39±3,45	80,81±6,83

Примечание: * $p < 0,05$ между больными ЦП, позитивными и негативными по АТ HSV IgM.

Источник: составлено автором по результатам данного исследования.

Вместе с тем не было обнаружено статистически значимых отличий в зависимости от наличия или отсутствия HSV-1 IgM при ЦП по данным инструментальных исследований (УЗИ, ФГС) - по размерам печени и селезенки, выраженности портальной гипертензии, наличию эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки, иных изменений.

Таким образом, позитивность по HSV-1 IgM, но не по IgG является фактором, негативно влияющим на клинику ХДЗП. Наличие HSV-1 IgM чаще ассоциировано с большей выраженностью ряда признаков клинко-биохимической активности, но не со степенью выраженности признаков портальной гипертензии, гепатомегалии, спленомегалии, эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, иных патологических состояний при ЦП.

Высокая выявляемость антител HSV-1 IgM у больных ЦП и, хотя реже, при ХГ указывает на частые реактивации герпес-вируса. Этому способствует совокупное воздействие патологических процессов, инициированных гепатотропными вирусами HBV, HCV, HDV и HSV-1, включая интерференцию гепатотропных и негепатотропных вирусов при их сосуществовании. Аналогичное взаимное влияние с подавлением активности одного из герпес-вирусов в паре с HBV показано *in vivo* на трансгенных мышах, что позволяет с осторожностью экстраполировать эти результаты и на человека [24]. Полученные данные обосновывают назначение противогерпетических средств, например валацикловира,

ганцикловира, ванганцикловира.

Выводы

1. Частота обнаружения HSV-1 IgM у пациентов с ХГ и ЦП статистически значимо превышает аналогичный показатель у здоровых лиц.
2. Обнаружена большая частота выявления HSV-1 IgM при ХГ и ЦП вирусной этиологии (HBV, HCV), что может указывать на участие герпес-вируса в патогенезе заболеваний данной группы.
3. Наличие HSV-1 IgM ассоциировано с большей частотой диспепсического синдрома ($p=0,024$), геморрагического ($p>0,05$), желтушного ($p<0,05$), отечно-асцитического ($p=0,019$), угнетением синтетической функции печени, гиперспленизмом и интенсивным цитолизом при ЦП.
4. Обнаружение HSV-1 IgM может служить маркером активной вирусной репликации и иммунной недостаточности у пациентов с ЦП.
5. Определение HSV-1 IgM рекомендуется у больных вирусными циррозами с частыми обострениями и быстрым прогрессированием заболевания. Обнаружение HSV-1 IgM обосновывает включение в терапию иммуномодулирующих и противовирусных средств, однако эффективность такой тактики требует дополнительных исследований.

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Работа была выполнена полностью на средства автора, включая покупку тест-систем и оплату лабораторных исследований. Автором проведен сбор информации о пациентах и создание базы данных, статистический обсчет, поиск информации в базах данных и переводы статей, написание статьи, перевод аннотации на английский язык.

Администрации Астраханского государственного медицинского университета, Александрo-Мариинской областной больницы г. Астрахани, Городской клинической больницы № 3 г. Астрахани, на базе которых проводились исследования.

Список литературы

1. Harfouche M., AlMukdad S., Alareeki A., Osman A.M.M., Gottlieb S., Rowley J., Abu-Raddad Laith J., Looker K.J. Estimated global and regional incidence and prevalence of herpes simplex virus infections and genital ulcer disease in 2020: mathematical modelling analyses // Sex. Transm. Infect. 2025. Vol. 101 (4). P. 214-223. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39658199/> (дата обращения 02.09.2025). DOI: 10.1136/sextrans-2024-056307.
2. Connolly S.A., Jardetzky T.S., Longnecker R. The structural basis of herpesvirus entry // Nat. Rev. Microbiol. 2021. Vol. 19 (2). P. 110-121. URL:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087881/> (дата обращения 02.09.2025). DOI: 10.1038/s41579-020-00448-w.

3. Rongquan H., Jiaming W., Xusha Z., Haifang J., Zhou G.G., Roizman B. Herpes Simplex Virus 1 MicroRNA miR-H28 Exported to Uninfected Cells in Exosomes Restricts Cell-to-Cell Virus Spread by Inducing Gamma Interferon mRNA // J. Virol. 2019. Vol. 15. № 93 (21). P. e01005-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413129/> DOI: 10.1128/JVI.01005-19.
4. Sathiyamoorthy K., Chen J., Longnecker R., Jardetzky T. S. The COMPLEXity in herpesvirus entry. Curr. Opin. Virol. 2017. P. 97-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28538165/> DOI: 10.1016/j.coviro.2017.04.006.
5. Holmes E.C., Krammer F., Goodrum F.D. Virology - The next fifty years // Cell. 2024. Vol. 187 (19). P. 5128-5145. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39303682/> DOI: 10.1016/j.cell.2024.07.025.
6. Zhu S., Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus // Virulence. 2021. Vol. 12 (1). P. 2670-2702. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8923070/> (дата обращения 02.09.2025). DOI: 10.1080/21505594.2021.1982373.
7. Itzhaki R. F. Overwhelming Evidence for a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV1) in Alzheimer's Disease (AD); Underwhelming Evidence against // Vaccines (Basel). 2021. Vol. 9 (6). P. 679. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34205498/> (дата обращения 02.09.2025). DOI: 10.3390/vaccines9060679.
8. Кудряшева И.А. Клинико-патогенетическое значение исследований иммуноцитокинового статуса при внебольничной пневмонии на фоне герпесвирусных инфекций у пожилых. автореф. дис. ... докт. мед. наук: Астрахань, 2009. 48 с.
9. Allie S. R., Randall T. D. Pulmonary immunity to viruses // Clin. Sci. (Lond). 2017. Vol. 131 (14). P. 1737-1762. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28667071/> (дата обращения 02.09.2025). DOI: 10.1042/CS20160259.
10. Jalili M., Nourmohammadi H., Sayehmiri K. *Chlamydia pneumonia* and *Mycoplasma pneumonia* as Two Emerging Risk Factors in Atherosclerosis: Meta-Analysis Study and Systematic Review // Infect. Disord. Drug Targets. 2022. Vol. 22 (1). P. e210921196697. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34548004/> (дата обращения 02.09.2025). DOI: 10.2174/1871526521666210921121423.
11. Mehrabani-Khasraghi S., Ameli M., Khalily F. Demonstration of Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus, and Epstein-Barr Virus in Colorectal Cancer // Iran Biomed. J. 2016. Vol. 20 (5). P. 302-306. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5075144/> (дата обращения 02.09.2025).

12. Shah P.K. Inflammation, infection and atherosclerosis // Trends. Cardiovasc. Med. 2019. Vol. 29 (8). P. 468-472. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173819300040> (дата обращения 02.09.2025). DOI: 10.1016/j.tcm.2019.01.004. Epub 2019 Jan 28.
13. Xiao H., Hu B., Luo R., Hu H., Zhang J., Kuang W., Zhang R., Li L., Liu G. Chronic active Epstein-Barr virus infection manifesting as coronary artery aneurysm and uveitis // Virol. J. 2020. Vol. 17 (1). P. 166. URL: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-01409-8> (дата обращения 02.09.2025). DOI: 10.1186/s12985-020-01409-8.
14. Tsai J.P., Tseng K.C., Lin M.N., Su C.C. A high seroprevalence of human herpesvirus type 8 already present in patients with chronic hepatitis before the development of cirrhosis // Pathology. 2019. Vol. 51 (1). P. 86-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497802/> (дата обращения 02.09.2025).
15. Jenks C. M., Hoff S.R, Mithal L. B. Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Timely Diagnosis, and Management // Neoreviews. 2021. Vol. 22 (9). P. e606-613. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34470762/> (дата обращения 02.09.2025). DOI: 10.1542/neo.22-9-e606.
16. Talha Burki. WHO's 2024 global hepatitis report // Lancet Infect. Dis. 2024. Vol. 24 (6). P. e362-363. URL: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(24\)00307-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00307-4/fulltext) (дата обращения 02.09.2025). DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00307-4.
17. Халдин А.А., Баскакова Д.В. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызванных вирусом простого герпес (обзор литературы) // Consilium medicum. 2007. № 1. EDN: UJYLSH.
18. Аглямова Т.А., Хаертынова И.М., Нугманов Р.Т., Князева О.Ю. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе // Практическая медицина. 2017. №4 (105). С. 56-62. URL: <https://pmarchive.ru/populyacionnye-aspekty-epidemiologii-gerpesvirusnykh-infekcij-v-krupnom-romyshlennom-gorode/> (дата обращения 02.09.2025).
19. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина П.А, Веселовский Т.Н., Пульнова Н.Л., Готвянская Т.П., Голосова С.А., Иванова И.В., Бошьян Р.Е., Кулаков Д.Ю. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций // Пермский медицинский журнал. 2021. Т. XXXVIII. № 1. С. 46-63. URL: <https://journals.rcsi.science/PMJ/article/view/54542> (дата обращения 02.09.2025).
20. Тотолян Г.Г., Ильченко Л.Ю., Фёдоров И.Г., Кожанова Т.В., Морозов И.А., Кюрегян К.К., Сторожаков Г.И., Михайлов М.И. Влияние вирусов герпеса на течение

хронических заболеваний печени // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 6 (14). С. 18-24. URL: https://www.medarhive.ru/jour/article/view/244?locale=ru_RU(дата обращения 02.09.2025).

21. Цирроз и фиброз печени. Клинические Рекомендации РФ. 2025. 100с. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/цирроз-и-фиброз-печени-кп-рф-2025/18919> (дата обращения 02.09.2025).

22. Хронический вирусный гепатит В у взрослых. Клинические рекомендации РФ. 2024. 46с. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/хронический-вирусный-гепатит-b-у-взрослых-кр-рф-2025/18510>. (дата обращения 02.09.2025).

23. Child C. G., Turcotte J. G. Surgery and portal hypertension // The liver and portal hypertension. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1964. P. 50-64. URL: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1127082> (дата обращения 02.09.2025).

24. Paulsen D., Weber O., Ruebsamen-Schaeff H., Tennant B. C., Menne S. AIC649 Induces a Bi-Phasic Treatment Response in the Woodchuck Model of Chronic Hepatitis B // PLoS One. 2015. Vol. 10 (12): P. e0144383. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0144383> (дата обращения 02.09.2025). DOI: 10.1371/journal.pone.0144383.