

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СЕРАЗЕТДИНОВА АНАСТАСИЯ РАВИЛЬЕВНА

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЛОССИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО
ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР**

14.01.14 - Стоматология

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Трунин

Самара-2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Эпидемиология заболеваний слизистой оболочки полости рта и место вирусных глосситов в них.....	12
1.2 Современные методы диагностики вирус Эпштейна-Барр инфекции.....	15
1.3 Стоматологические аспекты инфекции, обусловленной вирусом Эпштейна-Барр.....	18
1.4 Принципы лечения вирусных заболеваний языка.....	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Методы исследования достоверных клинико-лабораторных признаков глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр.....	31
2.2 Методы изучения местных изменений при глоссите, обусловленном вирусом Эпштейна-Барр.....	36
2.3 Стандартный и персонифицированный алгоритмы лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр.....	38
2.3.1 Методы определения эффективности персонифицированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр.....	39
2.3.2 Методы изучения эффективности персонифицированного и стандартного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр.....	40
2.4 Статистическая обработка данных.....	41
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	44
3.1. Анализ достоверных клинико-лабораторных признаков глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр, разработка алгоритма диагностики.....	44

3.2. Результаты изучения местных изменений при глоссите, обусловленном ВЭБ.....	62
3.3.1 Анализ эффективности персонифицированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр.....	64
3.3.2 Результаты сравнения эффективности персонифицированного и стандартного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр.....	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Герпесвирусные поражения занимают весомую долю в структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) [Филатова Т. Г., 2014; Литусов Н.В., 2018; Марданлы С. Г., 2019]. Ряд авторов отмечает за последние годы рост числа больных, страдающих хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями [Nem Chandra Jha et al., 2016; Пермякова А.В., 2017; Мальцев Д.В., 2019]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) смертность от них занимает второе место после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [Любошенко Т.М., 2016]. По статистике, среди взрослого населения 60—90% жителей городов в разные периоды жизни инфицируются хотя бы одним, а зачастую несколькими типами вирусов герпеса, при этом у 50 % из них отмечаются рецидивы заболевания [Петри А. 2015; Ahmed El-Sharkawy et al., 2018; Марданлы С. Г., 2019].

С каждым годом возрастает значимость герпетических инфекций в структуре других инфекционных поражений. Широкое распространение типов вируса герпеса, эпидемиологическая роль и сложность их диагностики, а также увеличение лиц с вторичным иммунодефицитом являются основополагающими факторами в хронизации герпесвирусных заболеваний [Okamoto A. et al, 2017; Razia Abdool Gafaar Khammissa, 2016].

Одним из наиболее часто встречаемых представителей семейства герпесвирусов (Herpesviridae) является вирус IV типа [Эпштейна-Барр, ВЭБ, EBV). [Тимченко В.Н. с соавт., 2017; Якушина С.А., 2018].

Как и другие резиденты данной группы, он способен пожизненно персистировать в организме человека. По данным ряда авторов, к 40 годам им инфицировано 90-100% населения земного шара [Пизова Н. В., 2015; Gelidis A. M., et al., 2017; Barton J.C. et al., 2017; Мальцев Д.В., 2019]. Будучи лимфотропным, он локализуется во всех органах, имеющих лимфоидную ткань, преимущественно в В-лимфоцитах лимфоэпителиального глоточного кольца Пирогова-Вальдейера, эпителиальных клетках слюнных желез, кровеносных сосудов, находясь в хронической фазе активности [Нестерова И.В., 2018; Пермякова А.В. с соавт.,

2020]. В случае недостаточности иммунного ответа организма происходит реактивация вируса с его генерализацией по лимфатической и кровеносной системам [Савенкова М.С. с соавт., 2015; Михнева С. А., 2019]. Количество ВЭБ ассоциированных заболеваний ежегодно возрастает, клинические формы его проявления многообразны и зависят от фазы активности вируса [Roliński J., 2018; Sonia Jangra, 2019]. Ученые подтверждают, что не исключается наличие других форм хронической ВЭБ-инфекции, которые пока не удалось ни классифицировать, ни выделить в отдельные болезни.

Вместе с тем, ежегодно возрастает количество больных ВЭБ ассоциированным глосситом, описание достоверных клинико-лабораторных признаков которого отсутствует в литературе. Однако вопросы терапии ВЭБ-инфекции большей частью рассматриваются в литературе относительно лечения изученного инфекционного мононуклеоза [Myung-Soo Kang, 2015; Ершов Ф.И., 2015; Касимова Е. Б., 2016; Мальцев Д.В., 2019]. Незнание врачами-стоматологами достоверных клинико-лабораторных признаков ВЭБ ассоциированного глоссита провоцирует постановку неверного диагноза и, как результат неадекватное лечение и прогрессирование инфекции с усугублением (возникновением) вторичного иммунодефицита, а также проявлений оппортунистических заболеваний СОПР.

Таким образом, обозначенные проблемы позволили обосновать актуальность темы научного исследования по повышению эффективности диагностики и лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, путем внедрения современных алгоритмов.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы диагностики и лечения разнообразных проявлений ВЭБ-инфекции в организме человека до настоящего времени не теряют своей актуальности.

Проводимые в разные годы исследования посвящены в своем большинстве: изучению молекулярно-генетических механизмов проникновения ВЭБ в организм и его персистенции [Myung-Soo Kang, 2015; Goscé L. et al., 2019]; развитию теории латентной и литической форм активности ВЭБ [Johnson KN et al, 2016;

Gelidis A. M. et al., 2017]; разработке новых способов лечения ВЭБ-инфекции [Kourieh A. et al., 2019; Ben Z. Katz, 2019].

Акцент в отечественной и мировой литературе на лабораторную диагностику форм инфекционного мононуклеоза (ИМ) с позиции вопросов хронизации и озлокачествления ВЭБ-инфекции [Womack J. et al., 2015; Young L. S., Yap L. F. et al., 2016; Trottier H. et al., 2015; Takamasa Ishii, 2019], ослабил внимание к росту числа больных с ВЭБ ассоциированным глосситом. Описаны единичные случаи доказанного участия ВЭБ в патогенезе оральной волосатой лейкоплакии [Walling D. M. et al., 2004; Vieira Rda R. et al., 2016; Razia Abdool Gafaar Khammissa, 2016]. Однако не актуализированы аспекты вирусной нагрузки в слюне и крови, выраженности дисбиоза СОПР у данных пациентов, состояние слюнных желез и периферических лимфатических узлов. Кроме того, отсутствуют анти-EBV препараты [Gershburg E. et al., 2015].

Таким образом, недостаточная степень разработанности диагностики и лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, и несомненная практическая значимость для отечественной медицины обусловили выбор темы исследования.

Цель работы: повышение эффективности диагностики и лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр.

Для реализации поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Выявить достоверные клинико-лабораторные признаки глоссита, обусловленного ВЭБ, разработать алгоритм диагностики глоссита;
2. Изучить местные изменения при глоссите, обусловленном ВЭБ;
3. Разработать персонафицированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, исследовать его эффективность;
4. Изучить в сравнении эффективность персонафицированного и стандартного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного ВЭБ.

Научная новизна

Впервые предложен способ диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ (Патент РФ на изобретение № 2612120 от 02.03.2017). Разработана

диагностическая шкала, на основании которой установлена минимальная совокупность достоверных клинико-лабораторных признаков ВЭБ ассоциированного глоссита.

Проведены серологическое (ИФА) и молекулярно-генетическое (ПЦР) исследования степени активности ВЭБ в крови и слюне при исследуемом глоссите, на основании которых установлена повышенная вирусная нагрузка в изучаемых средах.

Выявлены случаи дисбиоза СОПР и хронического подчелюстного сиалоденита при глоссите, обусловленном ВЭБ, по результатам соответствующих лабораторных исследований.

Разработан персонифицированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, реализуемый совместно с врачами-инфекционистами. Выполнен клинико-лабораторный контроль качества проведенного лечения.

Изучена в сравнении эффективность персонифицированного и стандартного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного ВЭБ.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертации заключается в том, что полученные результаты дополняют имеющиеся теоретические представления об этиологической роли ВЭБ в развитии ВЭБ ассоциированного глоссита, об анализе результатов ПЦР диагностики, УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов, микробиологического исследования микрофлоры СОПР при исследуемом глоссите. Результаты проведенных исследований позволили сформировать и научно обосновать способ диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ (Патент РФ на изобретение № 2612120 от 02.03.2017). Разработанный алгоритм может быть использован врачами-стоматологами с целью достоверной дифференциальной диагностики имеющегося заболевания, выбора его дальнейшей адекватной терапии и профилактики осложнений.

Предложенный персонифицированный алгоритм терапии глоссита, обусловленного ВЭБ, может быть использован врачами-стоматологами с целью

полноценной и щадящей коррекции выявленных клинико-лабораторных изменений в каждом конкретном случае.

Выполненный клинико-лабораторный контроль качества персонифицированного алгоритма позволяет врачам минимизировать экономические затраты пациентов на диагностику и лечение глоссита, обусловленного ВЭБ, и в конечном итоге предотвратить генерализацию инфекции.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы построена на изучении и обобщении литературных данных по теме исследования, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с целью и задачами был составлен план выполнения всех этапов работы; выбраны объекты и подобран комплекс современных методов исследования.

Объектами исследования стали пациенты с заболеваниями языка, имеющими сходные признаки. В процессе работы использованы методы клинические, лабораторные, статистические, аналитические.

Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий. Статистический анализ данных выполняли в среде пакета IBM SPSS Statistics 25 (лицензия № 5725-A54). Проверка гипотез о виде распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных признаков использовали критерии Манна-Уитни-Вилкоксона, однофакторный дисперсионный анализ, парный критерий Вилкоксона. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее и стандартное отклонение) либо в виде медианы и квартилей. Для сопоставления номинальных признаков выполняли анализ таблиц сопряженности с расчётом критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) либо точный методы Фишера. Диагностические возможности разработанной шкалы исследовали с помощью ROC-анализа и логистической регрессии. Количественную оценку эффекта вмешательства проводили по показателям повышения относительной и абсолютной пользы (ПОП и ПАП), ЧБНЛ и ОШ. Во всех видах статистической обработки результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту:**Положения, выносимые на защиту:**

1. Новый способ диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, который основан на разработанной диагностической шкале, позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать заболевание.
2. Применение персонифицированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, обеспечивает повышение эффективности комплексной терапии пациентов с проявлениями хронической ВЭБ-инфекции в полости рта на основании выраженной положительной динамики клинико-лабораторных показателей.

Степень достоверности и апробация результатов.

Комплексный подход решения поставленных задач, выбор актуальной концепции и схем исследования с использованием современных технических средств и методов, достаточный объём набранного клинического материала, корректная статистическая обработка, подтверждают достоверность полученных результатов диссертационной работы. Основные положения диссертации были обсуждены на научно-практической конференции Аспирантские чтения 2016-2019 г. г., Всероссийских форумах «Стоматология XXI века» 2015-2016 г. г. Выполнение работы контролировалось и обсуждалось на заседаниях кафедры стоматологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Диссертация апробирована 21 октября 2020 г. (протокол №8) на совместном заседании кафедр терапевтической, ортопедической стоматологий, стоматологии детского возраста, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, стоматологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ СО «ССП № 3», г. о. Самара, ГБУЗ СО «ССП № 2», г. о. Самара, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» на ст. Самара, в учебный процесс кафедр стоматологии ИПО и терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, в учебный процесс

кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «СГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Личный вклад автора. Диссертант лично собрал материал, выполнил обработку полученных данных, провел анализ результатов исследования, подготовку статей к публикации (как монографии, так и в соавторстве), патента РФ на изобретение (в соавторстве), написание глав диссертационной работы.

Лично осуществлены: комплексное обследование 152 пациентов, обратившихся за стоматологической помощью; аутофлуоресцентная стоматоскопия СОПР в норме и при патологических изменениях; забор мазка СОПР; ретроспективный анализ медицинских карт стоматологических больных; самостоятельно проведено лечение заболеваний СОПР; диспансерное наблюдение пациентов. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной специализированной литературы, статистическую обработку полученных данных. Диссертантом лично реализована подготовка презентаций и докладов по изучаемой теме к выступлениям на научно-практических конференциях, лично докладывала в апробации результаты исследования.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры стоматологии ИПО ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.14-Стоматология в плане разработки и совершенствования методов организации и оказания стоматологической помощи населению и развития специальности в новых условиях хозяйствования. Номер государственной регистрации темы АААА-А16-116042010061-8 от 20.04.2016.

Список изданных научных работ по теме диссертации. По теме данной диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 в журналах, включенных ВАК Минобрнауки РФ, и 1 — в журнале, рецензируемом Scopus. Получен патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации. В работе имеются: введение, три главы (обзор использованных литературных источников, материалы и методы

исследования, результаты собственных исследований) в заключении приведены выводы, даны практические рекомендации, указаны приложения, перечень литературы, в котором 138 источников (69 – российских, 69 – иностранных). Диссертация занимает 122 страница печатного текста, дополнена 24 рисунками, а также 19 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология заболеваний слизистой оболочки полости рта и место вирусных глосситов в них

Распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) по результатам национальных исследований колеблется в течение трех десятилетий от 8 до 11% среди взрослого населения [Э. М. Кузьмина, 1999, 2009, 2019]. Тогда как по данным зарубежных исследований [Rosario Rioboо Crespo et al., 2005] находится в пределах от 4,1% до 52,6%. По результатам годовых стоматологических отчетов ЛПУ Самарской области, доля их составляет 2% от числа первично обратившихся.

Ухудшение общесоматического статуса населения, появление новых системных заболеваний, воздействие профессиональных факторов, наличие вредных привычек всё чаще проявляются на СОПР разнообразными заболеваниями. По данным исследований, доля вирусных глосситов среди поражений СОПР у пациентов с герпетической, ОРВИ и острой кишечной инфекцией составляет 35,98% [Сорокина А. А. и др., 2020]. Имеются многочисленные работы, описывающие проявления системных вирусных заболеваний на СОПР и слизистой оболочке языка: при СПИДе [Луцкая И. К., 2013; Barton J.C. et al., 2017; Демьяненко С. А., 2018], гепатитах [Борисов Б. П. и др., 2013; Agmon-Levin N., 2014; Зайцев И. А., 2016], скарлатине, кори, дифтерии [Кариков К. Г., 2006; Романенко М. Е. и др., 2018], вирусных тонзиллитах [Kourieh A, et al., 2019; Тер-Багдасарян Л. В. и др., 2020] и других заболеваниях [Кудрявцева А.В., 2011; Какадей А. В., и др., 2016]. Однако все эти изменения в структурах полости рта рассматриваются с позиции отдельных симптомов и признаков системных заболеваний, но не как отдельная нозология.

В последние годы наблюдается рост числа больных, страдающих хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями [Кусельман А. И. и др., 2017; Марданлы С. Г., 2019]. Среди взрослого населения до 90% жителей городов в разные периоды жизни инфицируются хотя бы одним, а зачастую несколькими типами вирусов герпеса, при этом у 50 % из них отмечаются

рецидивы заболевания [Петри А., 2015; Ahmed El-Sharkawy et al., 2018; Марданлы С. Г., 2019].

Понятие «герпес» появилось 2400 лет назад благодаря Гиппократу, и от древнегреческого «herpo» означает ползти. В 1912 году Грютер В. и Левенштейн А. впервые доказали вирусную природу герпеса [Викулов Г.Х., 2014]. Однако получить информацию о структуре вируса и особенностям его патогенеза удалось лишь в 40-х-50-х годах прошлого столетия, вместе с появлением и развитием электронной микроскопии. Семейство герпесвирусов (Herpesviridae) представлено двухцепочечными ДНК-содержащими вирусами человека и животных. Впоследствии за период с 1912 по 1994 годы, используя различные методы лабораторных исследований, ученым удалось обнаружить восемь разновидностей вируса герпеса, вызывающих у человека различные заболевания [Исаков А. В., 2013; Кусельман А. И., 2017; Кускова Т. К., 2019].

С каждым годом возрастает значимость герпетических инфекций в структуре других инфекционных заболеваний, что объясняется широким распространением типов вируса герпеса, эпидемиологической ролью и сложностью их диагностики, а также увеличением лиц с вторичным иммунодефицитом, при котором герпетические инфекции являются оппортунистическими [Пермякова А. В. и др., 2020; Gantt S., et al., 2016; Pembrey L. et al., 2017]. Отдельное внимание в литературе уделяется вопросам орофарингеальных проявлений инфекционного мононуклеоза [Wass M. et al., 2018; Okuno Y. et al., 2019; Tanner J. E. et al., 2020], который в 97% случаев вызывается вирусом герпеса IV типа (вирус Эпштейна-Барр, ВЭБ) [Womack J. et al., 2015; Yager J. E. et al., 2017].

В настоящее время особенно возрастает частота встречаемости ВЭБ, который относится к семейству γ -герпесвирусов [Тимченко В. Н., 2017; Ashvin Kuri, 2020]. Будучи первым вирусом, который, как было установлено, вызывает рак у людей, ВЭБ идентифицирован в 1964 году английским вирусологом профессором Майклом Энтони Эпштейном, его аспиранткой Ивонной М. Барр и специалистом по электронной микроскопии Берто Джеффри Ачонгом в клеточных линиях лимфомы Беркитта [Morris A. Edmunds, 2002].

Анализ литературы показал, что в настоящее время ВЭБ-инфекция относится к группе антропонозных, неуправляемых инфекций, при которой до сих пор нет специфической профилактики (вакцинации), что соответственно отражается на уровне заболеваемости [Cohen J. I., 2015; Gantt S. et al., 2016; Марданлы С. Г. и др., 2019; Зубко Е. А. и др., 2019; Anders Fugl, 2019]. Как показали эпидемиологические исследования, инфицированность ВЭБ детей до 5 лет в России составляет 50%, взрослых — 100% [Кусельман А. И. и др., 2017]. При этом возраст, в котором приобретается первичная инфекция ВЭБ, может увеличиваться в развитых странах [Morris A. Edmunds, 2002; Takeuchi H. et al., 2006; Balfour A. et al., 2013; Будажанаева Т. В. и др., 2020]. Доказано, что заражение чаще всего происходит в раннем детском и юношеском возрасте, и по разным источникам [Самсыгина Г. А. и др., 2016; Пермякова А. В. и др., 2017; Михнева С. А. и др., 2019] от 70 до 100% населения к 40 годам уже перенесли данную инфекцию и имеют антитела к ВЭБ. Трудности диагностики ИМ в детском возрасте, связанные с частыми случаями латентных и стертых форм течения заболевания, приводят к хронизации ВЭБ-инфекции без факта первичной диагностики. В настоящее время ВЭБ-инфекция считается пожизненной и широко распространенной во всех популяциях человека, более того этот вирус признан частью нашей "нормальной" вирусной флоры [Миронкова Е. А. и др., 2017; Нестерова И. В. и др., 2018; Sonia Jangra et al., 2019].

Таким образом, несмотря на ежегодное увеличение пациентов с заболеваниями СОПР и слизистой оболочки языка, аспектам их вирусной этиологии не уделяется должного внимания. Пожизненная персистенция ВЭБ в клетках полости рта, делает проблему диагностики ВЭБ обусловленных глосситов чрезвычайно актуальной в сфере рассмотрения их как отдельной нозологии, а не отдельного признака ИМ.

1.2 Современные методы диагностики вирус Эпштейна-Барр инфекции

Наиболее информативными способами современной лабораторной диагностики всех форм активности ВЭБ-инфекции являются серологическое определение специфических антител против вирусного капсидного (VCA), ядерного (EBNA) и раннего (EA) антигенов, а также вирусной ДНК методом ПЦР в биопробах обследуемых лиц (сыворотке крови, слюне, мазках со слизистой ротоглотки и урогенитального тракта, лейкоцитах периферической крови) [Триско А. А. и др., 2015; Баранова И. П. и др., 2016; Ven Z. Katz, 2019]. При этом по мнению ряда авторов, предпочтение отдается лишь тем методам диагностики, которые обладают не только высокой информативностью, чувствительностью и специфичностью, но и безопасностью, экономичностью и малоинвазивностью использования [Okuno Y. et al., 2019].

В настоящее время золотым стандартом высокоточных исследований является метод ПЦР диагностики для выявления возбудителя непосредственно в гене, который содержится в исследуемых материалах. Доказана специфичность метода в пределах 99,8 — 100% [Erdei A. et al., 2009; De Paor M. et al., 2016; Клещева Е. А., 2019]. Считается, что для диагностики острой и реактивации хронической ВЭБ-инфекции наиболее информативными для анализа являются пробы слюны [Corstjens PLAM et al., 2012; Das B., et al., 2016; Widman D.G et al. 2018], что обусловлено первичным попаданием и пожизненной персистенцией вируса в лимфоэпителиальных структурах полости рта. Ряд работ указывает на тот факт, что после перенесенной первичной инфекции ВЭБ может выделяться со слюной до 18 месяцев [Young L. S., 2016; Walsh N. C. et al., 2017; Bithi Chatterjee et al., 2019]. Для дифференцирования острой/хронической/реактивации хронической инфекции рекомендуют осуществлять количественный анализ ПЦР [Allen C. et al., 2018]. Однако не уделяется должного внимания вопросам взаимосвязи, повышенной ВЭБ-нагрузки в слюне с развитием и течением глоссита, обусловленного ВЭБ.

По мнению Holman J. (2012), лучшим тестом для диагностики и мониторинга EBV-инфекций у иммунокомпromетированного хозяина является вирусная нагрузка крови (или количественный анализ EBV DNAemia). Выявление ДНК ВЭБ

в плазме крови указывает на активную инфекцию. Учеными доказано, что вирусная нагрузка в крови часто ассоциирована с увеличенным риском развития тяжелых осложнений, при этом тактика врача будет зависеть от результатов серологического исследования степени активности ВЭБ [Шестакова И.В., 2013; Abbas A. K, 2015; Тимченко В. Н., 2017]. Имеются данные, что достижение очень высокого вирусного титра в крови в любой момент жизни предрасполагает людей к последующим видам рака, связанным с EBV [Триско А. А., 2015; Якушина С. А., 2018]. Однако отсутствуют работы, указывающие на роль титра ВЭБ в крови при оральных формах активности вируса.

Доказано, что нагрузка более чем $10^{2.5}$ копий генома ВЭБ/мкг ДНК при использовании метода ПЦР в крови в режиме реального времени клинически значима [Нем С. Ја, 2016], что является стандартом сравнения с значительно превышающими показателями вирусной нагрузки при ВЭБ глоссите. Также доказано, что в крови клинически здоровых лиц приблизительно постоянное число инфицированных В-лимфоцитов с латентно протекающей ВЭБ-инфекцией 1-50 зараженных клеток на 1 000 000 В-лимфоцитов, вирусная нагрузка – менее 100 копий ДНК на 10^5 клеток [Слепова О. С., 2015; Jessica E. Yager et al., 2017].

Способ ПЦР диагностики ВЭБ экономически выгоден, высокоточен и обеспечивает получение результатов в короткие сроки. Однако, в инфекционной практике диагностики и лечения ВЭБ-инфекции предпочтение отдается результатам серологических исследований сыворотки крови [Клинические рекомендации «Инфекционный мононуклеоз у взрослых» 2014; Münz С., 2015; Agelidis A. M. et al., 2017; Kim H. et al., 2019]. При этом не учитывается возросшая стоматологическая составляющая ВЭБ-инфекции и количественные результаты ПЦР диагностики вируса в слюне, как один из первых и ключевых дифференциальных признаков ВЭБ-инфекции в организме.

Выявление антител к определенным антигенам ВЭБ лежит в основе серологического (иммуноферментного) анализа сыворотки крови, как реакция «антиген-антитело», которая позволяет выявить вещества белковой природы (в том числе ферменты, вирусы, фрагменты бактерий и другие компоненты

биологических жидкостей) [Дроздова Н. Ф., 2018; Савицкая В. В., 2018]. Специфичность метода достигает 96-98% [Покровский В. И., 2013; Смирнова С. С., 2019]. Доказано, что к настоящему времени выделены группы антигенов ВЭБ, выявление антител к которым позволяет не только определять наличие инфекции, но и дифференцировать стадии заболевания, прогнозировать его развитие и контролировать эффективность проводимых лечебных мероприятий [Наговицына Е. Б., 2016; Okamoto A. et al., 2017; Смирнова С.С., 2019]. Наибольшую значимость для серодиагностики ВЭБ-инфекции имеет определение антител к вирусным капсидным антигенам (VCA), ранним антигенам (EA), нуклеарному (или ядерному) антигену (EBNA-1) [Hadinoto V. et al., 2008; Odame J. et al., 2014].

Как известно, острая фаза ИМ характеризуется продукцией у IgM, специфичных к комплексу ранних антигенов. Анти-VCA IgM начинают продуцироваться в первые недели заболевания, их концентрация достигает максимума на 1–2-й неделе. В острую фазу ВЭБ-инфекции они определяются у 87–100% больных, а его отсутствие говорит, как об отсутствии вируса в организме, так и о переходе острой инфекции в хроническую [Longnecker R. M., 2013; Kostadinova T. et al., 2018]. Этот серологический маркер обнаруживается в крови в течение 1–3 мес. от появления первых симптомов заболевания и далее не выявляется, поэтому его диагностику рекомендуют для дифференцирования острой фазы ВЭБ-инфекции [Wang F. Z., 2009; Ville S. et al., 2018]. Наличие анти-VCA IgM в высоких титрах более 3 мес. свидетельствует о затяжном течении заболевания или иммунодефицитном состоянии больного [Trottier H. et al., 2015; Eichelberg M. R et al., 2019].

Анти-VCA IgG появляются в крови пациентов немного позднее, чем анти-VCA IgM, максимум их продукции отмечается на 3–4-й неделе. Затем концентрация данного серологического маркера постепенно снижается, однако, как правило, он выявляется в крови инфицированных лиц в течение всей последующей жизни [Wu T., 2014; Мелехина Е. В., 2020]. Именно Ig G, в зависимости от соответствующих антигенов, интерпретируют разные стадии

хронической ВЭБ-инфекции [Gao L. W., 2011; Нем С. Яна, 2020]. Анти-ЕА IgG можно обнаружить в крови пациентов в первые недели после заболевания, а максимальные значения их концентрации - на 2–4-й неделе. При реактивации ВЭБ-инфекции возможно нарастание концентрации иммуноглобулинов, специфичных к VCA и EA [Sharma M., 2014; Голева О. В., 2015]. Анти-EBNA-1 IgG в крови инфицированных через 1–6 мес. после начала заболевания и сохраняются на достаточно высоком уровне пожизненно. У больных с иммунодефицитными состояниями этот серологический маркер может не определяться [Murata T., 2014]. Относительно лабораторной диагностики участия ВЭБ в течении заболеваний языка, крайне важным становится серологическое исследование на Ig как класса М, так и G с целью дифференцирования характера течения заболевания.

Однако ИФА не позволяет определить возбудителя и его специфичность, он лишь указывает на наличие антител в крови у больного, косвенно свидетельствующих о присутствии чужеродного микроорганизма в теле человека. К недостаткам данного метода стоит отнести и его дороговизну.

Относительно темы работы в литературе отсутствует описание результатов ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне, крови и результатов серологической диагностики при ВЭБ обусловленном глоссите.

1.3 Стоматологические аспекты инфекции, обусловленной вирусом Эпштейна-Барр

В многочисленных работах [Гаранжа Т. А. и др., 2015; Зайцев И. А. и др., 2016; Agelidis A. M., 2017; Якушина С. А, 2018; Bu W. et al., 2020] доказан тот факт, что слизистая оболочка рото- и носоглотки является входными воротами и пожизненным резервуаром ВЭБ, а основным способом передачи вируса является контаминированная слюна (отсюда название «болезнь поцелуев»). Про «болезнь поцелуев» известно много лет, ещё 2000 лет назад римский император Тиберий запрещал сенаторам публичные поцелуи в сенате [Svedmyr E. et al., 1984]. Относительно особенностей передачи ВЭБ-инфекции, ученые выделяют воздушно-капельный, контактно-бытовой, трансфузионный, фекально-оральный и половой способы передачи вируса [Гончарова Е. В. и др., 2015; Тимченко В. Н. и

др., 2017; Любошенко Т. М. и др., 2018]. Описание местных воспалительных процессов в слизистой оболочке языка и полости рта, индуцируемых ВЭБ доброкачественного течения до настоящего времени в литературе отсутствует.

Доказано, что выделение вируса в слюну происходит периодически (в зависимости от иммунного статуса организма), и возможно без клинических проявлений ВЭБ-инфекции [Мальцев Д. В. и др., 2019]. С момента появления высокочувствительных методов диагностики, процент вирусоносителей возрос от 20 до 100, причем у четверти из них ВЭБ постоянно выделяется со слюной [Боковой А.Г. и др., 2016; Бир Т. В. и др., 2020].

Однако несмотря на повсеместное распространение, было доказано, что в организме ослабленных людей ВЭБ-инфекция может приводить к лимфопролиферативным изменениям [Пронькина Н. С. и др., 2013; Якушина С. А. и др., 2018; Нестерова И. В. и др., 2018; Goscé L. et al., 2019]. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), герпес-ассоциированные заболевания, как причина смерти от вирусных инфекций, занимают 2 место, уступая острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ) [Зурочка А. В. и др., 2017]. Данный факт указывает на неоспоримую актуальность проблемы ранней диагностики ВЭБ-инфекции в организме человека.

По заключению экспертов Международного Агентства по Изучению Рака (МАИР) ВЭБ является одним из семи вирусов, обладающих прямым канцерогенным действием на человека [Nem Chandra Jha, 2016]. Доказано, что около 1,5% всех злокачественных опухолей на планете связаны с ВЭБ [Johnson K. H. et al., 2016; Зурочка А. В. и др., 2017; Keisuke Kawamoto, 2018]. Концепция мультипричинности, т. е. многих детерминант, действующих вместе, чтобы вызвать заболевание, помогает объяснить роль, которую кофакторы (такие как иммуносупрессия и коинфекция множественными вирусами) играют в вирусной этиологии, а также тот факт, что только у небольшой части инфицированных вирусом людей будет развиваться рак [Pender M. P. et al., 2012; Myung-Soo Kang, 2015; Maria K. Smatti, et al., 2018]. Описан [Pastore L. et al., 2008;

Пронькина Н. С., 2013; Servat E. et al., 2015] «полный причинно-следственный механизм» - когда не один фактор, а минимальный набор факторов, присутствующих в организме человека, вызовет заболевание. В то же время, большинство причин не являются ни необходимыми, ни достаточными, в отсутствие других факторов, чтобы вызвать заболевание. Вышесказанное объясняет концепцию мультипричинности относительно редкого процента озлокачествления ВЭБ индуцированных состояний, однако не объясняет причинно-следственную связь развития стоматологических проявлений ВЭБ инфекции.

Согласно тенденциям мировой практики, в настоящее время принято отличать латентную и литическую программу инфицирования ВЭБ. Доказано, что литическая инфекция является программой по умолчанию для инфекции ВЭБ в нормальном эпителии, в отличие от латентной инфекции, которая является преобладающим способом заражения ЭБВ при раке эпителия [Перадзе Х. Д., 2010; Орадова О. Ш., 2014; Shigeyoshi Fujiwara, 2020]. Доказано, что литическая репликация ЭБВ не только непосредственно связана с ИМ, но и с хронической активной инфекцией ЭБВ (CAEBV) [Пизова Н. В., 2015; С. Г. Тео, 2018; Бир Т. В., 2020], и оральной волосистой лейкоплакией, активируя процессы гиперплазии соответствующих клеток-мишеней [Crawford D. H., 2001; Draborg A. H., 2013]. Однако в литературе отсутствует описание характера течения глоссита, обусловленного ВЭБ, относительно литической/латентной репликации вируса, что в силу его доброкачественности позволяет судить о литической инфекции.

Доказано, что одним из наиболее распространенных и изученных заболеваний, вызываемых исследуемым вирусом, является инфекционный мононуклеоз (ИМ, болезнь Филатова, ангина моноцитарная, лимфобластоз доброкачественный) - острое вирусное заболевание, которое характеризуется лихорадкой, поражением ротоглотки, лимфатических узлов, печени, селезенки и своеобразными изменениями состава крови, вызванное ВЭБ [Hadinoto V., 2008; Нем С. Jha, 2016; Ока S., 2017; Бир Т. В., 2020]. При этом около 50% населения переносит ИМ в детском и подростковом возрасте, однако может развиваться и во взрослом состоянии [Исаков А. В., 2013; Гаранжа Т. А., 2015; Зубко Е. А., 2019].

Острая фаза заболевания характеризуется первичным попаданием вируса в организм и сопровождается повышенными вирусными нагрузками в первую очередь в полости рта, и крови [Agelidis A. M., 2017; Ashvin Kuri, 2020]. В пользу стоматологического характера проявления и распространения ИМ, имеются исследования, выражающие зависимость его инкубационного периода от даты контакта в виде поцелуя: клинические записи Хогленда предполагали инкубационный период в 32-49 дней, основанный на датах эпизодов поцелуев до начала ИМ [Hoagland M. B., 1955]. Сведмир с соавторами сообщили о хорошо задокументированном случае (1984), в котором событие поцелуя произошло за 38 дней до появления симптомов [Svedmyr E. et al., 1984; Auwaerter P., 1999].

Доказано также, что во время первичной инфекции ВЭБ вирусная репликация впервые обнаруживается в полости рта [Balfour F. M. et al., 2013]. Таким образом, подтверждается тот факт, что СОПР и носоглотки является входными воротами для вируса. Более того, доказано, что вирус может продолжать выделяться в слюну в среднем в течение шести месяцев после перенесенной острой инфекции [Balfour F. M., 2013; Мальцев Д. В., 2019].

Однако в литературе недостаточно исследований активности ВЭБ в слюне и слизистой оболочке языка в хронический и латентный периоды после перенесенного ИМ. Приведенные данные подтверждают необходимость прицельного изучения характера течения ВЭБ глоссита относительно факта перенесенного ИМ. Кроме того, недостаточно информации о ВЭБ в полости рта среди взрослого населения, не имеющего в анамнезе первичного контакта с вирусом в виде ИМ.

Доказано, что после первичного контакта с ВЭБ формируется специфический противовирусный иммунитет, который может выражаться:

- выздоровлением (латентной инфекцией, т.е. пожизненной персистенцией вируса без клинических проявлений);

- хронической активной формой с различными вариантами клинических проявлений ВЭБ-инфекции (в 15-25% случаев) [Гончарова Е. В., 2015; Баранова И. П., 2016; Зубко Е. А., 2019; Бир Т. В., 2020].

Большинство авторов [Blackwell Munksgaard, 2002; Ball R. J., 2015; Касымова Е. Б., 2016; Pembrey L., 2017; Anders Fugl, 2019] склонно считать, что повышенные показатели ВЭБ нагрузки в слюне являются признаками хронической активной формы ВЭБ-инфекции. Попытки ученых изучить патогенез активности ВЭБ в клетках СОПР привели к подтверждению постулата о том, что генетические изменения в преинвазивном эпителии носоглотки поддерживают скрытую инфекцию EBV, которая в какой-то момент в течение инкубационного периода переходит из полости рта в кровь [Wass M. et al., 2018; Марданлы С. Г. 2019; Tanner J. E. et al., 2020]. Однако о кинетике или средствах этого перехода известно мало.

В настоящее время доказана этиологическая роль ВЭБ в развитии оральной волосатой лейкоплакии [Кудин А. П., 2006; Загородняя Е. Б., 2011; Викулов Г. Х., 2014; Мазур И. П., 2017] - доброкачественного, бессимптомного, гиперкератотического поражения СОПР с низкой заболеваемостью, поражающее в первую очередь латеральную границу языка. По данным Chambers и соавторов (2015) заболевание представляет собой безболезненное белое пятно, поверхность которого имеет неправильную форму с выступающими складками и локализуется чаще на латеральной, дорсолатеральной поверхности языка, как односторонне, так и двусторонне. В основе заболевания авторы отмечают гиперплазию нитевидных сосочков языка при бессимптомном развитии [Vieira Rda R., 2016]. Впервые волосатая лейкоплакия была обнаружена и описана в 1984 году в Америке у больного, заражённого СПИДом [Walling D. M., 2004; Давидович Д. М., 2007]. Так, Felix с соавторами в 1993 году доказали роль ВЭБ в развитии заболевания, обнаружив его присутствие в эпителиальных клетках поверхностных слоев языкового эпителия [Cláudia V. Brasileiro, 2014; Anders Fugl, 2019]. Доказано, что вирус персистирует и реплицируется в зрелых В-лимфоцитах и ротовых кератиноцитах [Razia Abdool Gafaar Khammissa, 2019; Aida Kusiak, 2020]. Исследования показывают, что от четверти до половины случаев волосатая лейкоплакия обнаруживалась у ВИЧ-инфицированных [Давидович Д. М., 2007; Górska R., 2014; Wang T., 2019]. Кроме ВИЧ-инфекции и иммунодефицитов другой

этиологии к факторам риска ученые относят ежедневное выкуривание большого количества сигарет, беспорядочные гомосексуальные связи. Однако доказано, что в числе пациентов встречаются люди с язвенным колитом и другими заболеваниями ЖКТ, синдромом Бехчета [Mortazavi H., 2017; Li D., 2017; Деленкин А. И., 2020]. Немаловажна и наследственная предрасположенность. Способствует патологии также сахарный диабет, механические травмы (во рту протезы, пломбы и др.) [Деленкин А. И., 2020; Тиунова Н. В., 2020; Aida Kusiak et al., 2020]. Предполагается, что оральная волосатая лейкоплакия вызвана продуктивной репликацией ВЭБ в эпителии СОПР, в частности боковых границ языка по типу гиперплазии.

Однако при оральной волосатой лейкоплакии отсутствует описание гиперплазии сочетания нитевидных, грибовидных, желобоватых, листовидных сосочков языка и лимфоидной ткани у корня языка как одно- так и двустороннее. Отмечается малое количество жалоб.

Гиперплазия сосочков языка рассматривается в литературе преимущественно с позиции гиперплазии отдельных сосочков языка: нитевидных сосочков, встречающаяся при авитаминозах [Гажва С. И., 2015; Старикова И. В., 2018; Мордасов Н. А. и др., 2019]. заболеваниях ЖКТ [Кариков К. Г., 2011; Трухан Д. И., 2012; Mobdell M., 2014]. Гиперплазия желобоватых сосочков описана при таких заболеваниях, как хронический гиперпластический кандидоз полости рта [Гилева О. С., 2012; Царев В. Н., 2017; Лавровская Я. А., 2018], аллергия [Гажва С. И., 2012; Чупрынова М. Ю., 2013; Горбачева И. А., 2014; Тер-Багдасарян Л. В., 2020]. Гиперплазия грибовидных сосочков описана при скарлатине (белый «клубничный» язык), синдроме токсического шока [Кариков К. Г., 2006, 2012; Takai S., 2015; Михальченко А. В., 2016].

Попытки поиска патогенетического обоснования активности ВЭБ при соответствующем глоссите, привели к следующему подтверждению их взаимообусловленности: учеными доказано, что из клеток первичного поражения, вирус по лимфатической системе попадает в регионарные лимфатические узлы, в которых происходит поликлональная активация и последующая пролиферация

преимущественно В-лимфоцитов, клинически проявляющаяся в виде гиперплазии [Пермякова А. В., 2015; Swerdlow S. H., 2016; Горячева Т. П., 2017; Sauvageau G., 2020]. Однако в литературе приводится описание патогенеза литической репликации EBV лишь при волосистой лейкоплакии, которая является типом эпителиальной гиперплазии, и может присутствовать на боковых поверхностях языка у пациентов с ослабленным иммунитетом [Cláudia B. Brasileiro et al., 2014; Saburi M., 2016; Sauvageau G. et al., 2020]. Таким образом, проблема диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, является крайне актуальной и требует дополнительных исследований в данном направлении.

Ученые подтверждают, что не исключается наличие других форм хронической ЭБВ-инфекции, которые пока не удалось ни классифицировать, ни выделить в отдельные болезни [Gao L. W. et al., 2011; Sarwari N. M., 2016; Shigeyoshi Fujiwara, 2020].

Доказан факт того, что персистенция в полости рта обуславливает участие вируса в соответствующих воспалительных процессах. Так, имеется ряд работ о том, что пораженная ткань пародонта при пародонтите часто содержит ВЭБ [Slots E., 2004; Carpuyns T. et al., 2005; Allen C., 2018]. Однако данные исследования имеют описательный характер и не рассмотрены с позиции активности ВЭБ в клетках слизистой оболочки языка.

Следует также отметить, что неудовлетворительная гигиена полости рта имеет важную роль в течении заболеваний СОПР. Установлено, что микробная активность может индуцировать репликацию вируса, как было показано в случае EBV и малярии [Chene H. et al., 2007], EBV при синдроме Шегрена [Nawandar D. M. et al., 2017]. В исследовании гингивита и периодонтита вирус ассоциировался с увеличением числа *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* и *T. denticola* [Contreras J. et al., 1999]. Так, работы на мышах показали, что заражение герпесвирусами может вызвать долгосрочные изменения в "готовности" иммунных клеток хозяина, тем самым активируя их для последующих бактериальных инфекций [Barton J. et al., 2007; Шабашова Н. В., 2015].

На фоне стоматологических проявлений ВЭБ-инфекции в литературе отсутствует описание особенностей течения и лечения дисбиоза СОПР. На фоне выраженного ВЭБ индуцированного сдвига в местном (преимущественно клеточном) иммунитете [Кускова Т. К., 2004; Абрамова Е. С., 2011; Кусельман А. И., 2017; Ahmed El-Sharkawy, 2018], взаимообусловленно развитие дисбиоза СОПР, который по мнению ряда авторов [Зеленова Е. Г., 2004; Иванова Л. А., 2008] усугубляет течение основного заболевания. Однако общепринятый отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (от 9 июня 2003 № 231) включает в обязательном порядке антибиотики, что в случае с ВЭБ приводит к усугублению угнетения местного иммунитета и генерализации инфекции.

1.4 Принципы лечения вирусных заболеваний языка

Вопросы терапии вирусных заболеваний языка затрагивают главным образом общепринятые рекомендации и клинические схемы, протоколы лечения отсутствуют.

Вопросы терапии ВЭБ-инфекции преимущественно рассматриваются относительно лечения ИМ [Balfour F. M. et al., 2013; С. Г. Тео, 2018; Любошенко Т. М. и др., 2018; Зубко Е. А., 2019]. Согласно Клиническим рекомендациям по инфекционному мононуклеозу у взрослых (от 30 октября 2014 года), препаратами выбора являются:

- Интерфероны (Интерферон альфа);
- Другие иммуностимуляторы (Меглюмина акридонацетат, Тилорон, Антитела к гаммаинтерферону человека аффинно очищенные);
- Иммуноглобулины, нормальные человеческие (Иммуноглобулин человека нормальный);
- Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы (Ацикловир).

Остальные группы рекомендуемых препаратов (нестероидные противовоспалительные, кортикостероиды, антибиотики, антимикотики) призваны купировать клинические признаки сопутствующего воспаления невирусной

природы и предотвратить развитие осложнений. Базисная терапия ИМ включает охранительный режим, симптоматическую терапию: адекватную регидратацию (обильное питье), полоскание горла антисептиками [Исаков В. А., 2004; Киргизов К. И., 2015; Кусельман А. И. и др., 2017]. Вопросы терапии оральных проявлений ВЭБ не освещены.

Известно, что препараты α -интерферонов тормозят репликацию вирусов за счет разрушения вирусной матричной РНК, модулируют иммунный ответ, стимулируют выработку цитокинов, повышают функциональную активность макрофагов и нейтрофилов [Janka G. E., 2013; Савенкова М. С., 2015; Соколова Н. А., 2016; Roliński J., 2018]. Wu Y. с соавторами (1996) показали, что рекомбинантный α -интерферон укорачивает длительность эпизода ИМ по сравнению с контрольной группой. Группа интерферонов и других иммуностимуляторов широко распространена в мировой практике лечения острой и хронической ВЭБ-инфекции, однако изолированное назначение данных препаратов без противовирусного компонента терапии распространения не получило.

Как уже было отмечено, существует несколько противовирусных агентов, но два из них наиболее изучены в отношении терапии инфекционного мононуклеоза - Ацикловир и Валацикловир [Катагадзе З. Г., 1999; Prichard M. N., 2009; Шестакова И. В., 2013; Климова Р. Р., 2014; Самсыгина Г. А., 2016; Якушина С. А., 2019]. Ацикловир - это аналог нуклеозида, который избирательно ингибирует репликацию определенных вирусов. Доказано, что он активен против вируса простого герпеса типов 1 и 2 (HSV-1, HSV-2), вируса varicella zoster (VZV) и EBV [Абрамова Е. С., 2001; Львов Д. К., 2008; Шестакова И. В., 2013]. Валацикловир действует как пролекарство ацикловира. Другими противовирусными средствами, которые были показаны как обладающие активностью *in vitro* против вирусов герпеса, являются Пенцикловир, Фамцикловир, ганцикловир, вальганцикловир, цидофовир и фоскарнет [Kimberlin C. et al., 2007]. Все эти агенты действуют, предотвращая вирусную репликацию путем ингибирования синтеза вирусной ДНК, однако большинство из них имеет множество побочных действий и

используются преимущественно в условиях стационара [Абрамова Е. С., 2001; Львов Д. К., 2008; Якушина С. А., 2019].

На ряду с приведенными исследованиями, есть данные о том, что окончательная роль противовирусной терапии в лечении острых и хронических ВЭБ-ассоциированных заболеваний неясна [Абрамова Е. С., 2001; Львов Д. К., 2008; Якушина С. А., 2019]. Ацикловир уменьшает репликацию EBV путем блокирования вирусной полимеразы ДНК, так же, как и пролекарство valacyclovir снижают количество выделяемого EBV у пациентов с ИМ [Coleman C.V. et al., 2015; Зубко Е. А., 2019; Клещева Е. А., 2019]. Однако только единичные исследование показали, что Валацикловир (1 г каждые 8 часов в течение 14 дней) ускоряет разрешение клинических симптомов, связанных с ИМ [Cohen J. I., 2011; Касимова Е. Б., 2016].

Следует помнить, что эффективное действие ациклических нуклеозидных аналогов возможно только в остром периоде заболевания или при реактивации инфекции, когда происходит активная репликации вирусных частиц [Dokmeci E. et al., 2011; De Paor M. et al., 2016]. Именно в этих случаях происходит синтез вирусных ферментов, активирующих лекарственные, которые в свою очередь подавляют синтез вирусной ДНК. При латентном течении инфекции этого не происходит и применение указанных препаратов неэффективно [Bu W. et al., 2016; Якушина С. А., 2019; Михнева С. А., 2019]. Также отсутствует описание эффективности аналогов нуклеозидов в лечении глоссита, обусловленного ВЭБ.

Помимо группы нуклеозидов и нуклеотидов, всё чаще в практике назначают препараты, относящиеся к группе индукторов интерферона (ИФН) [Pierre Tattevin, 2006; Котлова В. Б. и др., 2015; Лавренова Г. В. и др., 2016]. Обладая выраженными противовирусными и иммуномодулирующими свойствами, они действуют на разные этапы развития и репродукции вирусов, а также звенья врожденного и адаптивного иммунитета [Ершов Ф. И., 2015; Любошенко Т.М., 2018; Мальцев Д. В., 2019]. К этой группе препаратов относится циклоферон, при применении которого уже через 2 часа увеличивается

концентрация эндогенного интерферона в крови, а через 4-6 часов – в тканях легких [Ершов Ф. И., 2015; Михнева С. А., 2017]. В литературе присутствует акцент на повышение эффективности данного препарата в сочетании с обработкой слизистой оболочки нёбных миндалинах его местнодействующим препаратом - 5 % линиментом циклоферона [Коваленко А. Л., 2015], что имеет место быть в стоматологической практике, однако не указано применение данного препарата в виде аппликаций на язык и его эффективности относительно терапии вирусного глоссита.

В последние годы для лечения больных ЭБВ этиологии применяют инозин пранобекс (гроприносин, изоприназин). Препарат обладает иммуномодулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием [Булгакова В. А. и др., 2010; Крамарев С. А., 2014; Gelidis A. M. et al., 2017]. Многие авторы [Крамарев С. А., 2014; Михнева С. А., 2017; Graciela Andrei, 2019] указывают на недостаточное количество научных исследований, доказывающих или опровергающих клинико-лабораторную эффективность инозина пранобекса. Большая часть работ указывает на преимущественно его иммуностимулирующее действие [Лавренова Г.В., 2016; Кусельман А. И., 2017; Михнева С.А., 2017; Graciela Andrei, 2019]. Однако пострегистрационные исследования эффективности и безопасности средства проводятся с 1989 года и по сей день. Также отсутствует описание эффективности инозина пранобекса в лечении глоссита, обусловленного ВЭБ.

В литературе недостаточно информации об особенностях применения противовирусных гелей и линиментов в полости рта, особенно при ВЭБ-инфекции. Именно системные противовирусные препараты являются препаратами выбора врача-инфекциониста. В случае стоматологических проявлений ВЭБ-инфекции, протокол лечения отсутствует.

В 2005 году Gershburg E. и Pagano J. S. предложили три основных объяснения отсутствия анти-EBV препаратов. Во-первых, трудности в диагностике ВЭБ заболеваний могут быть, по крайней мере частично, обусловлены отсутствием успеха в разработке лекарственного средства для лечения инфекций,

ассоциированных с ВЭБ. Во-вторых, в то время как ЭБВ заражает большинство людей в возрасте 30 лет, только некоторые из них страдают от ИМ (обычно те, кто приобрел инфекцию до двадцати лет). В-третьих, симптомы ИМ неуловимы в дебюте, и болезнь имеет длительное время инкубации (4-6 недель), что приводит к поздней диагностике, в отличие от инфекций, вызванных α -герпесвирусами HSV (т. е. Herpes labialis) или VZV (т. е. ветряной оспой).

Известен относительно новый способ терапии ВЭБ-инфекции лекарственными травами [Poole C. L., 2018; Graciella Andrea et al., 2019]. Доказано, что ряд соединений, выделенных из лекарственных растений, ингибируют репликацию EBV-литиков. Среди них было показано, что *Andrographis paniculata*, обычно используемый для лечения целого ряда заболеваний, включая бактериальные инфекции, воспаления и высокое кровяное давление, ингибирует транскрипцию генов EBV IE и продукцию вирионов EBV [Pullum D. A., 2015; Keith K. A., 2018].

Зеленый чай характеризуют наличием большого количества полифенольных соединений, известных как флаванолы или катехины, и EGCG, по-видимому, является основным активным ингредиентом, ответственным за биологические эффекты зеленого чая, включая ингибирование литического цикла EBV [Ville S., et al., 2018].

Однако терапия ВЭБ-инфекции перечисленными лекарственными травами является относительно новым и окончательно неизученным направлением, следствием чего определяется её вспомогательная роль в общепринятой на сегодняшний день терапии ВЭБ-инфекции. Кроме того, отсутствуют данные об изучении активности лекарственной терапии относительно купирования клинических проявлений ВЭБ глоссита. Стоит отметить, что стандартом терапии ВЭБ инфекции в настоящее время являются клинические рекомендации по лечению ИМ у взрослых, однако в нем не указаны особенности течения и терапии глоссита, обусловленного ВЭБ, что дискредитирует данный метод.

Резюмируя всё вышесказанное, вопросы диагностики и лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, рассматриваются в научной литературе преимущественно с

позиции системных проявлений вируса. Относительно стоматологических проявлений ВЭБ, доказанный факт его этиологической роли в развитии оральной волосатой лейкоплакии не отвечает набору клинико-лабораторных признаков, характерных для исследуемого глоссита, и требует соответствующих исследований.

Анализ литературы позволил также выявить минимальный набор лабораторных исследований оральных форм активности ВЭБ. В частности, отсутствует описание вирусной нагрузки в слюне в динамике исследования, состояния слюнных желез и микробиологического статуса СОПР.

Относительно вопроса терапии оральных проявлений хронической ВЭБ-инфекции, стоит отметить отсутствие стоматологического подхода в общепринятом протоколе лечения хронической ВЭБ-инфекции, не изучены показатели вирусной нагрузки в слюне как качественно, так и количественно, дисбиотические нарушения в микрофлоре СОПР. Современные работы по усовершенствованию методов лечения ВЭБ-инфекции ведутся преимущественно в направлении его системных проявлений без учета стоматологической симптоматики.

Таким образом, проведенный анализ отечественной и зарубежной научной литературы подтверждает актуальность темы диссертационной работы и указывает на необходимость её дальнейшего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели было проведено сравнительное, рандомизированное, контролируемое, клинико-лабораторное исследование с элементами ретроспективного анализа, направленное на повышение эффективности диагностики и лечения глоссита, обусловленного вирусом ВЭБ, путем внедрения современных алгоритмов.

Данное исследование проводили на базе Центра оказания стоматологической помощи больным сахарным диабетом ГБУЗ СО ССП № 3 и кафедры стоматологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России на протяжении 4 лет с 2016 по 2019 годы.

2.1 Методы исследования достоверных клинико-лабораторных признаков глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр

Ввиду отсутствия описания в клинической практике признаков, на основании которых возможно достоверно установить диагноз глоссит, обусловленный ВЭБ, проведено детальное обследование наиболее распространенных в стоматологической практике заболеваний СОПР, имеющих сходные с исследуемым глосситом клинико-лабораторные признаки.

За период с 2016 по 2019 год было обследовано 152 пациента в возрасте от 20 до 72 лет, из них 89 женщин и 63 мужчины, обратившихся за лечебно-консультативной помощью в Центр оказания стоматологической помощи больным сахарным диабетом ГБУЗ СО ССП №3 и на кафедру стоматологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Таблица 1 — Распределение обследованных пациентов с заболеваниями языка по возрастному и гендерному признаку

Пол	Возраст (лет)							Всего	
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-75			
								абс	%
Мужчины	7	19	14	12	6	5	63	41,4	
Женщины	21	8	20	20	15	5	89	58,6	
Итого	28	27	34	32	21	10	152	100	
%	18,4	17,8	22,4	21,1	13,8	6,5	-	-	

Как видно из таблицы 1, в группе наблюдения доминировали женщины (58,6%), преимущественно в возрастных группах 40-49 лет (22,4% обследованных) и 50-59 лет (21,1% обследованных).

Критерии включения: пациенты с заболеваниями языка, имеющие сходную клиническую картину.

Критерии исключения: злостные курильщики; сахарный диабет (I и II типа); острые инфекционные заболевания; онкологические заболевания в анамнезе; пациенты с тяжелой общесоматической патологией и психическими заболеваниями; ВИЧ, гепатит в анамнезе; пародонтит тяжелой степени тяжести; сопутствующие заболевания СОПР, такие как лейкоплакия, красный плоский лишай, пузырчатка.

Клиническое обследование проводили по следующей схеме:

1. Опрос пациента, при котором выявляли:

- жалобы;
- анамнез заболевания (раннее проведенные лечебно-консультативные мероприятия и их результат);
- наличие вредных привычек;
- общесоматический статус (с уточнением факта применения препаратов с прямым ксерогенным эффектом: гипотензивные средства из группы блокаторов

кальциевых канальцев (амлодипин, дилтиазем и др.), β -адреноблокаторов (бисопролол, метапролол и др.), диуретиков (индопамид, лариста, дихлотиазид); ингибиторов АПФ (каптоприл, лизиноприл и др.); ингибиторов протонной помпы (омепразол и его производные) антацидных средств (альмагель, маалокс), антигистаминных препаратов, антидепрессантов и т.д.

2. Визуальный осмотр проводили при естественном и искусственном освещении, во время которого определяли конфигурацию лица, наличие или отсутствие патологически измененных областей кожных покровов.

3. Мануальное исследование, которое включало пальпацию регионарных лимфатических узлов, слюнных желез (размеры, консистенция (плотная, мягкая, бугристая), оценку их подвижности, болезненности. Пальпацию околоушных слюнных желез проводили с обеих сторон, сравнивая их по размеру и консистенции).

4. Осмотр полости рта проводили по схеме, предложенной ВОЗ в 1997 году, выявляли элементы поражения СОПР.

Осмотр начинали с красной каймы губ при открытом и закрытом рте, обращая внимание на цвет, блеск, консистенцию. При осмотре слизистой оболочки губ, переходной складки учитывали цвет, влажность. Глубину преддверия рта оценивали по характеру прикрепления уздечек, наличию тяжей. Далее осматривали слизистую оболочку щек (правой, затем левой) от угла рта до небной миндалины, замечая наличие или отсутствие пигментаций, изменений ее цвета степени увлажненности. Небо осматривали при широко открытом рте и откинутой назад голове. Широким шпателем осторожно прижимали корень языка и с помощью зубоорачебного зеркала осматривали твердое, мягкое небо, состояние корня языка.

Обращали внимание на десны, альвеолярный край и переходную складку. Сначала осматривали щечную и губную область десны, начиная с правого верхнего заднего участка, и затем перемещались по дуге влево, опускаясь на нижнюю челюсть слева сзади и перемещаясь вправо по дуге. Затем обследовали язычную и небную области дёсен: справа налево на верхней челюсти и слева направо вдоль нижней челюсти.

Далее осматривали язык, оценивая все его сосочки, размер, рельеф, складчатость. Отдельное внимание уделяли наличию/отсутствию налета на дорзальной поверхности языка, его окрашенности, консистенции. При осмотре дна полости рта обращали внимание на цвет и складки слизистой оболочки, патологические элементы, уздечку языка и состояние выводных протоков слюнных желез. Фиксировали очаги поражения СОПР с определением их плотности, наличием инфильтрата, степени болезненности и границ бимануально и билатерально.

Определяли местные травмирующие факторы: острые края зубов и ортопедических конструкций, контакт с металлическими пломбами и др.

Глотательный рефлекс проверяли путем прикосновения бумажкой к задней стенке зева.

После осмотра, при обнаружении элементов, представляющих онконастороженность, проводили пальпацию патологического очага.

5. Детально обследовали зубные ряды. Инструментальное исследование проводили с использованием стоматологического зонда и зеркала. С помощью перкуссии и зондирования зубов определяли стоматологический статус каждого пациента, включающий в себя оценку состояния твердых тканей зубов (посредством подсчета индекса КПУ_з, КПУ_{пов}), уровня гигиены каждого пациента, определение состояния тканей пародонта.

Индекс КПУ зубов и КПУ поверхностей регистрировали для определения интенсивности кариозного процесса в постоянных зубах, и рассчитывали по формуле $KPU = K + P + U$, где

К – количество постоянных зубов с кариесом и его осложнениями, а также кариес в ранее реставрированных зубах;

П – количество постоянных зубов с пломбами, не требующих реставрации;

У – количество удаленных постоянных зубов.

Оценку гигиены полости рта осуществляли с определением гигиенического индекса Грина-Вермиллиона (ИГР-У) без использования специальных красителей (Хамадеева А. М., и др., 2017). Критерии для оценки гигиенического состояния

полости рта обследованных пациентов по показателям зубного налета и зубного камня индекса ИГР-У: 0-0,6 балла – низкий, хорошая гигиена; 0,7-1,6 балла – средний, удовлетворительная; 1,7-2,5 балла – высокий, неудовлетворительная; 2,6 баллов и более – очень высокий, плохая.

Оценку кровоточивости десен определяли на основании индекса Muhlemann (SBI, в модификации Cowell, 1975), который отражает степень кровоточивости десневой борозды при зондировании или при давлении на зубной сосочек. Критерии для оценки: 0,1-1,0 - легкое воспаление; 1,1-2 - среднее воспаление; 2,1- 3 - тяжелая степень воспаления.

Оценку состояния тканей пародонта осуществляли с определением индекса Рассела (PI Russel, 1956). Критерии для оценки состояния тканей пародонта: 0,1-1,0 - начальная и легкая степень патологии пародонта; 1,5-4,0 - средне-тяжелая степень патологии пародонта; 4,0-8,0 - тяжелая степень патологии пародонта.

Для онкоскрининга использовали метод аутофлуоресцентной стоматоскопии с помощью аппарата АФС (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/106669). Осмотр проводили в последовательности красная кайма губ, слизистая оболочка губ, слизистая оболочка щеки и боковой поверхности языка с обеих сторон, слизистая оболочка языка, твердое и мягкое небо, дно полости рта.

Всем пациентам проводили:

- микробиологическое исследование мазка, взятого со СОПР (КОЕ/мл);
- ПЦР диагностику на ДНК ВЭБ в слюне и крови, количественно (копий/мл, Ig 10^5 копий/мл).

Микробиологическое исследование проводили в сертифицированной микробиологической лаборатории на базе «Клиник Самарского государственного медицинского университета». Забор материала со СОПР проводили утром натощак, предварительно почистив зубы зубной щеткой без зубной пасты. Материал собирали со слизистых оболочек полости рта и языка. В случае выявления дисбиоза, назначали контрольное исследование по окончании курса лечения.

Для идентификации всех выделенных культур микроорганизмов использовался метод масс-спектрометрии, основанный на время пролетной матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI-ToF), который основан на многократном воздействии лазерного импульса на микроорганизмы, которые были предварительно нанесены на специальную мишень. Идентификацию проводили на приборе Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Каждая точка мишени с нанесенными микроорганизмами покрывалась 1 мкл матрицы, в качестве которой была использована α -циано-4-гидроксикоричная кислота (HCCA), (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Для идентификации использовалась стандартная библиотека спектров (Bruker Daltonik GmbH, Германия).

Оценка результата идентификации с использованием MALDI-ToF масс-спектрометра проводилась автоматически с помощью программного обеспечения MALDI Biotyper RTC (Bruker Daltonik GmbH, Германия) по уровню коэффициента совпадения (Score) от 0 до 3, при этом идентификация при уровне 0,000-1,699 рассматривалась как низкодостоверная, идентификация до рода высокодостоверная при значениях – 1,700-1,999, идентификация высокодостоверная до вида при значениях – 2,000-2,999.

ПЦР диагностику на ДНК ВЭБ в слюне проводили на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области» утром, натощак. Перед забором осуществляли трехкратное полоскание полости рта физиологическим раствором. Забор слюны производился в одноразовые пробирки в количестве 3-5 мл непосредственно перед исследованием или перед немедленной отправкой в лабораторию. Вирусную нагрузку в слюне количественно (копий/мл) определяли на момент первичного обследования и через три, шесть месяцев после окончания курса лечения.

2.2 Методы изучения местных изменений при глоссите, обусловленном вирусом Эпштейна-Барр

В данную группу вошли 90 пациентов с подтвержденным диагнозом глоссит, обусловленный ВЭБ, из них 28 мужчин и 62 женщины (Таблица 2).

Таблица 2 — Распределение пациентов с глосситом, обусловленным вирусом Эпштейна-Барр, по возрастному и гендерному признаку

Пол	Возраст (лет)							Всего	
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-75	абс	%	
Методы									
Мужчины	7	5	6	4	4	2	28	31,1	
Женщины	15	5	15	13	11	3	62	68,9	
Итого	22	10	21	17	15	5	90	100	
%	24,4	11,1	23,3	19	16,7	5,5	-	-	

Как видно из таблицы 2, в группе наблюдения доминировали женщины (68,9% обследованных), преимущественно в возрастных группах 20-29 лет (24,4% обследованных) и 40-49 лет (23,3% обследованных).

При наличии жалоб на сухость в полости рта и/или пальпаторных признаков патологии слюнных желез, а также для диагностики степени генерализации и стадии ВЭБ-инфекции, проводили дополнительные лабораторные исследования:

- УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов;
- ПЦР диагностику на ДНК ВЭБ в крови (Ig копий на 10^5);
- Серологическое исследование на антитела класса М и G к антигенам ВЭБ;
- Общий анализ крови.

УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов были проведены врачом ультразвуковой диагностики в специализированных диагностических центрах однократно за весь период исследования с целью первичной диагностики патологических изменений.

ПЦР диагностику на ДНК ВЭБ в крови осуществляли на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области» утром натощак с забором крови из локтевой вены на момент первичного обследования и через 6 месяцев по

окончанию курса лечения, с целью выявления факта генерализации хронической ВЭБ-инфекции.

Серологическое исследование на антитела класса М и G к антигенам ВЭБ проводили с целью диагностики хронической ВЭБ-инфекции однократно за весь период исследования, по причине длительного/пожизненного сохранения антител в крови после периода реактивации хронической ВЭБ-инфекции.

Общий анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой исследовали на базе сертифицированной микробиологической лаборатории «Клиник Самарского государственного медицинского университета» утром натощак с забором крови из локтевой вены однократно на момент первичного обследования с целью диагностики предполагаемых изменений при вирусной нагрузке.

2.3 Стандартный и персонифицированный алгоритмы лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр

Полученные результаты были использованы для персонификации стандартного протокола лечения хронической ВЭБ-инфекции и заболеваний СОПР, который заключался в следующем:

- Щадящая диета с исключением острого, соленого, кислого и горького.
- Профессиональная гигиена полости рта, включающая в себя мотивационную работу с пациентами, индивидуальный подбор средств домашней гигиены полости рта, полоскание полости рта раствором антисептика широкого спектра действия, удаление зубных отложений щеточкой с чистящей пастой в комбинации с ультразвуковым, ручным способом, полирование поверхностей зубов и корней щеточкой с полирующей пастой, в комбинации с полирующими машинными, ручными инструментами, реминерализующая терапия по показаниям. С целью предупреждения микроповреждений СОПР в процессе процедуры аппарат Air flow не использовали. В случае обнаружения острых краев зубов проводили их шлифование. С целью устранения несостоятельных ортопедических конструкций пациентов направляли к соответствующим специалистам. Плановую санацию полости рта назначали через 7 дней с момента начала терапии.

- В качестве общепринятой противовирусной терапии согласно Клиническим рекомендациям по лечению инфекционного мононуклеоза у взрослых (от 30 октября 2014 года), совместно с врачами-инфекционистами назначали препараты из группы аналогов нуклеозидов, индукторов интерферона и группы других иммуномодуляторов (инозин пранобекс).
- При обнаружении клинико-лабораторных признаков вирусного подчелюстного сиагоденита, назначали системные препараты с противовоспалительным действием (за исключением антибактериальных препаратов), муколитические препараты, и средства из группы гомеопатических.
- В случае выявления дисбиоза СОПР в соответствии с Отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (от 9 июня 2003 года № 231) использовали местно антисептики широкого спектра действия в виде полосканий курсом не более 10 дней, назначали антибактериальные препараты согласно результатам антибиотикорезистентности, курсом 5-7 дней, препараты энтеросорбирующего и пробиотического действия.

Персонализированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, заключался в следующем:

- Помимо совместного с врачами-инфекционистами назначения системных препаратов, применяли местную противовирусную терапию в виде аппликаций на язык противовирусных гелей/линиментов, активных в отношении ВЭБ. Данный подход начинали применять с момента постановки диагноза, сопровождая назначением на дом курсом 10-14 дней.
- При обнаружении дисбиоза СОПР, его коррекцию осуществляли назначением бактериофагов системно и местно (в виде ротовых ванночек) курсом 7-10 дней в качестве этиотропного лечения. Антибактериальные препараты нами не применялись.

2.3.1 Методы определения эффективности персонализированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр

Эффективность предложенного персонализированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, оценивали на основании анализа жалоб и данных

клинико-лабораторных исследований через 3 и 6 месяцев с момента начала терапии. В качестве контрольных лабораторных исследований были выбраны следующие:

- ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в слюне количественно (копий/мл), результаты которой оценивали через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения.
- Микробиологическое исследование мазка, взятого со СОПР, по окончании курса персонифицированной терапии в случае выявления дисбиоза СОПР.

2.3.2 Методы изучения эффективности персонифицированного и стандартного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр

В зависимости от примененного метода лечения, 90 обследованных пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, были распределены на 2 группы. Первую группу (с персонифицированным алгоритмом лечения) составили 50 пациентов, из них 18 мужчин и 32 женщин. Во вторую группу (со стандартным алгоритмом лечения) вошли 40 пациентов, из них 10 мужчин и 30 женщин (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов с глосситом, обусловленным вирусом Эпштейна-Барр, по возрастному и гендерному признаку в сравнении групп с персонифицированным и стандартным лечением

	N	Mean±SD	Minimum	Maximum
Персонифицированный алгоритм лечения	50	52,3±14,5	20	74
Стандартный алгоритм лечения	40	52,8±14,34	23	73
Итого	90	52,64±15,54	21	76

Сравнительную оценку проводили на основании:

- Жалоб и данных объективного осмотра в исследуемых группах через 3 и через 6 месяцев с момента начала выбранной терапии.

- Динамики результатов ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне через 3 и через 6 месяцев с момента начала лечения.
- Анализа частоты рецидивов через 6 месяцев с момента завершения курса выбранной терапии.

2.4 Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере с использованием пакета программ SPSS 25 (IBM SPSS Statistics, США, лицензия № 5725-A54). Гипотезу о виде распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова Смирнова с поправкой Лилифоса. В ряде случаев, в частности, для вирусной нагрузки выявлены существенные отклонения от нормальности, поэтому в работе использованы различные критерии для проверки статгипотез (параметрические и непараметрические) и различные формы представления данных.

Сравнения количественных признаков в двух независимых группах выполняли по критерию U Манна-Уитни-Вилкоксона, сравнение результатов в динамике наблюдения — с помощью парного критерия Вилкоксона либо критерия знаков (sign test). При сравнении средних в пяти группах использовали однофакторный дисперсионный анализ.

Описательные статистики в таблицах и в тексте работы представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение либо в случае резких отклонений от нормального закона — в виде медианы и квартилей. Данные на диаграммах типа «усатый ящик» представлены либо в виде медианы (линия внутри прямоугольника), квартилей (нижняя и верхняя границы прямоугольника), минимума и максимума (границы усов либо при наличии выбросов более 1,5 межквартильного размаха в виде специальных маркёров— кружков и звёзд).

Сопоставление клинических признаков, оцененных в номинальной шкале, проводили с помощью анализа таблиц сопряженности с расчётом критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). При размерности таблицы сопряженности 2 на 2

использовали поправку Йетса, либо, когда отдельные частоты были менее 10% или более 90% — точный метод Фишера (ТМФ).

Диагностические возможности разработанной шкалы исследовали с помощью ROC-анализа и логистической регрессии. Как известно, ROC-кривая (англ. *receiver operating characteristic*, кривая операционной характеристики теста) это график, позволяющий оценить качество бинарной классификации. ROC-кривая отображает соотношение между долями верных положительных классификаций от общего числа положительных значений с долей ошибочных положительных классификаций от общего числа отрицательных значений при варьировании точки разделения (*cut off*).

В качестве точек разделения рассматривается совокупность средних значений из пар изучаемого признака, предварительно упорядоченного по возрастанию (если, чем больше значение признака, тем больше вероятность прогнозируемого исход) или по убыванию (если, чем меньше признак, тем более вероятен изучаемый исход). Отметим, что сами значения точек разделения на ROC-кривой никак не отражаются, однако все значения *cut off* и соответствующие им чувствительности и специфичности представлены в выводе статпакета. Отдельные значения чувствительности и специфичности для точек разделения, в которых их суммы максимальны, приведены в работе.

Рассмотрим содержательную интерпретацию ROC-кривых. В идеальном случае с полностью верным распознаванием график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100%, а доля ложно положительных результатов равна нулю. Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов (степеней тяжести в нашем случае). Количественную характеристику ROC-кривой даёт показатель AUC (*Area under curve*) — площадь под графиком. AUC в диапазоне 0,5–0,6 характеризует качество классификации как низкое, а значения ближе к единице

(свыше 0,8) как очень хорошие. В работе приведены экспоненциальные коэффициенты регрессии и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ), трактуемые как отношения шансов (ОШ).

Количество вируса представлено в виде медиан и квартилей, сравнения независимых групп по критерию Манна-Уитни-Вилкоксона. Сравнения связанных выборок — то есть одних и тех же больных в разные периоды наблюдения — по парному критерию Вилкоксона.

Количественную оценку эффекта вмешательства — персонифицированной терапии — проводили согласно рекомендациям Г.П. Котельникова, А.С. Шпигеля (2000, 2012 г. г). Рассчитывали частоты исходов в основной и контрольной группах (ЧИЛ и ЧИК), где ЧИЛ – частота исходов в группе лечения – $A / (A+B)$; ЧИК – частота исходов в контрольной группе – $C / (C+D)$; СОР (снижение относительного риска) – относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой, рассчитываемое как $(ЧИЛ-ЧИК)/ЧИК$; приводится вместе с 95% ДИ; САР (снижение абсолютного риска) – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля – $ЧИЛ-ЧИК$; ПОП — относительное увеличение частоты благоприятных исходов в основной группе лечения по сравнению с контрольной группой; повышение абсолютной пользы; ПАП – число больных, которых нужно лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного. Рассчитывается как $1/САР$ и приводится вместе с 95% ДИ; ОШ – отношение шансов – $(A/B) / (C/D)$. Для всех видов статистической обработки данных результаты считали статистически значимыми, при $p < 0,05$.

Таким образом, в данной главе приводится общая характеристика 152 пациентов с заболеваниями языка, имеющих сходную клиническую картину, из которых были выделены 90 пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ. Дана характеристика общеклинических, специальных методов обследования и лечения. Приведено описание стандартного и персонифицированного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного ВЭБ.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ достоверных клинико-лабораторных признаков глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр

Анализ жалоб 152 пациентов, обратившихся за лечебно-консультативной помощью по поводу заболеваний СОПР, позволил выявить наиболее распространенные из них: боли и жжение в языке; плотный, бело-желтый налет на дорзальной поверхности языка; сухость в полости рта; наличие пенистой слюны; ощущение инородного тела при глотании.

Анализ анамнеза заболевания показал, что 90 пациентов (59,2% обследованных) имели длительные поиски соответствующих специалистов в сфере медицины. На протяжении от 3 месяцев до 3 лет неоднократно обращались за помощью в медицинские учреждения с соответствующими жалобами в языке. При этом назначаемое лечение было неэффективно, или приносило кратковременное улучшение, или вызвало усиление жалоб. У 62 пациентов (40,8%) положительный эффект лечения был кратковременный - в течение месяца с момента первичного обращения.

Связь между перенесенным в детстве ИМ и текущей формой активности ВЭБ у подавляющего большинства пациентов не обнаружена. Лишь 15 обследованных (9,8%) с предположительным диагнозом глоссит, обусловленный ВЭБ, указали на случаи перенесенного ИМ.

Вредные привычки выявлены у 68 пациентов (44,7%), главным образом мужчины, стаж курения более 5 лет.

Анализ общесоматической патологии позволил выявить у 104 пациентов (68,4%) такие наиболее распространенные заболевания, как гипертоническая болезнь, хронические заболевания ЖКТ в стадии декомпенсации. На момент

обследования пациенты не употребляли препараты с прямым ксерогенным эффектом.

У всех обследованных при внешнем осмотре, осмотре слизистой оболочки губ, преддверия полости рта отсутствовали патологические изменения. Слизистая оболочка полости рта – бледно-розового цвета, без видимых патологических признаков. У 95 пациентов (62,5%) СОПР увлажнена, консистенция слюны пенистая (Рисунок 1). У 10 из них (6,5%) тургор СОПР был снижен, протоки околоушных слюнных желез расширены, их консистенция при двусторонней пальпации мягкая, безболезненная, слюна из протоков выделялась прозрачная, в малом количестве.



Рисунок 1. Пациентка К., 42 года. Жалобы на сухость в полости рта, пенистую слюну

Глотательный рефлекс был выявлен у 137 пациентов (90,2%). Из них у 134 пациентов (88,3%) наступали глотательные и у 3 пациентов (1,9%) кашлевые движения. У 15 (9,8%) лиц рефлекс отсутствовал.

У всех обследованных пальпация подчелюстных слюнных желез и регионарных лимфатических узлов была безболезненна, выводные протоки не изменены, структура не спаяна с окружающими тканями. У 90 пациентов (59,2%)

подчелюстные слюнные железы по консистенции отличались пастообразностью, при этом слюна из протоков при массаже выделялась скудно у 40 пациентов (26,3%), вовсе не выделялась у 42 лиц (27,6%), без изменений по объему выделения была у 8 пациентов (5,3%). У 20 пациентов (13,2%) подчелюстные лимфатические узлы были увеличены до 6 мм с обеих сторон, однако подвижны и не спаяны с подлежащими тканями.

Осмотр языка у 90 пациентов (59,2%) на дорзальной поверхности позволил визуализировать плотный, неснимаемый при поскабливании шпателем, бело-желтый налет, гиперплазия всех сосочков языка и гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка (Рисунок 2-5). Сочетание плотного, неснимаемого бело-желтого налета на дорзальной поверхности языка с гиперплазией нитевидных сосочков языка обнаружено у 34 (22,4%) пациентов; гиперплазия желобоватых сосочков - у 15 лиц (9,8%), гиперплазия нитевидных и листовидных сосочков языка – 40 обследованных (26,3%).



Рисунок 2. Пациент Е. 44 года. Гиперплазия нитевидных сосочков языка



Рисунок 3. Пациент Т., 38 лет. Гиперплазия грибовидных, листовидных сосочков языка



Рисунок 4. Пациент К., 63 года. Гиперплазия желобоватых сосочков языка



Рисунок 5. Пациентка Г., 62 года. Гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка

У 13 (8,6%) пациентов на дорсолатеральной поверхности языка был обнаружен участок гиперкератоза бело-желтого цвета, покрытый плотным налетом, снимаемым при поскабливании шпателем (Рисунок 6).



Рисунок 6. Пациент Ц., 47 лет. Участок гиперкератоза на слизистой оболочке языка

Выявлены высокие показатели распространенности основных стоматологических заболеваний: кариеса зубов и заболеваний пародонта. Так, показатель распространенности кариеса у обследованных пациентов составил 83,4%. Показатель интенсивности кариеса был равен $25,05 \pm 4,04$, при этом среднее значение компонента «К» составляло - $5,51 \pm 1,24$, «П» - $8,57 \pm 1,65$, «У» - $8,86 \pm 1,45$. При оценке гигиенического состояния полости рта с использованием индекса ИГР-У у всех обследованных был выявлен неудовлетворительный уровень гигиены, который составил в среднем $3,6 \pm 0,55$ ($p=0,0212$). Интенсивность воспалительного процесса в десневых сосочках оценивали данными клинико-рентгенологического исследования и дополняли расчетом индекса РМА ($45,04 \pm 3,26\%$), что соответствовало тяжелой степени воспаления десневого комплекса. Средне-тяжелая степень поражения пародонта по индексу Рассела выявлена у 85 (60%) обследованных составил $4,3 \pm 0,44$ ($p=0,022$). У 67 (44%) пациентов – начальная и легкая степень поражения пародонта (индекс Рассела составил $2,7 \pm 0,133$ ($p=0,004$)).

Аутофлуоресцентная стоматоскопия у всех обследованных была без объектов гашения флуоресценции. Очаги гиперкератоза на дорзальной поверхности языка в виде участков белого свечения наблюдали у 130 (85,5%) пациентов (Рисунок 7). Красное свечение слизистой оболочки языка указывало на высокую обсеменённость микроорганизмами. Остальные участки свечения здоровой СОПР регистрировали в виде разных оттенков зеленого света (Рисунок 8). Разницы в флуоресценции у наблюдаемых нами пациентов выявлено не было.



Рисунок 7. Флуоресценция слизистой оболочки языка при гиперкератозе. Аппарат АФС

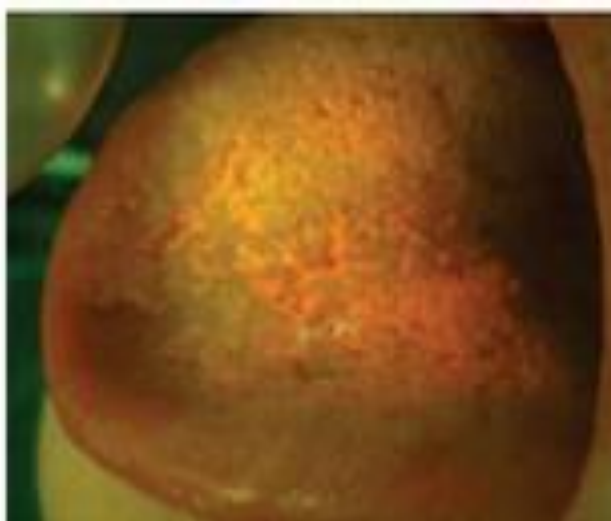


Рисунок 8. Флуоресценция слизистой оболочки языка без признаков онкопатологии. Аппарат АФС

Анализ результатов микробиологического исследования позволил выявить дисбиоз СОПР с преобладанием желудочно-кишечной и дыхательной флоры, в сочетании с положительными результатами ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне установлен у 60 лиц (39,4%). Дисбиоз СОПР с преобладанием *Candida albicans* - у 38 (25%) пациентов. (Таблица 4). При этом превалировал рост толстокишечной микрофлоры у 60 пациентов (39,4%) и *Streptococcus pneumoniae* у 40 пациентов (26,3%). Нормофлора была представлена типичными для СОПР микроорганизмами со сниженной степенью активности роста (в среднем 10^4 КОЕ/мл) на фоне высокоактивной (10^5 - 10^6 КОЕ/мл) условно-патогенной флоры.

Таблица 4 – Результаты микробиологического исследования микрофлоры СОПР у пациентов с заболеваниями языка

Выделенная микрофлора	Активность роста (КОЕ/мл)	Частота встречаемости (абс/%)
<i>Candida albicans</i>	10^4 - 10^5	34/22,4
<i>Klebsiella pneumonia</i>	10^3 - 10^5	35/23
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10^3 - 10^4	18/11,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10^3 - 10^5	12/7,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^3 - 10^6	27/17,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10^3 - 10^5	40/26,3
<i>Escherichia coli</i>	10^4 - 10^6	16/10,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	10^5 - 10^6	60/39,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	10^4 - 10^6	
Бактерии рода <i>Acinetobacter</i>	10^4 - 10^6	
<i>Streptococcus spp.</i>	10^2 - 10^4	130/82,5
<i>Neisseria subflava</i>	10^2 - 10^3	70/46
<i>Neisseria flavescens</i>	10^2 - 10^3	85/60
<i>Rhotia mucillaginosa</i>	10^2 - 10^3	66/43,4

Полученные результаты коррелируют с работами Кусельмана А. И. (2017); Ahmed El-Sharkawy (2018) о развитии дисбиоза СОПР на фоне снижения гуморального и клеточного иммунитета.

Изученные показатели вирусной нагрузки в слюне на момент первичного обследования составили от 300 до 84 000 000 копий/мл. Сочетание дисбиоза СОПР и положительных результатов ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне диагностированы у 12 обследованных (7,9%), при этом показатели вирусной нагрузки в слюне находились в пределах от 800 до 2300 копий/мл. Полученные данные подтверждают постулат о том, что микробная активность может индуцировать репликацию вируса [Chene et al., 2007; Nawandar D.M. et al., 2017], а заражение герпесвирусами вызывает долгосрочные изменения в иммунных клетках, тем самым активируя их для последующих бактериальных инфекций [Barton et al., 2007].

ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в крови была положительной у 19 (21,1%) обследованных, при этом количественные показатели варьировали от 0,4 до 2,7 Ig 10⁵ копий/мл. Сочетание полученных результатов с повышенной нагрузкой ВЭБ в том числе и слюне, интерпретируются как хроническая активная ВЭБ-инфекция [Agelidis A. M., et al., 2017; Kim H et al., 2019].

Анализ полученных данных позволил предположить следующие заболевания СОПР (Таблица 5). При этом исключение этиологии ВЭБ подразумевало отсутствие характерных для глоссита клинических признаков и отрицательные результаты ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне.

Таблица 5 - Клинико-лабораторно подтвержденные заболевания СОПР

Группа	Кол-во пациентов абс./%	Диагноз
1	90/59,2	Глоссит, обусловленный ВЭБ
2	15/9,8	Глоссалгия (с исключением этиологии ВЭБ)
3	34/22,4	Хронический гиперпластический кандидоз СОПР (с исключением этиологии ВЭБ)
4	13/8,6	Лейкоплакия СОПР, веррукозная форма (с исключением этиологии ВЭБ)
Итого	152/100	-

Из рассмотренных клинико-лабораторных данных был выбран ряд типичных для исследуемого глоссита и общедоступных в практике врача-стоматолога признаков, позволяющих установить диагноз. В него вошли жалобы, данные клинического осмотра и результаты основных лабораторных исследований (УЗИ слюнных желез и ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в слюне). Для выявления достоверных признаков глоссита, обусловленного ВЭБ, были составлены соответствующие таблицы сопряженности (Таблица 6-8).

Таблица 6 - Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр, и хронического гиперпластического кандидоза слизистой оболочки полости рта

		Диагноз		р (стат.значим.)
		Хр. гиперпластич. Кандидоз (абс/%)	ВЭБ ассоциирован. глоссит (абс/%)	
Жалобы на боли, жжение, покалывание в языке	нет	4/11,7	–	<0,001
	есть, периодические	25/73,6	2/2,2	
	есть, постоянные	5/14,7	88/97,8	
Топографическое расположение парестезий на языке	кончик языка	2/5,9	9/10	<0,001
	спинка языка	32/93,9	–	
	вся поверхность языка, включая корень	–	81/90	
Нарушение вкусовых ощущений	нет	26/76,4	86/95,9	<0,001
	есть	8/23,6	4/4,4	
Чувство «ошпаренности» языка	нет	32/94,1	87/96,7	0,159
	есть	2/5,9	3/3,3	
Связь парестезий с приемом пищи	нет	34/100	90/100	-
Жалобы на сухость в полости рта	нет	8/23,5	7/7,7	0,560
	есть	26/76,8	83/92,3	
Наличие плотного налета на дорзальной поверхности языка	нет	3/8,8	2/2	0,011
	есть	31/91,5	88/98	
Наличие гиперплазии сосочков языка	нет	32/94,1	–	<0,001
	есть, отдельные сочетания	2/5,9	5/5,6	
	есть, всех сосочков	–	85/94,4	
Наличие гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка	нет	31/91,1	–	<0,001
	есть	3/8,9	90/100	
ПЦР ВЭБ в слюне	нет	28/82,3	7/7,7	<0,001
	есть	6/17,7	83/92,3	

Таблица 7 - Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр, и глоссалгии

		Диагноз		р (стат.значим.)
		Глоссалгия (абс/%)	ВЭБ ассоциирован. глоссит (абс/%)	
Жалобы на боли, жжение, покалывание в языке	нет		–	<0,001
	есть, периодические	12/80	2/2,2	
	есть, постоянные	3 /20	88/97,8	
Топографическое расположение парестезий на языке	кончик языка	–	9/10	<0,001
	есть отдельные сочетания	15/100	–	
	вся поверхность языка, включая корень	–	81/90	
Нарушение вкусовых ощущений	нет	2 /13,3	86/95,9	<0,001
	есть	13/86,7	4/4,4	
Чувство «ошпаренности» языка	нет	1 /6,6	87/96,7	0,159
	есть	14/93,4	3/3,3	
Связь парестезий с приемом пищи	есть	15/100	90/100	-
Жалобы на сухость в полости рта	нет	3 /20	7/7,7	0,560
	есть	12/80	83/92,3	
Наличие плотного налета на дорзальной поверхности языка	нет	11/73,3	2/2	0,011
	есть	4/26,7	88/98	
Наличие гиперплазии сосочков языка	нет	15/100	-	<0,001
	есть, отдельные сочетания		5/5,6	
	есть, всех сосочков	–	85/94,4	
Наличие гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка	нет	13/86,7	–	<0,001
	есть	2/13,3	90/100	
ПЦР ВЭБ в слюне	нет	9/60	7/7,7	<0,001
	есть	6/40	83/92,3	

Таблица 8 – Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр, и веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта

		Диагноз		p (стат.значим.)
		Веррук. лейкоплакия (абс/%)	ВЭБ ассоциирован. глоссит (абс/%)	
Жалобы на боли, жжение, покалывание в языке	нет	11/84,6	–	<0,001
	есть, периодические	2/15,4	2/2,2	
	есть, постоянные	–	88/97,8	
Топографическое расположение парестезий на языке	кончик языка	5/38,4	9/10	<0,001
	спинка языка	3/38,4	–	
	вся поверхность языка, включая корень	5/38,4	81/90	
Нарушение вкусовых ощущений	нет	11/84,6	86/95,9	<0,001
	есть	2/15,4	4/4,4	
Чувство «ошпаренности» языка	нет	11/84,6	87/96,7	0,159
	есть	2/15,4	3/3,3	
Связь парестезий с приемом пищи	нет	13/100	90/100	-
Жалобы на сухость в полости рта	нет	4/30,8	7/7,7	0,560
	есть	9/69,2	83/92,3	
Наличие плотного налета на дорзальной поверхности языка	нет	10/76,9	2/2	0,011
	есть	3/23,1	88/98	
Наличие гиперплазии сосочков языка	нет	7/53,8	–	<0,001
	есть, отдельные сочетания	6/46,2	5/5,6	
	есть, всех сосочков	-	85/94,4	
Наличие гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка	нет	9/69,2	–	<0,001
	есть	4/30,8	90/100	
ПЦР ВЭБ в слюне	нет	8/61,6	7/7,7	<0,001
	есть	5/38,4	83/92,3	

Диагноз глоссит, обусловленный ВЭБ, ставили на основании Патента РФ «Способ диагностики глоссита, обусловленного поражением ВЭБ» (от 02.03.2017 № 2612120). Так, для глоссита характерны: жалобы на боли и жжение в языке постоянные, не связаны с приемом пищи; налет на дорзальной поверхности языка плотный, бело-желтый, не удаляется при поскабливании шпателем; гиперплазия одновременно грибовидных, желобоватых, нитевидных и листовидных сосочков; гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка.

Жалобы на боли, жжение, покалывание в языке постоянного характера были выявлены у 88 (97,8%) пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ. Однако данные жалобы также были выявлены у 5 (14,7%) лиц с кандидозом, 3 (20%) пациентов с глоссалгией.

Расположение парестезий на всей поверхности языка, включая корень, было характерно для 81 (90%) пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, и 5 (38,4%) пациентов с лейкоплакией.

Нарушение вкусовых ощущений при ВЭБ ассоциированном глоссите выявили у 3(3,3%) пациентов, при кандидозе у 8 (70,6%), глоссалгии – 13 (86,7%), лейкоплакии – 2 (15,4%) пациентов соответственно.

Жалобы на чувство «ошпаренности» языка не встречались при глоссите, обусловленном ВЭБ, однако имели место у 2 (5,9%) пациентов с кандидозом, 14 (93,4%) пациентов с глоссалгией и 2 (15,4%) лиц с лейкоплакией.

Связь парестезий с приемом пищи была характерна лишь для глоссалгии – 15 (100%) пациентов, и не встречались при других заболеваниях.

Жалобы на сухость в полости рта зарегистрированы у 83 (92,3%) обследованных с глосситом, обусловленным ВЭБ. Данный признак был выявлен также при кандидозе у 26 (76,8%) пациентов, при глоссалгии - 12 (80%) пациентов и 9 (69,2%) лиц с лейкоплакией. Полученные данные подтверждают вирусную природу глоссита, поскольку персистенция ВЭБ в клетках протоков слюнных желез провоцирует их гиперплазию, что приводит к нарастанию симптома сухости в полости рта [Зубко Е.А., 2019; Ashvin Kuri, 2020].

Наличие плотного, неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка имело место у 88 (98%) пациентов с ВЭБ глосситом, 31 (91,5%) пациентов с кандидозом, 3 (26,7%) лиц с глоссалгией и 3 (23,1%) пациентов с лейкоплакией. Гиперплазия всех сосочков была выявлена только при ВЭБ глоссите, которую наблюдали у 85 (94,4%) пациентов. Гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка была выявлена у всех пациентов с глосситом и от 2 (13,3%) до 4 (30,8%) пациентов с кандидозом, глоссалгией и лейкоплакией. Данный факт обусловлен гиперплазией клеток-мишеней при литической форме активности ВЭБ [Пизова Н. В., 2015; С. G. Тео, 2018; Бир Т. В., 2020].

Положительные результаты ПЦР-диагностики на ДНК вируса в слюне были выявлены у 83 (92,3%) пациентов с исследуемым глосситом, а также у 6 (17,7%) пациентов с кандидозом, 6 (40%) пациентов с глоссалгией и 5 (38,4%) обследованных с лейкоплакией.

Таким образом полученные данные свидетельствуют о том, что частота встречаемости отдельного, предположительно достоверного признака варьировала, поэтому нами была оценена совокупность достоверных клинико-лабораторных признаков глоссита, обусловленного ВЭБ.

Анализируя рассмотренные выше клинико-лабораторные признаки, было решено выбрать те из них, на основании которых возможно достоверно диагностировать глоссит, обусловленный ВЭБ, и которые были бы общедоступны в практике врачей-стоматологов. Такими признаками были: жалобы на боли, жжение, покалывание в языке; отсутствие нарушения вкусовых ощущений; наличие гиперплазии всех сосочков; отсутствие связи парестезий с приемом пищи (100%); жалобы на сухость в полости рта (92%), наличие плотного, неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка; наличие гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка; ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в слюне.

С этой целью разработали диагностическую шкалу, основанную на сумме баллов по каждому из вышеперечисленных клинико-лабораторных признаков (Таблица 9).

Таблица 9 - Суммарное количество клинико-лабораторных признаков при заболеваниях слизистой оболочки полости рта

Количество клинико-лабораторных признаков	Кандидоз n=34	Лейкоплакия n=13	Глоссалгия n=15	ВЭБ ассоциир. глоссит n=90
Отдельно по каждой нозологии	3,73±0,90	1,65±1,59	5,00±0,71	5,59±0,65
р	<0,001	<0,001	0,152	–
Все вместе нозологии кроме ВЭБ	2,69±1,92			5,59±0,65
	<0,001			–

Примечание: Описательные статистики $M \pm SD$, р — по сравнению с ВЭБ (однофакторный дисперсионный анализ).

Таким образом, сумма баллов при изученных заболеваниях имеет высокосignификантные различия, что подтверждает достоверность выбранных клинико-лабораторных признаков в рамках диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ. Исключение составила сумма клинико-лабораторных признаков при глоссалгии ($5,00 \pm 0,71$), которая оказалась статистически не значимой ($p < 0,152$), что указывает на выраженное сходство исследуемого глоссита и глоссалгии, однако только по сумме клинико-лабораторных признаков. Возможно, отсутствие достоверной разницы между данными заболеваниями, обусловлено излишним количеством выбранных признаков. Клинически и лабораторно дифференциальная диагностика исследуемого глоссита и глоссалгии успешна преимущественно по частоте встречаемости рассмотренных признаков.

С целью надежного классифицирования больных по достоверным для исследуемого глоссита признакам, возникла необходимость выбора оптимальной точки разделения (cut off) в разработанной шкале. Для этого воспользовались ROC-анализом. Была построена ROC-кривая, анализ которой показал, что наилучшей точкой разделения оказалась значение суммы клинико-лабораторных признаков 5 (Рисунок 9).

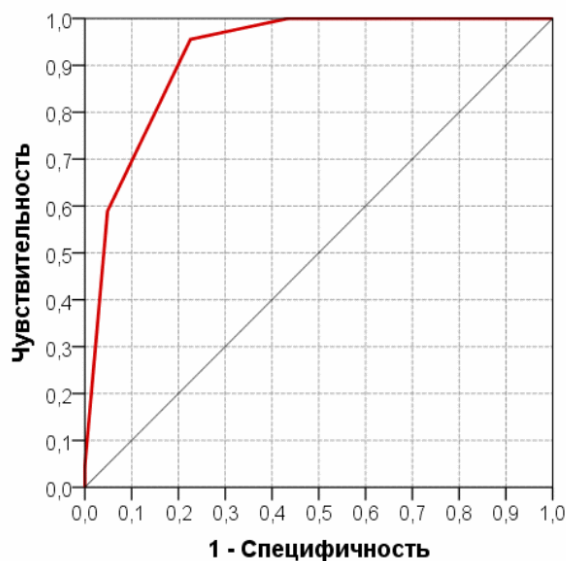


Рисунок 9. Характеристическая кривая (ROC-кривая) прогностической шкалы для диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ

Анализ количественных показателей ROC-кривой (Таблица 10) позволил количественно подтвердить пороговое значение изучаемых признаков в количестве пяти.

Таблица 10 - Количественные координаты ROC-кривой

Пороговое значение	Чувствительность Se	1 - Sp	Специфичность Sp
-1,00	100,0%	100,0%	0,0%
0,5	100,0%	85,5%	14,5%
1,50	100,0%	61,3%	38,7%
2,50	100,0%	51,6%	48,4%
3,50	100,0%	43,5%	56,5%
4,50	95,6%	22,6%	77,4%
5,50	58,9%	4,8%	95,2%
6,50	4,4%	0,0%	100,0%
8,00	0,0%	0,0%	100,0%

Так, показатель AUC составил 0,92 ($p < 0,001$), что говорит о высоком качестве классификации. При этом совокупность признаков менее или более 5, были не статистически значимыми.

С помощью одномерной логистической регрессии проанализировали разработанную шкалу, рассмотрев баллы как количественный признак. Установили, что увеличение суммы признаков на каждый балл повышает вероятность ВЭБ-глоссита с отношением шансов ОШ=8,18 (95%ДИ: 3,78–17,72).

По сумме приведенных выше клинико-лабораторных признаков и вычисленной пороговой точке 5, подтвердили полученные данные о том, что диагноз глоссит, обусловленный ВЭБ, достоверно точно можно установить именно при совокупности не менее пяти клинико-лабораторных признаков (Таблица 11).

Таблица 11 - Таблица сопряженности клинико-лабораторных признаков глоссита, обусловленного ВЭБ, и хронического гиперпластического кандидоза

Кол-во жалоб	Хр. гиперпл. кандидоз $p < 0,001$	ВЭБ ассоциир. глоссит	Глоссалгия ($p = 0,041$)	Веррук. лейкоплакия $p < 0,001$
≤ 4	32 (93,9%)	4(4,4%)	3(23%)	3 (23,1%)
≥ 5	2 (5,9%)	86 (95,5%)	10 (77%)	10 (76,9%)

Анализ указанных таблиц позволил выявить очевидно выраженное дифференциальное различие в диагностике исследуемого глоссита именно при наличии не менее пяти клинико-лабораторных признаков. Статистическая значимость p оценивалась с помощью ТМФ, которая при сравнении кандидоза с ВЭБ глосситом по количеству признаков, составила $< 0,001$, что является достоверным. Дифференциальная диагностика исследуемого глоссита и глоссалгии при совокупности пороговых пяти признаков оказалась не статистически значимой — 77% и 96% соответственно ($p = 0,041$). Таким образом, приведенные таблицы подтвердили значимость и достоверность именно не менее пяти клинико-лабораторных признаков для адекватной диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ.

Обобщенные данные представлены в Таблице 12 и составили 96% истинно положительных результатов при глоссите, обусловленном ВЭБ, по сумме пяти клинико-лабораторных признаков ($p < 0,001$).

Таблица 12 - Таблица сопряженности клинико-лабораторных признаков глоссита, обусловленного ВЭБ, и суммы рассмотренных заболеваний

Количество клинико-лаб. признаков	Диагноз		p
	Иной диагноз	Глоссит, обусловленный ВЭБ	
≤ 4	48 (77%)	4 (4%) ложноотриц	$< 0,001$
≥ 5	14 (23%)	86 (96%)	
Итого	62 (100%)	90 (100%)	

Диагностические характеристики разработанной шкалы оказались следующими.

Чувствительность:

$$Se = 86 / (4+86) = 86/90 = 95,6\%$$

Специфичность:

$$Sp = 48 / (48+14) = 48/62 = 77,4\%$$

Отношение правдоподобия положительного результата:

$$LR^+ = Se / (1-Sp) = 0,956/(1-0,774) = 4,2$$

Отношение правдоподобия отрицательного результата:

$$LR^- = (1-Se) / Sp = (1-0,956)/0,774 = 0,06$$

$$\text{Отношение шансов (ОШ)} = 86/4 : 14/48 = 21,5/0,29 = 73,7$$

Доверительный интервал для полученного отношения шансов рассчитали с помощью статистического пакета: 95% ДИ ОШ: 23,0–236,6.

На основании полученных данных чувствительности (Se) и специфичности (Sp), легко можно определить прогностическую ценность используемого метода (вероятность наличия болезни при уже известном результате диагностического исследования). Данный показатель показывает вероятность совпадения заключения с диагнозом. Зависимость от показателей чувствительности и

специфичности теста следующая: чем выше показатель Se, тем выше прогностическая ценность отрицательного результата, а при высоких значениях Sp, повышается вероятность получения положительного результата.

Таким образом, такие клинические симптомы, как жалобы на боли, жжение, покалывание в языке; нарушение вкусовых ощущений; наличие гиперплазии всех сосочков; связь парестезий с приемом пищи; жалобы на сухость в полости рта; наличие плотного, неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка; наличие гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка; положительная ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в слюне, в количестве минимум пяти, являются достоверными для диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ.

3.2 Результаты изучения местных изменений при глоссите, обусловленном вирусом Эпштейна-Барр

В группу заявленного анализа вошли 90 пациентов с подтвержденным диагнозом глоссит, обусловленный ВЭБ, из них 28 мужчин и 62 женщины.

С целью изучения сопутствующих клинико-лабораторных изменений при глоссите, обусловленном ВЭБ, анализу подверглись:

- УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов;
- ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в крови;
- Серологическое исследование на антитела класса М и G к антигенам ВЭБ;
- Общий анализ крови.

Анализ результатов УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов позволил выявить у 49 (54,5%) обследованных подчелюстной сиалоденит (как односторонний, так и двусторонний) с признаками регионарной лимфаденопатии. Поскольку гиперплазия элементов слюнных желез и лимфатических узлов является необратимой [Anders Fugl, 2019; Бир Т. В., 2020], данное исследование проводили однократно за весь период наблюдения. Воспалительные явления в случае адекватной терапии переходят в хроническую стадию [Pembrey L., 2017; Tanner J. E. et al., 2020].

Вирусная нагрузка в крови по результатам ПЦР диагностики была повышена у 10 (11,1%) обследованных, при этом количественные показатели варьировали от 0,4 до 2,7 Ig 10⁵ копий/мл.

Анализ результатов ИФА позволил визуализировать Ig класса G к VCA, EBNA антигенам ВЭБ с показателями авидности от 92 до 98%, что интерпретируется как поздняя пост-инфекция [Okamoto A. et al., 2017; Смирнова С. С., 2019].

Результаты общего анализа крови подтвердили наличие у 31 (56,3%) пациента признаков хронической инфекции в организме (с повышением СОЭ, лимфоцитов и/или эритроцитов, понижением палочкоядерных, сегментоядерных лейкоцитов и эозинофилов).

Дисбиоз СОПР обнаружен у 63 (70%) пациентов, с преобладанием желудочно-кишечной и дыхательной флоры.

Таким образом, детальный анализ местных изменений при глоссите, обусловленном ВЭБ, позволил выявить повышенную вирусную нагрузку как в полости рта (выраженное количество копий ДНК ВЭБ в слюне, подчелюстной сиалоденит с признаками регионарной лимфоаденопатии, дисбиоз СОПР), так и в организме в целом (положительная ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в крови, сдвиги в общем анализе крови). Наличие дисбиоза СОПР и характерная микрофлора свидетельствуют о влиянии ВЭБ на ослабление защитных функций СОПР, что требует рациональной терапии.

На основании разработанного алгоритма диагностики исследуемого глоссита и полученных результатов лабораторных исследований, персонификация общепринятого алгоритма лечения хронической ВЭБ-инфекции, заключалась в следующем:

- Помимо совместного с врачами-инфекционистами назначения системных препаратов, назначали местную противовирусную терапию в виде аппликаций на язык противовирусных гелей/линиментов, активных в отношении ВЭБ. Данный подход начинали применять с момента стоматологического приема после профессиональной гигиены полости рта, и дальнейшим назначением на дом.

- В случае обнаружения дисбиоза СОПР, его коррекцию осуществляли назначением помимо полоскания антисептиками широкого спектра действия в виде полосканий курсом не более 10 дней, соответствующих бактериофагов (как персонифицированный подход без применения антибиотиков) системно и местно (в виде ротовых ванночек) курсом 7-10 дней.

3.3.1 Анализ эффективности персонифицированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр

Из 90 обследованных пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, в группу изучения вошли 50 человек. Эффективность предложенного подхода оценивали на основании ряда контрольных клиничко-лабораторных признаков.

Через 3 месяца после окончания курса терапии, полное исчезновение жалоб отмечали у 35 (70%) пациентов, уменьшение – у 12 (24%) лиц и сохранение жалоб у 3 (6%) пациентов. Объективно у 47 (94%) обследованных наблюдали уменьшение количества налета на дорзальной поверхности языка, уменьшение гиперплазии листовидных, желобоватых сосочков и лимфоидной ткани у корня языка. Гиперплазия нитевидных, грибовидных сосочков языка отсутствовала у 32 (68,1%) из них, и была снижена у 15 (31,9%) пациентов. Сохранение исходной клинической картины выявлено у 3 (6%) пациентов, что сопровождалось и сохранением у них жалоб.

Через 6 месяцев после окончания курса терапии среди 15 пациентов с выраженной клинической картиной, полное исчезновение жалоб наблюдали у 9 (60%), сохранение жалоб у 6 (40%). От общего числа обследованных пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, рецидив отмечали у 10 (20%) лиц. 36 (72%) пациентов отмечали исчезновение плотного неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка, при осмотре было выявлено отсутствие гиперплазии листовидных, грибовидных, нитевидных сосочков языка. У 34 (68%) пациентов исчезла гиперплазия желобоватых сосочков и лимфоидной ткани у корня языка. Рецидив у 10 (20%) пациентов характеризовался появлением сухости в полости рта и покалываний в кончике языка, усилением гиперплазии желобоватых сосочков языка и повышением вирусной нагрузки в слюне по результатам ПЦР диагностики.

Данное состояние наблюдали у тех пациентов, которым диагностировали уменьшение жалоб три месяца назад.

Контрольным исследованием качества проводимой терапии было принято считать ПЦР диагностику на ДНК ВЭБ в слюне, т.к. известно, что снижение вирусной нагрузки напрямую связано с уменьшением жалоб [Бир Т.В. и др., 2020].

Изучение динамики количественного содержания ДНК ВЭБ в слюне показало, что:

- за первые три месяца с момента начала терапии у 40 (80%) пациентов снизились показатели вирусной нагрузки в слюне, у 8 (16%) возросли (несмотря на лечение), у 2х (4%) без изменений;

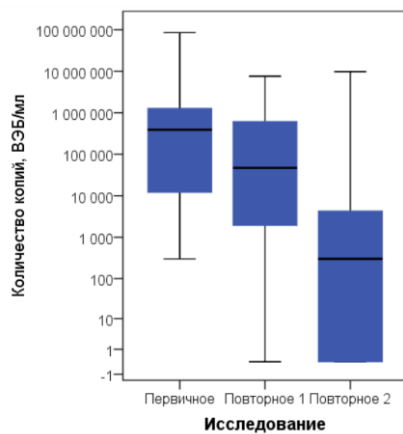
- за период с третьего по шестой месяц наблюдения у 37 (74%) пациентов снизились показатели вирусной нагрузки в слюне, у 9 (18%) возросли, у 4х (8%) без изменений;

- за весь период шестимесячного наблюдения, у 41 (82%) пациента снизились показатели вирусной нагрузки в слюне, у 7 (14%) возросли (несмотря на лечение), у 2х (4%) без изменений (Таблица 13).

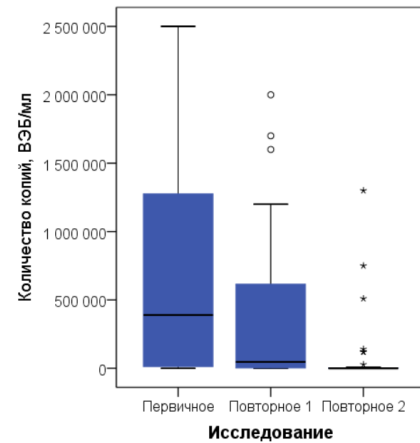
Таблица 13 - Динамика количества ВЭБ копий в слюне

Период наблюдения	Количество ВЭБ копий в слюне, копий/мл	p
До лечения (первичный)	390000,0 (8500,0–1300000,0)	-
Через 3 месяца с момента начала лечения	47000,0 (1500,0–660000,0)	<0,001
Через 6 месяцев с момента начала лечения	300,0 (0,0–6300,0)	<0,001

Визуализировали, что вирусная нагрузка у больных ВЭБ ассоциированным глосситом, менялась с выраженной положительной динамикой, уменьшаясь с момента первичной диагностики до повторных анализов через 3 ($p < 0,001$), и через 6 месяцев ($p < 0,001$) с момента начала терапии (Рисунок 10).



а) логарифмическая шкала



б) линейная шкала

Рисунок 10. Вирусная нагрузка по результатам ПЦР диагностики ВЭБ в слюне у пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, в динамике наблюдения

Примечание: Повторное 1 – результаты ПЦР диагностики через 3 месяца, Повторное 2 - результаты ПЦР диагностики через 6 месяцев

Таким образом, суммарное количество вирусной нагрузки в слюне в большинстве случаев снижалось каждые три месяца на протяжении полугода с момента начала лечения ВЭБ глоссита. Такая ответная реакция на противовирусную терапию (общую и местную), подтверждает вирусную природу глоссита, обусловленного ВЭБ [Кусельман А. И. и др., 2017; Roliński J., 2018]. Отдельного внимания заслуживала группа пациентов с возросшим количеством ВЭБ копий (в среднем 7 пациентов за каждые 3 месяца) и неизменным количеством ВЭБ копий (по двое за каждые 3 месяца).

Анализ контрольных микробиологических исследований мазка, взятого с СОПР, через 3 месяца с момента начала терапии показал восстановление нормофлоры у 52 (86,7%) пациентов с исследуемым глосситом. Дисбиоз СОПР сохранялся у 8 (13,3%) пациентов и сопровождался низкой степенью активности роста выделенной условно-патогенной флоры (Таблица 14).

Таблица 14 – Микрофлора, выделенная со слизистой оболочки полости рта пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, до и после курса коррекции дисбиоза СОПР

Условно-патогенная микрофлора	Активность роста до лечения (КОЕ/мл)	Активность роста после лечения (КОЕ/мл)
<i>Streptococcus spp.</i>	10^2-10^4	10^3-10^5
<i>Neisseria subflava</i>	10^2-10^3	10^3-10^5
<i>Neisseria flavescens</i>	10^2-10^3	10^3-10^5
<i>Klebsiella pneumonia</i>	10^3-10^5	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10^3-10^4	10^3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10^3-10^5	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^3-10^6	10^2-10^3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10^3-10^5	-
<i>Escherichia coli</i>	10^4-10^6	10^3
<i>Enterococcus faecalis</i>	10^5-10^6	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	10^4-10^6	
Бактерии рода <i>Acinetobacter</i>	10^4-10^6	

Таким образом, предложенный персонифицированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, был высокоэффективным на основании динамики клинико-лабораторной картины заболевания: жалоб, данных объективного осмотра, результатов ПЦР-диагностики на ДНК ВЭБ в слюне и контрольного микробиологического исследования. Выделенные случаи сохранения исходного состояния требовали дальнейшего изучения в сравнительном аспекте со стандартным алгоритмом лечения ВЭБ ассоциированного глоссита.

3.3.2 Результаты сравнения эффективности персонифицированного и стандартного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр

Для реализации поставленной задачи было принято решение сравнить группу пациентов с персонифицированным алгоритмом лечения глоссита, в количестве 50 человек и группу пациентов со стандартной терапией хронической ВЭБ-инфекции, в которую вошли 40 человек. При этом отличий по возрастному признаку между группами выявлено не было ($p=0,757$).

Через 3 месяца после окончания курса терапии, полное исчезновение жалоб наблюдали у 35 (70%) пациентов 1 группы и у 13 (32,5%) пациентов 2 группы, уменьшение – у 12 (24%) лиц 1 группы и 5 (12,5%) 2 группы, сохранение жалоб у 3 (6%) пациентов 1 группы и 15 (37,5%) пациентов 2 группы. Объективно динамика местной клинической картины прямо пропорционально соответствовала уменьшению жалоб. Через 6 месяцев после окончания курса терапии, полное исчезновение жалоб наблюдали у 36 (72%) пациентов 1 группы и у 13 (32,5%) пациентов 2 группы. По данным клинического осмотра, персонифицированный алгоритм отличался более выраженным исчезновением плотного неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка, исчезновением гиперплазии листовидных, грибовидных, нитевидных сосочков языка. При стандартном алгоритме наблюдали сохранение гиперплазии желобоватых сосочков и лимфоидной ткани у корня языка у 30 (75%) пациентов, в то время как при персонифицированном алгоритме у 32 (80%) лиц.

Таким образом, как полное исчезновение, так и уменьшение жалоб через 6 месяцев с момента начала выбранной терапии, наблюдалось с большей частотой в группе с персонифицированным алгоритмом лечения ВЭБ ассоциированного глоссита (72% и 28% соответственно), что в 2 раза выше чем в группе со стандартной терапией (Таблица 15).

Таблица 15 — Результаты лечения ВЭБ ассоциированного глоссита по наличию жалоб до и после внедрения персонифицированного алгоритма (через 6 месяцев по окончании курса)

Метод лечения	Исход	
	Исчезновение жалоб (абс/%)	Уменьшение жалоб (абс/%)
Лечение с применением персонифицированного алгоритма	36/72	14/28
Лечение по имеющимся клиническим рекомендациям (стандартный алгоритм)	13/32,5	27/67,5

Выбранный способ персонификации лечения проявлялся выраженным уменьшением жалоб на боли, жжение, покалывание в языке и уменьшения степени гиперплазии сосочков, лимфоидной ткани у корня языка у 86% обследованных. При этом, полученное отношение шансов (ОШ) 5,87 при 95% доверительном интервале (ДИ) соответствует снижению риска неблагоприятного исхода и доказывает оцениваемый персонифицированный алгоритм лечения ВЭБ глоссита (при $p < 0,001$) (Таблица 16).

Таблица 16 — Оценка эффективности лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, с применением персонифицированного алгоритма

ЧИЛ, % (95%ДИ)	ЧИК, % (95%ДИ)	ПОП, % (95%ДИ)	ПАП, % (95%ДИ)	ЧБНЛ (95%ДИ)	ОШ (95%ДИ)	хи ²	p
72,7	31,3	132,7	41,5	2	5,87	16,1	<0,001

ПЦР диагностику на ДНК ВЭБ в слюне проводили через 3 и через 6 месяцев с момента начала соответствующего лечения. Исходные данные вирусной нагрузки в обеих группах статистически не различались ($p=0,543$), что говорит об их однородности (Таблица 17).

Таблица 17 - Динамика количества ВЭБ копий в слюне в исследуемых группах

	Персонализированная терапия n=50 Ме (Q1–Q3)	Стандартная терапия n=40 Ме (Q1–Q3)	p
Количество копий, ВЭБ/мл (первичное)	390000,0 (8500,0–1300000,0)	495000,0 (46250,0–1375000,0)	0,543
Количество копий, ВЭБ/мл (повторное 1)	47000,0 (1500,0–660000,0)	220000,0 (10700,0–1131000,0)	0,036
Количество копий ВЭБ/мл (повторное 2)	300,0 (0,0–6300,0)	2550,0 (1000,0–23700,0)	0,003
p0-1	<0,001	<0,001	
p0-2	<0,001	<0,001	
p1-2	0,004	<0,001	

Однако персонализированный алгоритм лечения исследуемого глоссита способствовал в 4 раза более выраженному уменьшению количества копий ВЭБ в слюне через 3 месяца с момента начала терапии, по сравнению с общепринятым стандартом ($p=0,036$). Аналогичная картина наблюдалась при анализе вирусной нагрузки через 6 месяцев с момента начала лечения, в 8 раз превалируя по количественным данным в группе с персонализированным лечением ($p=0,003$). При этом полное исчезновение копий ВЭБ в слюне получили также в исследуемой группе.

Таким образом, суммарное количество вирусной нагрузки в слюне в большей степени снижалось в группе с персонализированным подходом каждые три месяца на протяжении полугода с момента начала лечения.

Вирусная нагрузка по результатам контрольной ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в крови была сохранена у 3 (6%) пациентов группы с персонализированным алгоритмом лечения и у 14 (35%) лиц группы со стандартным алгоритмом лечения ($p<0,001$).

Анализ результатов контрольного микробиологического исследования мазка через 3 месяца после лечения, выявил исчезновение условно-патогенной флоры у 52 (86,7%) пациентов 1 группы и 28 (70%) пациентов 2 группы. Активность роста оставшейся условно-патогенной флоры была 10^2 - 10^3 КОЕ/мл в 1 группе, и 10^4 - 10^5 КОЕ/мл иной присоединившейся условно-патогенной флоры во 2 группе. Клинически 43 (86%) пациента 1 группы отмечали уменьшение чувства сухости в полости рта и количества налета на спинке языка в течение первой недели терапии бактериофагами, в то время как 28 (70%) пациентов 2 группы предъявляли жалобы на увеличение приведенных показателей.

Анализ частоты рецидивов исследуемого глоссита через 6 месяцев после окончания выбранного курса терапии, позволил выявить рецидив у 14 (28%) пациентов в группе с персонифицированным алгоритмом лечения, и у 27 (67,5%) лиц в группе со стандартным алгоритмом лечения ВЭБ ассоциированного глоссита (Таблица 18).

Таблица 18 - Результаты лечения ВЭБ глоссита по наличию рецидива до и после внедрения персонифицированного алгоритма (через 6 месяца по окончанию курса)

Метод лечения	Исход	
	Без рецидива (абс/%)	С рецидивом (абс/%)
Лечение с применением персонифицированного алгоритма	36/72	14/28
Лечение по имеющимся клиническим рекомендациям (стандартный алгоритм)	13/32,5	27/67,5

Рецидив характеризовался появлением жалоб на сухость в полости рта и покалываний в кончике языка, усилением гиперплазии желобоватых сосочков языка и повышением вирусной нагрузки в слюне по результатам ПЦР диагностики.

Полученные данные коррелируют с меньшим количеством жалоб, что указывает на их прямую связь не только с количественными показателями

вирусной нагрузки в слюне (при уменьшении жалоб уменьшается количество ВЭБ копий в слюне), но и с частотой рецидивов (полное исчезновение жалоб наблюдали при сопутствующем отсутствии рецидивов, в то время как при уменьшении/сохранении количества жалоб были характерны рецидивы).

При этом, полученное отношение шансов (ОШ) 4,44 при 95% доверительном интервале (ДИ) соответствует снижению риска неблагоприятного исхода и доказывает более выраженную эффективность персонифицированного алгоритма лечения ВЭБ глоссита ($p < 0,001$) (Таблица 19).

Таблица 19 - Оценка эффективности персонифицированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, в сравнении со стандартным алгоритмом

ЧИЛ, % (95%ДИ)	ЧИК, % (95%ДИ)	ПОП, % (95%ДИ)	ПАП, % (95%ДИ)	ЧБНЛ (95%ДИ)	ОШ (95%ДИ)	хи ²	р
72,7 (59,8-82,7)	37,5 (25,2-51,6)	93,9 (30-189,3)	35,2 (16-51,1)	3 (2-6)	4,44 (1,93-10,22)		

Таким образом, персонифицированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, является наиболее эффективным, безопасным и перспективным, что подтверждается динамикой жалоб, показателей вирусной нагрузки в слюне и частоты рецидивов каждые 3 месяца на протяжении полугода с момента начала терапии, что в конечном итоге повышает качество жизни пациентов.

Клинический пример № 1. Пациентка Н., 31 год. Обратилась с жалобами на боль, жжение в языке, ощущение сухости в полости рта постоянного характера, не связанные с приемом пищи, наличие плотного неснимаемого налета на спинке языка.

Из анамнеза заболевания известно о появлении боли и жжения в языке три месяца назад, однако проводимая консультативно-лечебная помощь приносила кратковременное улучшение с дальнейшим усугублением жалоб. Общесоматической патологии на момент осмотра не выявлено, вредные привычки отрицает.

При визуальном осмотре патологии кожных покровов не выявлено. При мануальном исследовании регионарные лимфатические узлы безболезненны, не спаяны с окружающими тканями, размером до 6 мм в подчелюстной области с обеих сторон. Пальпация слюнных желез безболезненна, при массаже подчелюстных слюнных желез выявлена их пастозная консистенция. Осмотр красной каймы губ и преддверия полости рта не выявил патологии, протоки околоушных слюнных желез не расширены, при двусторонней пальпации слюна из протоков выделяется прозрачная, в нормальном объеме.

Размер языка без признаков патологии, на дорзальной поверхности визуализирован плотный, бело-желтый налет, не удаляемый при поскабливании шпателем. Гиперплазированы нитевидные, грибовидные, листовидные и желобоватые сосочки языка, гиперплазирована лимфоидная ткань у корня языка справа (Рисунок 11-12).



Рисунок 11. Пациентка Н., 31 год. Налет на дорзальной поверхности языка, гиперплазия нитевидных сосочков языка

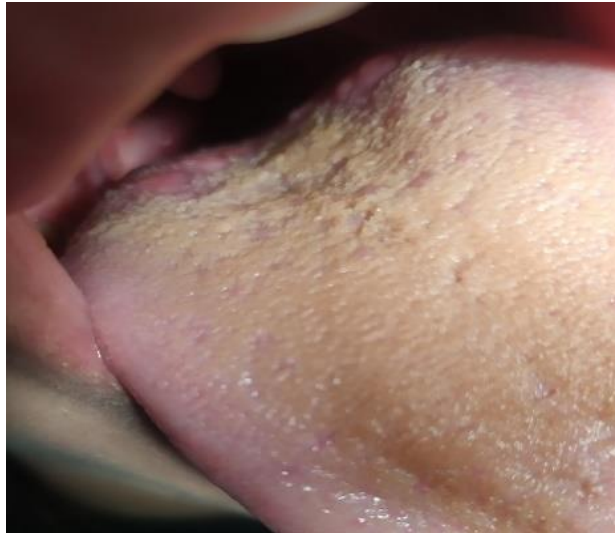


Рисунок 12. Пациентка Н., 31 год. Гиперплазия листовидных, желобоватых сосочков языка

Осмотр дна полости рта патологии не выявил, протоки подчелюстных слюнных желез не расширены, при пальпации скудно выделяется прозрачная слюна.

Индекс КПУ=13, гигиена полости рта неудовлетворительная (ИГР-У 1,5), индекс кровоточивости по Muhlemann 2,0, индекс Рассела 0,7.

Онкопатологии на момент осмотра не выявлено. При аутофлуоресцентной стоматоскопии визуализировали красно-коричневое свечение налета на дорзальной поверхности языка в сочетании с зеленым свечением СОПР (Рисунок 13).

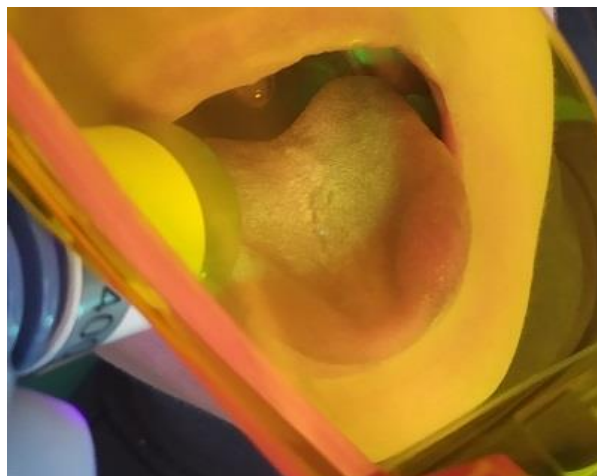


Рисунок 13. Пациентка Н., 31 год. Аутофлуоресцентная стоматоскопия СОПР аппаратом АФС

Предварительный диагноз: глоссит, обусловленный ВЭБ.

С целью дифференциальной диагностики проведен ряд специальных методов обследования. На основании микробиологического исследования мазка, взятого со СОПР выявили дисбиоз СОПР с высокой активностью роста условно-патогенной флоры: *Neisseria subflava* 10^4 КОЕ/мл, *Acinetobacter baumani* 10^5 КОЕ/мл, *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЕ/мл.

На основании результатов ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне выявили 830 000 копий/мл. ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в крови оказалась отрицательной.

Серологическое исследование показало Ig G VCA, Ig G EBNA, что соответствует поздней пост-инфекции ВЭБ.

По результатам УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов диагностированы эхографические признаки хронического подчелюстного сиалоденита с признаками регионарной лимфоаденопатии.

Относительно исследования общего анализа крови выявили признаки хронического воспаления (СОЭ 22 мм/ч, лимфоциты 56%).

На основании анализа клинико-лабораторных признаков (патент РФ № 2612120 на изобретение) поставили окончательный диагноз: глоссит, обусловленный ВЭБ.

Совместно с врачом-инфекционистом и гастроэнтерологом, назначено персонифицированное лечение:

- Исключить острое, кислое, соленое, горячее на период лечения;
- Полоскание полости рта 0,05% хлоргексидином 3 р.д. в течение 7 дней;
- Ацикловир 200 мг по 1т. 5 р.д., в течение 7 дней;
- Нобазит по 1т. 2 р.д., в течение 5 дней;
- Аппликации Панавир гель на стерильной вате на язык, продолжительностью 10-15 минут, 2 р.д., курс 10 дней;
- Внутримышечные инъекции витаминов группы В (Нейробион) 1 р.д., в течение 6 дней.
- Грудной сбор № 4, внутрь после еды, 3 р.д., в течение 14 дней;

- Йодомарин 200 мкг, по 1 т. 1 р., в течение 1 месяца;
- Стафилококковый бактериофаг — ротовые ванночки по 5 мл в течение 1 минуты, внутрь 15 мл, за час до еды, 2 р.д., 7 дней.
- Энтеросгель — по столовой ложке на стакан воды, внутрь утром натощак, в течение 10 дней.

По окончании курса бактериофагов назначение Бифиформ по 1 капсуле 3 р.д., в течение 7 дней.

Плановая санация и профессиональная гигиена полости рта назначены через 7 дней с момента начала терапии.

Оценка качества проведенного лечения предложенным персонифицированным алгоритмом осуществлена клиническими и лабораторными методами исследования.

Повторный прием через 3 месяца: Пациентка отмечает исчезновение жалоб, уменьшение количества налета на спинке языка, сохранение сухости в полости рта по утрам. Объективно снижена гиперплазия нитевидных, грибовидных, сосочков языка, сохранена гиперплазия листовидных сосочков и лимфоидной ткани у корня языка справа (Рисунок 14-15).



Рисунок 14. Пациентка Н., 31 год, через 3 мес. после лечения. Уменьшение количества налета на дорзальной поверхности языка, гиперплазии нитевидных сосочков языка



Рисунок 15. Пациентка Н., 31 год, через 3 мес. после лечения. Сохранение гиперплазии листовидных, желобоватых сосочков языка

Повторный ПЦР анализ на ДНК ВЭБ в слюне: 7 200 копий/мл.

Повторный прием через 6 месяцев: Пациентка отмечает полное исчезновение жалоб. Объективно не выявлены налет на дорзальной поверхности языка, гиперплазия нитевидных, грибовидных, листовидных сосочков языка. Сохранена гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка справа (Рисунок 16-17).



Рисунок 16. Пациентка Н., 31 год, через 6 мес. после лечения. Отсутствие налета на дорзальной поверхности языка, гиперплазии нитевидных сосочков языка



Рисунок 17. Пациентка Н., 31 год, через 6 мес. после лечения. Незначительная гиперплазия листовидных, грибовидных сосочков языка

Повторный анализ на ДНК ВЭБ методом ПЦР в слюне: отрицательный.

Полученные данные свидетельствуют о достоверности диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, и эффективности лечения пациентки Н., 31 год с помощью предложенного персонифицированного подхода.

Клинический пример № 2. Пациент Р., 38 лет. Обратился с жалобами на боль, жжение в языке, ощущение сухости в полости рта постоянного характера, не связанные с приемом пищи, наличие окрашенного плотного неснимаемого налета на спинке языка, ощущение инородного тела при глотании.

Из анамнеза заболевания известно о появлении боли и жжения в языке 5 месяцев назад, однако проводимая врачами разных специальностей консультативно-лечебная помощь приносила кратковременное улучшение с дальнейшим усугублением жалоб. Общесоматическая патология: хронический гастрит в стадии компенсации. Вредные привычки - курение.

При визуальном осмотре патологии кожных покровов не выявлено. При мануальном исследовании регионарные лимфатические узлы безболезненны, подвижны, не спаяны с окружающими тканями, размером до 6 мм в подчелюстной области с обеих сторон. Пальпация слюнных желез безболезненна, при массаже подчелюстных слюнных желез выявлена пастозность их консистенции. Осмотр красной каймы губ и преддверия полости рта не выявил патологии, протоки

околоушных слюнных желез не расширены, при двусторонней пальпации слюна из протоков выделяется прозрачная, в сниженном объеме.

Размер языка без признаков патологии, на дорзальной поверхности визуализирован плотный, желто-зеленый налет, не удаляемый при поскабливании шпателем. Гиперплазированы нитевидные, грибковидные, листовидные и желобоватые сосочки языка, гиперплазирована лимфоидная ткань у корня языка с обеих сторон (Рисунок 18-19).

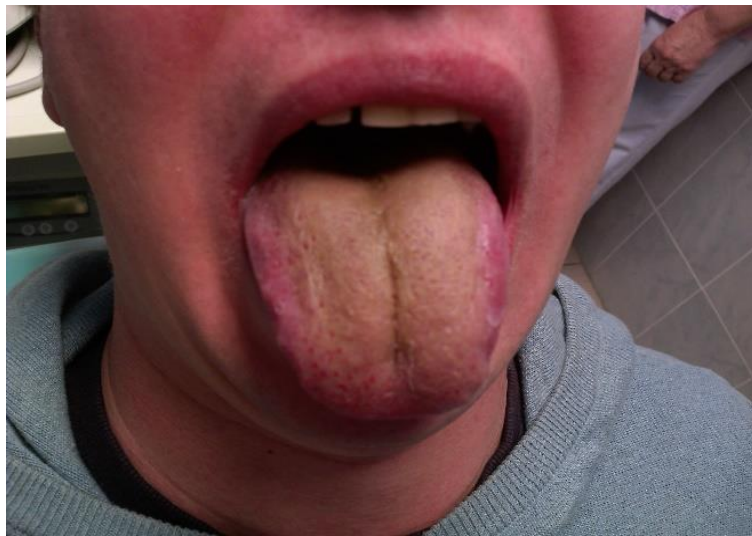


Рисунок 18. Пациент Р., 38 лет. Налет на дорзальной поверхности языка, гиперплазия нитевидных сосочков языка

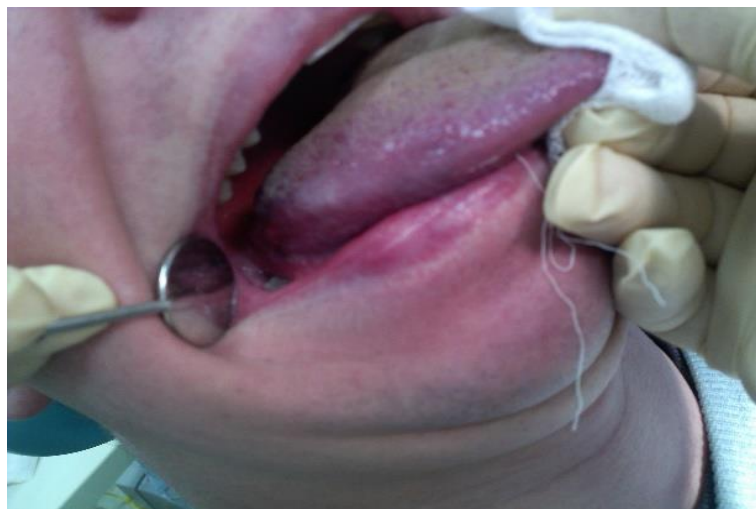


Рисунок 19. Пациент Р., 38 лет. Гиперплазия листовидных, желобоватых сосочков языка

Осмотр дна полости рта патологии не выявил, протоки подчелюстных слюнных желез не расширены, при пальпации слюна из протоков не выделяется.

Индекс КПУ=20, гигиена полости рта неудовлетворительная (ИГР-У=2,0), индекс кровоточивости по Muhlemann 3,0, индекс Рассела 3,5.

Онкопатологии на момент осмотра не выявлено, аутофлуоресцентная стоматоскопия, реализованная аппаратом АФС, визуализировала коричневое свечение налета на дорзальной поверхности языка в сочетании с зеленым свечением СОПР (Рисунок 20).



Рисунок 20. Пациент Р., 38 лет. Аутофлуоресцентная стоматоскопия СОПР аппаратом АФС

Предварительный диагноз: глоссит, обусловленный ВЭБ.

С целью дифференциальной диагностики проведен ряд специальных методов обследования. На основании микробиологического исследования мазка, взятого со СОПР выявили дисбиоз СОПР с высокой активностью роста условно-патогенной флоры: *Streptococcus oralis* 10^4 КОЕ/мл, *Acinetobacter pittii* 10^6 КОЕ/мл, *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЕ/мл.

На основании результатов ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне выявили 16 200 000 копий/мл. ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в крови оказалась отрицательной.

Серологическое исследование показало Ig G VCA, Ig G EBNA, Ig G NA, что соответствует поздней пост-инфекции ВЭБ.

По результатам УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов диагностированы эхографические признаки хронического подчелюстного сиаденита с признаками регионарной лимфаденопатии.

Относительно исследования общего анализа крови выявили признаки хронического воспаления (СОЭ 24 мм/ч, лимфоциты 58%).

На основании анализа клинико-лабораторных признаков (патент РФ № 2612120 на изобретение) установлен окончательный диагноз: глоссит, обусловленный ВЭБ.

При совместной работе с врачом-инфекционистом и гастроэнтерологом, назначено соответствующее персонафицированное лечение:

- Исключить острое, кислое, соленое, горячее на период лечения;
- Полоскание полости рта 0,05% хлоргексидином 3 раза в день, в течение 7 дней;
- Ацикловир 200 мг по 1т. 5 р.д., 7 дней;
- Нобазит по 1т. 2 р.д., 5 дней;
- Аппликации Панавир гель на стерильной вате на язык, продолжительностью 10-15 минут, 2 р.д., курс 10 дней;
- Внутримышечные инъекции витаминов группы В (Нейробион) 1 р.д., 6 дней;
- Грудной сбор № 4, внутрь после еды, 3 р.д., 14 дней;
- Йодомарин 200 мкг, по 1 т. 1 р.д., 1 месяц;
- Стафилококковый бактериофаг — ротовые ванночки по 5 мл в течение 1 минуты, внутрь 15 мл, за час до еды, 2 р.д., 7 дней;
- Энтеросгель — по столовой ложке на стакан воды, внутрь утром натощак, 10 дней;
- По окончании курса бактериофагов назначение Бифиформ по 1 капсуле 3 р.д., 7 дней

Плановая санация и профессиональная гигиена полости рта назначены через 7 дней с момента начала терапии.

Оценка качества проведенного лечения предложенным персонифицированным алгоритмом осуществлена клиническими и лабораторными методами исследования.

Повторный прием через месяц: Пациент отмечает улучшение самочувствия, сохраняются жжение в кончике языка, плотный налет на спинке языка. Объективно клиническая картина без изменений. Контрольный микробиологический анализ мазка, взятого со СОПП: *Str. salivarius* 10^4 КОЕ/мл, *Str. mitis* 10^4 КОЕ/мл, *Neisseria subflava* 10^3 КОЕ/мл, что соответствует восстановлению нормофлоры.

Повторный прием через 3 месяца: Пациент отмечает исчезновение жалоб, уменьшение количества налета на спинке языка, сохранение сухости в полости рта по утрам. Объективно снижена гиперплазия нитевидных, грибовидных, сосочков языка, сохранена гиперплазия листовидных сосочков и лимфоидной ткани у корня языка справа (Рисунок 21-22).



Рисунок 21. Пациент Р., 38 лет, через 3 мес. после лечения. Сохранение гиперплазии листовидных сосочков языка, лимфоидной ткани у корня языка



Рисунок 22. Пациент Р., 38 лет, через 3 мес. после лечения. Уменьшение количества налета на дорзальной поверхности, уменьшение гиперплазии нитевидных сосочков языка

Повторный ПЦР анализ на ДНК ВЭБ в слюне: 68 000 копий/мл.

Повторный прием через 6 месяцев: Пациент отмечает полное исчезновение жалоб. Объективно налет на дорзальной поверхности языка и гиперплазия грибовидных сосочков выражены умеренно, отсутствует гиперплазия нитевидных, листовидных сосочков языка. Сохранена гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка справа (Рисунок 23-24).



Рисунок 23. Пациент Р., 38 лет, через 6 мес. после лечения. Уменьшение налета на дорзальной поверхности языка, гиперплазии нитевидных, грибовидных сосочков языка

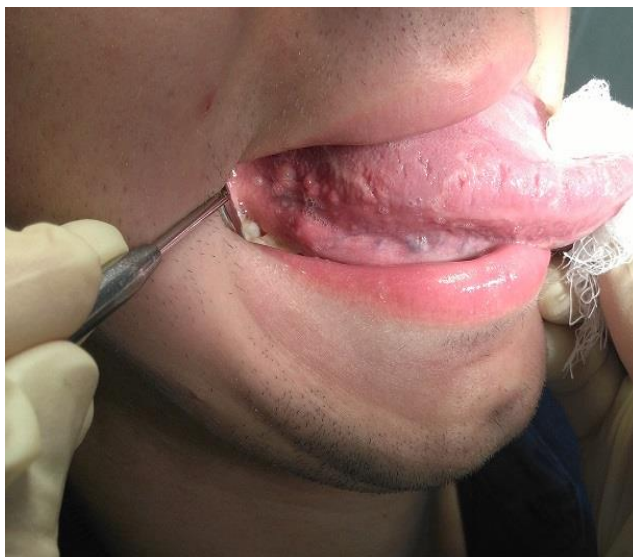


Рисунок 24. Пациент Р., 38 лет, через 6 мес. после лечения. Уменьшение гиперплазии листовидных сосочков языка, лимфоидной ткани у корня языка

Повторный анализ на ДНК ВЭБ методом ПЦР в слюне: отрицательный.

Полученные данные свидетельствуют о достоверности диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, и эффективности лечения пациента Р., 38 лет с помощью предложенного персонифицированного алгоритма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последнего десятилетия проблеме диагностики и лечения хронических заболеваний СОПР уделяется значительное внимание. Результаты национальных исследований, проводимые в РФ под руководством Э. М. Кузьминой с 1999 по 2019 год, свидетельствуют о распространенности заболеваний СОПР от 8 до 11% среди взрослого населения. В то время как за рубежом, по данным исследований Rosario Rioboо Crespo, 2005, данные показатели варьируют от 4,1% до 52,6%.

При этом в современном обществе имеется тенденция к росту заболеваемости хроническими герпесвирусными инфекциями. По данным Сорокиной А. А., 2020, доля вирусных глосситов среди острых и хронических вирусных поражений СОПР, составляет 35,98%. Одним из наиболее изучаемых в последнее время герпесвирусов, является ВЭБ (вирус герпеса IV типа). Инфицирование им до 90% детей в первые три года жизни, наряду с длительной асимптомной сероконверсией приводит к тому, что до 100% взрослого населения к 40 годам имеет антитела как к ВЭБ, так и зачастую к нескольким типам вируса герпеса. Однако несмотря на пожизненную персистенцию ВЭБ в В-лимфоцитах и эпителиальных клетках полости рта, клинические формы его активности при иммунодефицитных состояниях чрезвычайно разнообразны не только по органам-мишеням (ИМ, тонзиллит, пневмония, недифференцированное лихорадочное состояние, энцефалит) но и по характеру течения заболевания (доброкачественное/злокачественное). При этом ученые утверждают, что не исключена этиологическая роль ВЭБ в развитии иных хронических заболеваний, которые пока не удалось классифицировать. Ярким примером данного вывода является повышение титра ВЭБ в слюне при глосситах, корреляционная связь между которыми слабо освещена в работах.

Основными способами диагностики ВЭБ-инфекции в организме являются метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК к ВЭБ

(качественно /количественно) в крови и серологическое исследование на антитела класса М и G к антигенам ВЭБ с определением их avidности. Оба метода позволяют диагностировать характер течения (острая/хроническая), стадию ВЭБ-инфекции, и признаны «золотым» стандартом диагностики ИМ (Holman J. et al., 2012). Однако их недостатком является ограниченность суждений об изолированном воздействии вируса на ткани и органы, поражаемые при ИМ, без учета его стоматологических проявлений. На наш взгляд, изучение титра ВЭБ в слюне позволит не только диагностировать соответствующий глоссит, но и предотвратить генерализацию инфекции путем своевременного назначения соответствующего лечения совместно с врачами-инфекционистами.

Ввиду отсутствия клинических протоколов лечения вирусных глосситов, предпочтение в практике отдается направлению пациентов к врачам-инфекционистам. Терапия оральной волосатой лейкоплакии, обусловленной ВЭБ, является в своей основе до сих пор симптоматической и не изложена в виде алгоритма. Современные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической ВЭБ-инфекции, разработанные сообществом инфекционистов, делают акцент на системный характер течения заболевания, без учета местных проявлений вируса.

Таким образом, имеющиеся данные отечественной и иностранной литературы свидетельствуют о том, что хроническая ВЭБ-инфекция является повсеместно распространенной среди населения земного шара любого возраста и пола. Её формы проявления многообразны и требуют детального рассмотрения. В частности, пожизненная персистенция вируса в лимфоэпителиальных структурах ротоглотки является предрасполагающим фактором к развитию соответствующего глоссита, клиника и лечение которого мало изучены в настоящее время, что способствует генерализации инфекции и усугублению иммунодефицитного состояния.

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности диагностики и лечения глоссита, обусловленного ВЭБ.

В соответствии с поставленной целью и задачами было обследовано 152 пациента обоего пола в возрасте от 20 до 72 лет с заболеваниями языка, имеющие сходную клиническую картину. Все пациенты предъявляли жалобы на боли и жжение в языке; налет на спинке языка плотный, бело-желтый, не удаляемый при поскабливании средствами домашней гигиены; жалобы на сухость в полости рта; наличие пенистой слюны; ощущение инородного тела при глотании. Стоматологический статус каждого пациента оценивали по состоянию твердых тканей зубов (посредством подсчета индекса КПУ_з, КПУ_{пов}), уровня гигиены каждого пациента, состоянию тканей пародонта. Определяли местные травмирующие факторы: острые края зубов и ортопедических конструкций, контакт с металлическими пломбами и др. Использовали метод аутофлуоресцентной стоматоскопии с помощью аппарата АФС с целью онкоскрининга. Всем пациентам проводили микробиологическое исследование мазка, взятого со СОПР на дисбиоз (КОЕ/мл), ПЦР диагностику на ДНК к ВЭБ в слюне и крови, количественно (копий/мл, Ig копий на 10⁵ копий/мл).

Из 152 обследованных пациентов, в группу по изучению сопутствующих клинико-лабораторных изменений и разработке персонифицированного подхода в лечении вошли 90 пациентов с подтвержденным диагнозом глоссит, обусловленный ВЭБ. С целью обследования локальных причин ксеростомии и определения стадии и степени генерализации хронической ВЭБ-инфекции, данным пациентам проводили дополнительные лабораторные исследования: УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов; ПЦР диагностику на ДНК ВЭБ в крови (Ig копий на 10⁵ копий/мл); серологическое исследование на антитела класса М и G к антигенам ВЭБ; общий анализ крови.

Изучение клинических рекомендаций по ведению больных хроническим ИМ, протокола ведения больных с дисбактериозом кишечника в совокупности со стандартами оказания медицинской помощи стоматологическим больным, позволило обобщить стандартный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ. При совместной работе врача-стоматолога, врача-инфекциониста и гастроэнтеролога, назначали щадящую диету с исключением острого, соленого,

кислого и горького; профессиональную гигиену полости рта проводили без использования аппарата Air flow. В случае обнаружения острых краев зубов проводят их шлифовку. С целью устранения несостоятельных ортопедических конструкций пациенты направляются к соответствующим специалистам. Плановую санацию полости рта назначают через 7 дней с момента начала терапии; в качестве противовирусной терапии назначали препараты из группы аналогов нуклеозидов, индукторов интерферона и группы других иммуномодуляторов; при обнаружении клинико-лабораторных признаков подчелюстного сиалоденита, назначали системные препараты с противовоспалительным действием (за исключением антибактериальных препаратов), препараты, обладающие свойством разжижать секрет слюнных желез, и препараты из группы гомеопатических; при выявлении дисбиоза СОПР использовали полоскания антисептиками широкого спектра действия курсом не более 10 дней, назначали антибактериальные препараты согласно результатам антибиотикорезистентности, препараты энтеросорбирующего и пробиотического действия.

Однако отсутствие при стандартном алгоритме местного этиотропного лечения хронической ВЭБ-инфекции и подавление роста нормальной микрофлоры антибактериальными препаратами (при коррекции дисбиоза СОПР), послужили основой в персонализации лечения глоссита, обусловленного ВЭБ: назначали местную противовирусную терапию в виде аппликаций на язык противовирусных гелей/линимента, активных в отношении ВЭБ; коррекцию дисбиоза СОПР осуществляли назначением помимо полосканий антисептиками широкого спектра действия, соответствующих бактериофагов (без применения антибактериальных препаратов) системно и местно (в виде ротовых ванночек) курсом 7-10 дней.

Эффективность предложенного персонализированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, оценивали на основании динамики жалоб, данных клинического осмотра, результатов контрольной ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне через 3 и 6 месяцев после окончания курса терапии, а также результатов контрольного микробиологического исследования через 3 месяца после лечения.

Сравнение эффективности стандартного и персонифицированного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, проводили между соответствующими группами в количестве 40 и 50 пациентов, анализируя: жалобы и данные объективного осмотра в исследуемых группах через 3 и через 6 месяцев с момента начала терапии, динамику результатов ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне через 3 и через 6 месяцев с момента начала лечения, результаты лечения дисбиоза СОПР через 7 дней с момента окончания курса коррекции, частоту рецидивов через 6 месяцев с момента начала выбранной терапии.

Анализ рассмотренных клинических случаев позволил предположить такие заболевания СОПР, как глоссит, обусловленный ВЭБ у 90 (59,2%) пациентов, глоссалгия у 15 (9,8%) пациентов, хронический гиперпластический кандидоз СОПР у 34 (22,4%) пациента, веррукозная форма лейкоплакии СОПР у 13 (8,6%) пациентов.

Неосведомленность врачей об особенностях диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, подтверждается у них безрезультатными лечебно-консультативными мероприятиями, которые либо не приносили улучшения, либо вызывали усугубление жалоб. Эти факты свидетельствуют о пробелах в достоверной диагностике заболеваний СОПР. Низкий процент случаев упоминания 15 (9,8%) пациентами о перенесенном ИМ может быть связан с зачастую стертыми формами течения ИМ, преимущественно детским возрастом и нерегулярным проведением лабораторных проб врачами для диагностики ИМ при признаках ОРВИ у детей.

Результаты исследований показали, что на момент осмотра имели место отклонения в степени вязкости слюны и пальпации слюнных желез. У 95 (62,5%) пациентов выявляли пенистую слюну, при сниженном тургоре СОПР у 10 (6,5%) пациентов. Состояние протоков околоушных слюнных желез при этом было без патологических изменений, пальпация желез не отличалась от нормы, слюна выделялась в умеренном количестве. Однако у 90 (59,2%) лиц подчелюстные слюнные железы отличались пастозностью при пальпации, а слюна из протоков при массаже выделялась либо скудно в 40 (26,3%) случаях, либо вовсе не

выделялась у 42 (27,6%) обследованных. Подчелюстные лимфатические узлы при этом были увеличены у 20 (13,2%) лиц до 6 мм, что было подтверждено результатами эхографических признаков хронического подчелюстного сиалоденита и регионарной лимфоаденопатии по результатам УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов. Полученные данные подтверждаются фактом пожизненной персистенции ВЭБ преимущественно в клетках протоков слюнных желез и индуцированием их необратимой гиперплазии в случае реактивации инфекции. Поэтому чрезвычайно важно подбирать корректную симптоматическую терапию, направленную на купирование ксеростомического синдрома на период этиотропного лечения ВЭБ-инфекции.

Помимо слюнных желез, гиперпластические явления были визуализированы при осмотре языка у 90 (59,2%) обследованных, в виде плотного, неснимаемого при поскабливании шпателем, бело-желтого налета, гиперплазии всех сосочков языка и гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка. При этом именно сочетание гиперплазии указанных структур явилось достоверным диагностическим критерием глоссита, обусловленного ВЭБ.

Высокие показатели распространенности кариеса зубов (83,4%) интенсивности кариеса ($25,05 \pm 4,04$) с преобладанием показателей «П» - $8,57 \pm 1,65$ и «У» - $8,86 \pm 1,45$, в сочетании с индексом ИГР-У $3,6 \pm 0,55$ ($p=0,0212$), свидетельствовали о неудовлетворительной гигиене полости рта на фоне обострения хронических заболеваний СОПР, что способствует росту условно-патогенной флоры и как факт, развитию дисбиоза СОПР. Тяжелая степень воспаления десневого комплекса при индексе РМА $45,04 \pm 3,26\%$, наряду с преобладанием компонента «П» и «У» и среднетяжелой степенью поражения пародонта ($4,3 \pm 0,44$ ($p=0,022$)), указывают на необходимость просветительных мероприятий по индивидуальной гигиене полости рта, в совокупности с плановой санацией полости рта.

Отсутствие во всех случаях объектов гашения флуоресценции по результатам аутофлуоресцентной стоматоскопии, является важным этапом характеристики течения ВЭБ ассоциированного глоссита, по причине доказанного факта участия

вируса в индукции онкологических процессов челюстно-лицевой области. Поэтому важно развивать онконастороженность у врачей-стоматологов всех направлений подготовки.

Анализ результатов микробиологического исследования выявил преобладание *Candida albicans* у 39 (25%) пациентов с соответствующим диагнозом хронический гиперпластический кандидоз СОПР. Однако ярко выраженный дисбиоз СОПР мы наблюдали у пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, который сопровождался доминированием желудочно-кишечной и дыхательной условно-патогенной флоры с высокой степенью роста на СОПР (10^4 - 10^6 КОЕ/мл). Активность нормофлоры при этом была снижена до 10^2 - 10^4 КОЕ/мл. Полученные данные коррелировали с положительными результатами ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне у 90 (59,2%) пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ. Данный факт можно объяснить понижением как гуморального, так и клеточного иммунитета на фоне реактивации вирусной инфекции, что требует максимально щадящих способов коррекции дисбиоза без воздействия на нормофлору. Помимо дезинтоксикационной терапии и назначения пробиотических комплексов, актуальна замена антибактериальных препаратов на бактериофаги.

Рассматривая результаты ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне, мы выявили вирусная нагрузку с количественными показателями от 300 до 84 000 000 копий/мл у 83 (92,3%) пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ. Однако были обнаружены как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты от 17,7% до 40% обследованных с другими рассмотренными заболеваниями СОПР, что послужило причиной поиска достоверных клинико-лабораторных признаков глоссита, обусловленного ВЭБ.

Были выбраны часто встречающиеся и общедоступные в практике врачей-стоматологов клинико-лабораторные признаки глоссита, обусловленного ВЭБ, в количестве восьми: жалобы на боли, жжение, покалывание в языке (97,8%); отсутствие нарушения вкусовых ощущений (95,9%); наличие гиперплазии всех сосочков (94,4%); отсутствие связи парестезий с приемом пищи (100%); жалобы на сухость в полости рта (92,3%); наличие плотного, неснимаемого налета на

дорсальной поверхности языка (98%); наличие гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка (100%); ПЦР диагностика на ДНК ВЭБ в слюне (92,3%).

Анализируя жалобы на постоянные боли, жжение, покалывание в языке, мы сделали вывод, что они имеют место не только у 88 (97,8%) пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, но и 5 (14,7%) лиц с хроническим гиперпластическим кандидозом СОПР и 3 (20%) пациентов с глоссалгией. Нарушение вкусовых ощущений при ВЭБ глоссите выявили у 3 (3,3%) пациентов, что при кандидозе составило 8 (70,6%) случаев, глоссалгии – 13 лиц (86,7%), лейкоплакии – 2 (15,4%) случая. Жалобы на сухость в полости рта были зарегистрированы у 83 (92,3%) обследованных с глосситом, 26 (76,8%) пациентов с кандидозом, 12 (80%) пациентов с глоссалгией и 9 (69,2%) лиц с лейкоплакией. Наличие плотного, неснимаемого налета на дорсальной поверхности языка характерно для 88 (98%) пациентов с ВЭБ глосситом, 31 (91,5%) пациентов с кандидозом, 3 (26,7%) лиц с глоссалгией и 3 (23,1%) пациентов с лейкоплакией. Гиперплазия всех сосочков была выявлена преимущественно при ВЭБ глоссите – 85 (94,4%) пациентов, и не встречалась при других рассмотренных заболеваниях. Гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка была выявлена у всех пациентов с глосситом и от 2 (13,3%) до 4 (30,8%) пациентов с кандидозом, глоссалгией и лейкоплакией. Полученные результаты позволили нам сделать вывод, что на основании единичного признака установить диагноз глоссит, обусловленный ВЭБ, не представляется возможным.

Проведя суммирование баллов по каждому из восьми клинико-лабораторных признаков по каждому заболеванию СОПР, мы разработали диагностическую шкалу. Были получены высокосignимые отличия между суммой баллов при хроническом гиперпластическом кандидозе СОПР $3,73 \pm 0,90$ ($p < 0,001$), веррукозной форме лейкоплакии СОПР $1,65 \pm 1,59$ ($p < 0,001$) и глоссите, обусловленном ВЭБ $5,59 \pm 0,65$, что достаточно для их достоверной диагностики. Однако полученная нами не статистически значимая разница между глоссалгией $5,00 \pm 0,71$ ($p = 0,152$) и исследуемым глосситом $5,59 \pm 0,65$, послужила причиной уменьшения количества достоверных клинико-лабораторных признаков путем ROC-анализа.

Анализ построенной ROC-кривой позволил выявить наилучшую точку разделения по достоверности признаков в количестве пяти, при которых показатель AUC составил 0,92 ($p < 0,001$) при 95% ДИ. Полученный результат позволил достоверно диагностировать глоссит, обусловленный ВЭБ на основании именно пяти любых клинико-лабораторных признаков из перечисленных восьми, чему соответствовало высокое ОШ=8,18 (95% ДИ: 3,78–17,72). При этом мы получили уже статистически значимую разницу между глоссалгией (77%) и исследуемым глосситом (96%) при $p = 0,041$, хроническим гиперпластическим кандидозом СОПР (18%) и исследуемым глосситом (96%) при $p < 0,001$, веррукозной формой лейкоплакии СОПР и исследуемым глосситом (96%) при $p < 0,001$, что подтвердилось соответствующими показателями $Se = 95,6\%$, $Sp = 77,4\%$, $ОШ = 73,7$ (95% ДИ: 23,0–236,6). Поставленная задача достоверной диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ была реализована высокой прогностической ценностью отрицательного результата, при котором повышается вероятность получения положительного результата.

Анализ исследований методом ПЦР на ДНК ВЭБ в крови, выявил положительный результат у 19 (21,1%) пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, в количестве от 0,4 до 2,7 $Ig 10^5$ копий/мл. Полученные результаты позволили нам судить о генерализованном характере течения хронической ВЭБ-инфекции, что подтверждается многочисленными работами отечественных и зарубежных авторов. Являясь золотым стандартом диагностики, повышенная вирусная нагрузка в крови была использована не только для своевременного направления данных пациентов на лечение к врачу-инфекционисту, но и для доказательства стоматологической составляющей хронической ВЭБ-инфекции.

Следуя золотому стандарту диагностики, мы обнаружили антитела класса G к VCA, EBNA антигенам вируса с высокой степенью авидности от 92 до 98%, что подтвердило длительный хронический характер течения ВЭБ-инфекции у взрослых, и соответствовало поздней паст-инфекции. Полученные результаты соответствуют современным стандартам диагностики ВЭБ-инфекции

Наговицкой Н. А., 2016, однако в силу отсутствия подобных исследований в стоматологической практике, носят описательный характер.

Результаты общего анализа крови показали у 31 (56,3%) пациентов характерное повышение СОЭ, лимфоцитов и/или эритроцитов, сопровождающееся понижением палочкоядерных, сегментоядерных лейкоцитов и эозинофилов, что позволило нам подтвердить хронический характер течения глоссита, обусловленного ВЭБ.

Эффективность персонифицированного алгоритма лечения исследуемого глоссита мы оценивали у 50 пациентов на основании динамики жалоб и данных объективного осмотра, которые были прямо пропорциональны уменьшению вирусной нагрузки в слюне, через 3 и через 6 месяцев после окончания курса терапии. Через 3 месяца после окончания курса терапии, полное исчезновение жалоб отмечали у 35 (70%) пациентов, уменьшение – у 12 (24%) лиц и сохранение жалоб у 3 (6%) пациентов. Объективно у 47 (94%) обследованных наблюдали уменьшение количества налета на дорзальной поверхности языка, уменьшение гиперплазии листовидных, желобоватых сосочков и лимфоидной ткани у корня языка. Гиперплазия нитевидных, грибовидных сосочков языка отсутствовала у 32 (68,1%) из них, и была снижена у 15 (31,9%) пациентов. Сохранение исходной клинической картины выявлено у 3 (6%) пациентов, что сопровождалось и сохранением у них жалоб. Через 6 месяцев после окончания курса терапии среди оставшихся 15 пациентов с выраженной клинической картиной, полное исчезновение жалоб наблюдали у 9 (60%), сохранение жалоб у 6 (40%). От общего числа обследованных пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, рецидив отмечали у 10 (20%) лиц. 36 (72%) пациентов отмечали исчезновение плотного неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка, при осмотре было выявлено отсутствие гиперплазии листовидных, грибовидных, нитевидных сосочков языка. У 34 (68%) пациентов исчезла гиперплазия желобоватых сосочков и лимфоидной ткани у корня языка. Рецидив у 10 (20%) пациентов характеризовался появлением сухости в полости рта и покалываний в кончике языка, усилением гиперплазии желобоватых сосочков языка и повышением

вирусной нагрузки в слюне по результатам ПЦР диагностики. На основании анализа результатов ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне мы выявили за весь период исследования снижение показателей вирусной нагрузки у 74 (82,2%) пациентов, возрастание (несмотря на лечение) у 13 (14,4%) пациентов и без изменений у 13 (3,4%) обследованных. Полученные результаты указывают на пробелы в работах по изучению местных проявлений хронической ВЭБ-инфекции, что требует совместной работы врачей стоматологов и инфекционистов.

Анализируя результаты контрольного микробиологического исследования мазка, взятого со СОПР, по окончании курса коррекции дисбиоза с акцентом на бактериофаги, мы выявили восстановление нормофлоры у 52 (86,7%) пациентов с исследуемым глосситом, с активностью роста 10^4 - 10^5 КОЕ/мл и сохранение дисбиоза СОПР у 8 (13,3%) с низкой степенью активности роста соответствующей условно-патогенной флоры (до 10^4).

При сравнении эффективности персонифицированного (группа 1) и стандартного (группа 2) алгоритмов лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, не было выявлено отличий по возрастному признаку между группами в 50 и 40 пациентов ($p=0,757$).

Анализируя динамику жалоб через 3 месяца после окончания курса терапии, полное исчезновение жалоб отмечали у 35 (70%) пациентов 1 группы и 13 (32,5%) пациентов 2 группы, уменьшение – у 12 (24%) лиц 1 группы и 5 (12,5%) 2 группы, сохранение жалоб у 3 (6%) пациентов 1 группы и 15 (37,5%) пациентов 2 группы. Объективно динамика местной клинической картины прямо пропорционально соответствовала уменьшению жалоб. Через 6 месяцев после окончания курса терапии, мы выявили полное исчезновение жалоб у 36 (72%) пациентов 1 группы и 13 (32,5%) пациентов 2 группы. При стандартном алгоритме наблюдали сохранение гиперплазии желобоватых сосочков и лимфоидной ткани у корня языка у 30 (75%) пациентов, в то время как при персонифицированном алгоритме у 32 (80%) лиц. Статистический анализ полученных результатов позволил получить ОШ 5,87 при 95% ДИ ($p<0,001$) через 6 месяцев с момента начала выбранной терапии. Повышение относительной пользы (ПОП) 132,7% соответствует

клинически значимому эффекту персонафицированного алгоритма лечения, повышение абсолютной пользы (ПАП) 41,5% подтверждает выраженную разницу в частоте благоприятных исходов между исследуемыми группами. Полученный показатель ЧБНЛ=2 дал возможность доказать высокую эффективность персонафицированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, как число лиц, которым нужно провести назначение соответствующих препаратов чтобы получить эффект (исчезновение жалоб) у одного пациента.

В соответствии с работами Holman J. и соавт., 2012 мы оценивали течение ВЭБ-инфекции по уровню вирусной нагрузки в слюне через 3 и через 6 месяцев с момента начала лечения. Исходные данные количества копий ВЭБ в обеих группах статистически не различались ($p=0,543$), соответственно группы однородны. Через 3 месяца было выявлена в 4 раза выше эффективность персонафицированного алгоритма лечения исследуемого глоссита, что в сравнении со стандартным алгоритмом составило 47000,0 и 220000,0 ($p=0,036$). Аналогичную картину мы наблюдали в ходе анализа вирусной нагрузки в слюне через 6 месяцев с момента начала лечения, эффективность персонафицированного подхода при которой в 8 раз превалировала над группой со стандартным лечением: 300,0 и 2550,0 ($p=0,003$).

Анализ результатов контрольного микробиологического исследования мазка через 3 месяца после лечения, выявил исчезновение условно-патогенной флоры у 52 (86,7%) пациентов 1 группы и 28 (70%) пациентов 2 группы. Активность роста оставшейся условно-патогенной флоры была 10^2 - 10^3 КОЕ/мл в 1 группе, и 10^4 - 10^5 КОЕ/мл иной присоединившейся условно-патогенной флоры во 2 группе. Клинически 43 (86%) пациента 1 группы отмечали уменьшение чувства сухости в полости рта и количества налета на спинке языка в течение первой недели терапии бактериофагами, в то время как 28 (70%) пациентов 2 группы предъявляли жалобы на увеличение приведенных показателей. Полученные результаты можно объяснить выраженными побочными действиями антибактериальных препаратов, для которых нехарактерна прицельная активность в отношении условно-патогенной флоры. Высокие показатели активности роста присоединившейся условно-патогенной флоры подтверждают работы

Зырянова С. К., 2016, о прогрессирующей антибиотикорезистентности населения земного шара и усугублении дисбактериоза посредством бесконтрольного и безосновательного применения антибиотиков. Таким образом, мы получили выраженную эффективность персонифицированного алгоритма лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, в том числе за счет щадящей и продуктивной коррекции дисбиоза СОПР бактериофагами.

Анализируя частоту рецидивов через 6 месяцев по окончании выбранного курса лечения, мы выявили минимальное их количество у 14 (28%) пациентов 1 группы и 27 (67,5%) пациентов 2 группы. Сопоставление полученных результатов по сравнению эффективности персонифицированного и стандартного алгоритмов лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, позволило нам выявить прямую корреляционную связь между исчезновением жалоб. Статистический анализ полученных данных показал ОШ 4,44 при 95% ДИ ($p < 0,001$) через 6 месяцев с момента начала выбранной терапии. Повышение относительной пользы (ПОП) 93,9% подтверждает клинически значимый эффект предложенного подхода, повышение абсолютной пользы (ПАП) 35,2% доказывает выраженную разницу в частоте благоприятных исходов между исследуемыми группами. Полученный показатель ЧБНЛ=3 дал возможность доказать высокую эффективность персонифицированного подхода в лечении глоссита, обусловленного ВЭБ, как число лиц, которым нужно провести назначение соответствующих препаратов чтобы получить эффект (отсутствие рецидива) у одного пациента.

В результате получили, что эффективность лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, основанная на принципах доказательной медицины, наиболее высока в группе с персонифицированным алгоритмом, который заключался в добавлении местного противовирусного компонента (гель/линимент) и коррекции дисбиоза СОПР бактериофагами системно и местно.

Таким образом, разработанный нами алгоритм диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, основан на диагностической шкале совокупности клинико-лабораторных признаков в количестве пяти. Способ позволяет врачам-стоматологам достоверно и своевременно диагностировать данное

заболевание. Предложенный персонифицированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, является высокоэффективным, безопасным и перспективным, что подтверждается результатами контрольных клинико-лабораторных исследований (ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне, микробиологического исследования мазка, взятого со СОПР). Сравнение алгоритмов лечения ВЭБ ассоциированного глоссита на основании динамики жалоб, данных объективного осмотра, динамики результатов ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне, результатов лечения дисбиоза СОПР и частоты рецидивов, доказывает выраженную эффективность персонифицированного алгоритма, что в конечном итоге позволяет избежать осложнений и рецидивов заболевания.

Выводы

1. К достоверным клинико-лабораторным признакам глоссита, обусловленного ВЭБ, относятся: жалобы на боли, жжение, покалывание в языке (97,8%); жалобы на сухость в полости рта (92,3%); отсутствие связи парестезий с приемом пищи (100%); отсутствие нарушения вкусовых ощущений (95,9%); наличие плотного, неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка (98%); наличие гиперплазии всех сосочков (94,4%); наличие гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка (100%); положительные результаты ПЦР диагностики ВЭБ в слюне (92,3%).

Разработка диагностической шкалы позволяет выявить минимальную совокупность перечисленных клинико-лабораторных признаков ВЭБ обусловленного глоссита в сумме 5, с наивысшей чувствительностью (95,6%), специфичностью (77,4%), высоким AUC (0,92) при $p < 0,001$ и ОШ=8,18 при 95% ДИ.

2. Результаты дополнительных лабораторных исследований при глоссите, обусловленном ВЭБ, позволили выявить ряд отклонений, индуцируемых вирусной природой заболевания: показатели вирусной нагрузки в слюне от 300 до 84 000 000 копий/мл у всех пациентов; положительные результаты ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в крови у 10 (11,1%) обследованных, что говорит о генерализации хронической ВЭБ-инфекции, с показателями от 0,4 до 2,7 Ig 10⁵ копий/мл; преобладание Ig G VCA, Ig G EBNA к антигенам ВЭБ и отсутствие Ig M у всех пациентов; хронический подчелюстной сиалоденит с признаками регионарной лимфоаденопатии у 49 (54,5%) обследованных; дисбиоз СОПР у 63 (70%) пациентов; у 31 (56,3%) пациента повышение СОЭ, лимфоцитов, снижение палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, что подтвердило хронический характер течения глоссита.

3. Персонифицированный алгоритм лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, включает в себя общепринятый алгоритм противовирусной терапии ВЭБ

инфекции, а также местные противовирусные препараты группы индукторов интерферона/аналогов нуклеозидов, бактериофаги в случае обнаружения дисбиоза СОПР, направленные на коррекцию выявленных клинико-лабораторных отклонений в комплексе с мероприятиями по совместной работе с инфекционистами, гастроэнтерологами.

4. Применение предложенного персонафицированного алгоритма лечения у 50 пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, позволило доказать его высокую эффективность на основании полного исчезновения жалоб через 3 месяца у 35 (70%) пациентов и у 9 (60%) пациентов через 6 месяцев с момента начала терапии (χ^2 16,1 при ОШ 5,87 (95%ДИ), $p < 0,001$) что сопровождалось динамичным уменьшением вирусной нагрузки в слюне каждые 3 месяца в среднем у 86% обследованных; восстановления нормофлоры у 52 (86,7%) пациентов через 3 месяца с момента начала терапии.

5. Сравнение эффективности персонафицированного (1 группа) и стандартного (2 группа) алгоритмов лечения глоссита, обусловленного ВЭБ, позволило выявить выраженную продуктивность персонафицированного алгоритма на основании: полного исчезновения жалоб через 3 месяца с момента начала лечения у 35 (70%) пациентов 1 группы и у 13 (32,5%) пациентов 2 группы; полного исчезновения жалоб через 6 месяцев после окончания курса терапии у 36 (72%) пациентов 1 группы и у 13 (32,5%) пациентов 2 группы; выраженного уменьшения количества вирусной нагрузки в слюне каждые 3 месяца в 6 и 8 раз больше у пациентов 1 группы ($p < 0,001$); восстановление нормофлоры через 3 месяца после лечения у 52 (86,7%) пациентов 1 группы и 28 (70%) пациентов 2 группы; рецидив через 6 месяцев после окончания выбранного курса терапии у 14 (28%) пациентов 1 группы и у 27 (67,5%) лиц 2 группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагноз глоссит, обусловленный ВЭБ, необходимо устанавливать при наличии не менее пяти из перечисленных клинико-лабораторных признаков: жалоб на боли, жжение, покалывание в языке; жалоб на сухость в полости рта; отсутствия нарушения вкусовых ощущений; наличия плотного, неснимаемого налета на дорзальной поверхности языка; наличия гиперплазии всех сосочков; наличия гиперплазии лимфоидной ткани у корня языка; положительной ПЦР диагностики на ДНК ВЭБ в слюне.
2. Всем пациентам с глосситом, обусловленным ВЭБ, необходимо назначать ПЦР исследование на ДНК вируса в слюне (количественно), УЗИ слюнных желез и периферических лимфатических узлов с целью диагностики степени активности вируса в указанных структурах и назначения адекватной терапии.
3. В случае обнаружения хронического подчелюстного сиалоденита рационально назначение системных препаратов с противовоспалительным действием, препаратов, обладающих свойством разжижать секрет слюнных желез, и препаратов из группы гомеопатических.
4. Всем пациентам с глосситом, обусловленным ВЭБ, необходимо проводить регистрацию дисбиоза СОПР. В случае выявления, целесообразно отказаться от назначения антибиотиков и отдавать предпочтение бактериофагам (местно в виде ротовых ванночек и внутрь, 2 раза в день курсом 7-10 дней, в зависимости от степени микробной обсемененности). При этом с целью дезинтоксикации использовать энтеросорбирующие препараты. Для последующего восстановления нормофлоры назначать препараты пробиотического профиля.
5. Профессиональную гигиену полости рта рекомендуется проводить без использования в процессе процедуры аппарата Air flow, с обязательным шлифованием острых краев зубов для предупреждения микроразрушений СОПР.

6. В качестве противовирусной терапии глоссита, обусловленного ВЭБ, предпочтение необходимо отдавать одному из препаратов группы аналогов нуклеозидов, индукторов интерферона или группы других иммуномодуляторов (инозина пранобекс), назначение которых проводить при совместной работе с врачами-инфекционистами.

7. Всем пациентам с глосситом назначать местную противовирусную терапию в виде аппликаций на язык противовирусных гелей/линиментов, активных в отношении ВЭБ, начиная с момента по окончании профессиональной гигиены полости рта, и дальнейшим назначением на дом (3 раза в день, курсом 7-10 дней в зависимости от степени выраженности клинико-лабораторных признаков ВЭБ-инфекции).

8. В рамках до- и последипломного образования организовать циклы занятий, цель которых – повышение знаний в области диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, и применения персонифицированного алгоритма его лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АФС – аутофлуоресцентная стоматоскопия
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВЭБ, ЭБВ – вирус Эпштейна-Барр
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИМ – инфекционный мононуклеоз
 ИГР-У – упрощенный индекс гигиены полости рта
 КПУ – интенсивность поражения зубов кариесом, где К — количество кариозных зубов, П — количество пломбированных зубов, У — количество удаленных / подлежащих удалению зубов
 МАИР – Международное Агентство по Изучению Рака
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
 ОШ – отношение шансов
 ПАП – повышение абсолютной пользы
 ПОП – повышение относительной пользы
 САР – снижение абсолютного риска
 СОПР – слизистая оболочка полости рта
 СОР – снижение относительного риска
 США – Соединенные Штаты Америки
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ЧИЛ – частота исходов в группе лечения
 ЧИК – частота исходов в группе контроля
 ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного
 САEBV – хроническая активная вирус Эпштейна-Барр инфекция
 EBV – Эпштейна-Барр инфекция
 PVI – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
 Ig G-VCA EBV – антитела к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр
 Ig G- EBNA EBV – антитела к ядерному антигену вируса Эпштейна-Барр
 Ig G- EA EBV – антитела к раннему антигену вируса Эпштейна-Барр

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Е. С. Герпес вирусная инфекция у больных язвенной болезнью / Е.С. Абрамова, Г. Н. Фёдоров, Г. А. Никитин. – Текст: непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. – Т. XVIII. - № 3 – С. 52.
2. Баранова, И. П. Клинико-патогенетическая диагностика инфекционного мононуклеоза / И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева. - Текст: непосредственный // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. - 2016. - № 4. - С. 104-108.
3. Бир, Т.В. Трудности в диагностике инфекционного мононуклеоза / Т. В. Бир, Е. В. Дробунина, Е. П. Петренко. - Текст: непосредственный // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. - 2020. - № 1. - С. 40-42.
4. Боковой, А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: учебное пособие для врачей педиатров, инфекционистов, иммунологов / А. Г. Боковой. - Хабаровск: Полиграф-Партнер, 2016. - 275 с. - Текст: непосредственный.
5. Булгакова, В.А. Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозин пранобекса для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией / И. И. Балаболкин, Л. К. Катосова. - Текст: непосредственный // Педиатрическая фармакология. - 2010. - № 5. - С. 30—37.
6. Бородовицина, С. И. Основные заболевания слизистой оболочки рта: атлас / С. И. Бородовицина, Н.А. Савельева, Г.С. Межевикина, Е.Е. Жильцова, Л.Б. Филимонова. - ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: ОТСиОП, 2019. – 316 с. - Текст: непосредственный.
7. Викулов, Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы / Г. Х. Викулов. – М.: Практика, 2014. - 243 с. - Текст: непосредственный.

8. Гаранжа, Т. А. Лабораторная диагностика герпес-вирусных инфекций при нозокомиальной пневмонии у онкогематологических больных / Т. А. Гаранжа, Т. В. Самойлов, Е. И. Берестова. - Текст: непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - № 3. - С. 50-54.
9. Гончарова, Е.В. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и у здоровых лиц / Е. В. Гончарова, Н. Б. Сенюта, К. В. Смирнова, Л. Н. Щербак, В. Э. Гурцевич. - Текст: непосредственный // Вопросы вирусологии. - 2015. - Т. 60. - № 2. - С. 11-17.
10. Данилевский, Н. Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Москва, ОАО «Стоматология», 2001. - 268 с.
11. Ершов, Ф.И. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский. - Текст: непосредственный // Вопросы вирусологии. - 2015. - Т. 60. - № 2. - С. 5-10.
12. Зайцев, И.А. Гепатиты, вызванные вирусом Эпштейна – Барр / И.А. Зайцев, В.Т. Кириенко. - Текст: непосредственный // Здоров'я України 21 сторіччя: медична газета. – 2016. – № 9. – С.52.
13. Загородняя, Е. Б. Морфологический анализ плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Е. Б. Загородняя, Г. И. Оскольский, Е.Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих, А. С. Загородний, А. В. Щеглов. - Текст: непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2011. – Т.1. - № 11. – С. 82-85.
14. Зеленова, Е. Г. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов. - Текст: непосредственный // Нижний Новгород: Издательство НГМА. - 2004. - 158 с. - Текст: непосредственный.
15. Зубко, Е.А. Современное течение инфекционного мононуклеоза у взрослых / Е.А. Зубко, В. А. Шилин. - Текст: непосредственный // Forcipe. - 2019. - Т. 2 Спецвыпуск. - С. 470.

16. Зурочка, А.В. Синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), спектр его иммунобиологической активности и практическое применение / А. В. Зурочка, М. А. Добрынина, Е. Б. Зуева, В. В. Дукардт, И. Н. Лаврентьева, А. П. Сухобаевская, В. А. Гриценко - Текст: непосредственный // Российский иммунологический журнал. - 2017. - Т.11 (20). - №. 2. - С.137-140.
17. Иванова, Л. А. Микрофлора полости рта здорового человека. / Л. А. Иванова, А. Б. Чередникова. - Текст: непосредственный // Современные аспекты медицины и биологии. Часть 2. Материалы V межрегиональной межвузовской научной конференции молодых ученых и студентов 21-24 апреля 2008 г. — Ижевск, 2008. — С. 312-314.
18. Исаков, В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций (Руководство для врачей) / С. А. Сельков, Л. К. Мошетьева, Г. М. Чернакова. – СПб.-М.: Практика, 2004. – С. 58-63. - - Текст: непосредственный.
19. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – СПб.: СпецЛит. - 2013. – 670 с. - Текст: непосредственный.
20. Исаков, А. В. Герпесвирусные инфекции человека / А. В. Исаков. - СПб.: Спецлит, 2013. - 354 с. - Текст: непосредственный.
21. Касимова, Е. Б. Ключевые вопросы диагностики и лечения инфекционного мононуклеоза / Е. Б. Касимова. - Текст: непосредственный // Астраханский медицинский журнал. - 2016. – Т. 4. - № 5. - С. 38-44.
22. Катагадзе, З.Г. Иммунодиагностика и иммунотерапия / З. Г. Катагадзе. - Текст: непосредственный // Вестник РАМН. - 1999. - № 5. - С. 19-22.
23. Казюлин, А.Н. Оптимизация антихеликобактерной терапии в современной клинической практике / А. Н. Казюлин, Е. В. Парцвиния-Виноградова, Д. Т. Дичева, Е. Г. Лебедева, Н. Л. Головкина. - Текст: непосредственный // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18. – С.32–36.
24. Киргизов, К.И. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии / К. И.

- Киргизов, Е. В. Скоробогатова. - Текст: непосредственный // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. - Т.2. - № 2. – С. 77–83.
25. Климова, Р. Р. Частота обнаружения герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией и их влияние на тяжесть заболевания / Р. Р. Климова. - Текст: непосредственный // Педиатрия. – 2014. – Т. 3. - № 1. – С. 44–49.
26. Насырова, Г.А. Модели государственного регулирования страховой деятельности [Электронный ресурс] / Г.А.Насырова // Вестник Финансовой академии. - 2003. - N 4. - Режим доступа: [http://vestnik.fa.ru/4\(28\)2003/4.html](http://vestnik.fa.ru/4(28)2003/4.html).
27. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым, больным инфекционным мононуклеозом [Электронный ресурс]. – 2013 [доступ от 21.03.2018]. Режим доступа: https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Inf_mononucl.pdf.
28. Коваленко, А.Л. Циклоферон. Лечение и профилактика гриппа и других ОРВИ: Сборник научных работ / А. Л. Коваленко, Е. Г. Шафранская, Е. Н. Мухоярова, В. В. Валеев – СПб.: Тактик-Студио, 2015. – 184 с. - Текст: непосредственный.
29. Крамарев, С.А. Инозин пранобекс в практике врача-педиатра / С. А. Крамарев. - Текст: непосредственный // Педиатрия. Восточная Европа. - 2014. - № 1. - С. 70—76.
30. Котлова, В. Б. Оптимизация лечения Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей / В. Б. Котлова. - Текст: непосредственный // Детские инфекции. - 2015. - № 3. - С. 43-48.
31. Котлова, В. Б. Оптимизация лечения Эпштейн-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей / В. Б. Котлова, С. П. Кокорева, А. В. Трушкина. - Текст: непосредственный // Детские инфекции. - 2015. - № 3. - С. 43–48.
32. Кудин, А. П. Хроническая ВЭБ-инфекция и хронические ВЭБ-ассоциированные заболевания / А. П. Кудин. - Текст: непосредственный // Медицинские новости. – 2006. – Т. 1. - № 8. – С. 25–31.

33. Кускова, Т.К. Семейство герпесвирусов на современном этапе / Т. К. Кускова, Е. Г. Белова. - Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2004. – Т. 5. – С. 611-619.
34. Кусельман, А. И. Герпесвирусные инфекции у детей / А. И. Кусельман, И.Л. Соловьева, А.П. Черданцев. - Ульяновск: УлГУ, 2017. – 280 с. - Текст: непосредственный.
35. Кускова, Т. К. Семейство герпес-вирусов на современном этапе / Т. К. Кускова, Е. Г. Белова. - Текст: непосредственный // Лечащий врач. — 2004. — №5. — С.6–10.
36. Лавренова, Г.В. Наш опыт лечения инфекционного мононуклеоза. Новые технологии в оториноларингологии / Г.В. Лавренова. - Текст: непосредственный // Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию профессора Н.В. Мишенькина. – Омск, 2016. – С.24–28.
37. Литусов, Н.В. Герпесвирусы. Иллюстрированное учебное пособие / Н. В. Литусов. – Екатеринбург: УГМУ, 2018. – 26 с. - Текст: непосредственный.
38. Любошенко, Т.М. Клинико-иммунологические аспекты инфекции, вызванной вирусом простого герпеса / Т. М. Любошенко. - Текст: непосредственный // Международный научно-исследовательский журнал. - № 1 (43). – Ч. 3. - С. 62-64.
39. Лукиных, Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Л. М. Лукиных. - Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. - 367 с. - Текст: непосредственный.
40. Львов, Д. К. Медицинская вирусология: Руководство / Д. К. Львов. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2008. – 656 с. - Текст: непосредственный.
41. Мальцев, Д.В. Синдром хронической усталости, ассоциированный с герпесвирусными инфекциями / Д. В. Мальцев - Текст: непосредственный // Международный неврологический журнал. - 2019. - № 4 (106). - С. 5-19.

42. Марданлы, С. Г. Распространенность вирусов герпеса среди контингентов различного возраста / С. Г. Марданлы, В. А. Арсеньева, С. С. Марданлы, С. В. Ротанов. - Текст: непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. - № 2. - С. 50—55.
43. Марданлы, С. Г. Герпесвирусные инфекции / С. Г. Марданлы. - Орехово-Зуево: ГГТУ, 2017. – 244 с. - Текст: непосредственный.
44. Миронкова, Е.А. Инфицированность донорского материала вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике / Е. А. Миронкова, П. В. Макаров, О. С. Слепова, Р. А. Гундорова, А. Э. Кугушева, В. В. Демкин. - Текст: непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. Т. 4. – С. 48–51.
45. Михнева, С.А. Инфекционный мононуклеоз: характеристика проявлений эпидемического процесса. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение / С. А. Михнева, Ю. Ю. Гришина, Е. В. Кухтевич, Ю. В. Мартынов. - Текст: непосредственный. - 2017. - № 5. - С. 61–64.
46. Михнева, С. А. Оценка качества клинической диагностики инфекционного мононуклеоза / С. А. Михнева. - Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2019. - Т. 17. - № 8. - С. 54-57.
47. Михнева, С.А. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса / С.А. Михнева, Ю.Ю. Гришина, Е.В. Кухтевич, Ю.В. Мартынов. - Текст: непосредственный // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2017. — № 5. — С. 61-64.
48. Нестерова И.В. Моно и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита / И. М. Нестерова, Е. О. Халтурина. - Текст: непосредственный // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2018. - Т.22. - № 2. - С. 226-234.
49. Орадова, О. Ш. Особенности течения герпесвирусной инфекции в перинатальной патологии / О. Ш. Орадова, Е. К. Камзина. - Текст:

- непосредственный // Вестник Казахского медицинского университета. - 2014. - № 1. - С. 296-297.
50. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — С. 114-115.
51. Перадзе, Х. Д. Особенности герпес вирусов / Х. Д. Перадзе, А. А. Сухорук. - Текст: непосредственный // Педиатр. - 2010. - Т. I. - № 2. - С. 78-80.
52. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 216 с. - Текст: непосредственный.
53. Пермякова, А.В. О возрастных особенностях инфекционного мононуклеоза / А. В. Пермякова, И. И. Львова, А. Ю. Дерюшева. - Текст: непосредственный // Пермский медицинский журнал. - 2017. - Т. XXXIV. - № 5. - С. 63-68.
54. Пизова, Н. В. Клиника, диагностика и лечение синдрома хронической усталости / Н. В. Пизова. - Текст: непосредственный // Медицинский совет. - 2015. - № 2. - С. 20-24.
55. Покровский, В. И. Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний / В.И. Покровский, М.Г. Творогова, Г.А. Шипулин. – М.: Бином, 2013. – 648 с. - Текст: непосредственный.
56. Пронькина, Н.С. Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции / Н. С. Пронькина. - Текст: непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2013. - № 5. – С. 124-128.
57. Савенкова, М.С. Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпес-вирусных инфекций / М. С. Савенкова, М. П. Савенков, А. А. Афанасьева, Н. А. Абрамова. – М.: Практика, 2015. – 20 с. - Текст: непосредственный.
58. Самсыгина, Г. А. Герпесвирусные инфекции у детей / Г. А. Самсыгина. - Текст: непосредственный // Consilium medicum. – 2016. - № 2. - С. 18-23.

59. Слепова, О. С. Исследования вируса герпеса человека 6-го типа и других герпес-вирусов, вызывающих заболевания глаз, методом полимеразной цепной реакции / О. С. Слепова. - Текст: непосредственный // Вопросы вирусологии. – 2015. - Т. 10. - № 4. – С. 45–48.
60. Соколова, Н.А. Оценка лейкоцитарной формулы / Н. А. Соколова. - Текст: непосредственный // Справочник зав. КДЛ. – 2016. – № 1. – 44- 50 С.
61. Тимченко, В.Н. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-моноклеоз) в практике врача: руководство для врачей / В. Н. Тимченко, С. А. Хмилевская. - СПб.: СпецЛит, 2017. - 527 с. - Текст: непосредственный.
62. Триско, А. А. Особенности клеточного иммунитета при острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / А. А. Триско. - Текст: непосредственный // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2015. - Т. 20. - № 4. - С. 13-16.
63. Филатова, Т. Г. Герпесвирусная инфекция / Т. Г. Филатова. — Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2014. — 51 с. - Текст: непосредственный.
64. Цветкова, Л. А. Заболевания слизистой оболочки рта и губ. 3 е изд. / Л. А. Цветкова, С. Д. Аксамит, Л. В. Арутюнов, Ю. Н. Петрова, Л. А. Аксамит. – М.: МЕДпресс информ, 2009. – 208 с. - Текст: непосредственный.
65. Чупрынова, М.Ю. Роль вируса Эпштейн-Барр в патологии органов желудочно-кишечного тракта / М. Ю. Чупрынова, Е. А. Потрохова, Н. В. Соболюк. - Текст: непосредственный // Детские инфекции. 2013, С. 33–40
66. Шабашова, Н. В. Местный иммунитет и микробиота ротовой полости (обзор) / Н. В. Шабашова, Е. Ю. Данилова. - Текст: непосредственный // Проблемы медицинской микологии. – 2015. - Т.17. - № 4. – С. 4–13.
67. Шестакова, И. В. Лечить или не лечить Эпштейна – Барр-вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик / И. В. Шестакова. - Текст: непосредственный // Инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 12-24.
68. Якушина, С. А. Влияние персистенции вируса Эпштейна–Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний / С. А. Якушина, Л. Б.

- Кистенева. - Текст: непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2018. – Т. 4. - № 1. – С. 22–27.
69. Якушина, С. А. Принципы терапии хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний / С. А. Якушина. - // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. – Т. 5. - № 2. - С. 38-46.
70. Abbas, A.K. Specialized immunity et epithelial barriers and in immune privileged tissues / A. K. Abbas, A. H. Lichtman, S. Pillai. - Text direct // Cell. and Molec. Immun. ELSEVIER Saunders. – 2015. – 535 p.
71. Ashvin, Kuri Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom / Kuri Ashvin. - Text direct // BMC Public Health. - 2020. - Vol. 20. – P. 912.
72. Ahmed, El-Sharkawy, Lobna Al Zaidan, Ahmed Malki Front Epstein–BarrVirus-Associated Malignancies: Roles of Viral Oncoproteins in Carcinogenesis / Ahmed, El-Sharkawy, Lobna Al Zaidan, Ahmed Malki. – Text electronic // Front Oncol. – 2018. – Aug. – doi: 10.3389/fonc.2018.00265. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6082928/>.
73. Anders, Fugl Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice / Fugl Anders. - Text electronic // BMC Fam Pract. – 2019. – May. – doi:10.1186/s12875-019-0954-3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518816/>.
74. Auwaerter, P. G. Infectious mononucleosis in middle age / Auwaerter P. - Text direct // JAMA. – 1999. - Vol. 281. – P. 454-459.
75. Agmon-Levin, N., Zafrir Y., Kivity S. et al. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia following immunization with the hepatitis B vaccine: another angle of the ‘autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants’ (ASIA) / Agmon-Levin, N., Zafrir Y., Kivity S. et al. – Text direct // Immunol. Res. - 2014. - Vol. 60 (2–3). - P. 376-383.
76. Agelidis, A. M., Hadigal S. R., Jaishankar D., Shukla D. (2017). Viral activation of heparanase drives pathogenesis of herpes simplex virus-1 / Agelidis, A. M.,

- Hadigal S. R., Jaishankar D., Shukla D. - Text direct // Cell Rep. – Vol.20. – P. 439–450.
77. Barton, J.C., Bertoli L.F., Barton J.C., Acton R.T. Fibromyalgia in 300 adult index patients with primary immunodeficiency / Barton, J.C., Bertoli L.F., Barton J.C., Acton R.T. - Text direct // Clin. Exp. Rheumatol. - 2017. Vol. 105(3). - P. 68-73.
78. Ball, R.J., Avenell A., Aucott L., Hanlon P., Vickers M.A. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein–Barr virus and rheumatoid arthritis. - Text electronic // Arthritis Res Ther. - 2015. – Sep. - DOI: 10.1186/s13075-015-0755-6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587583/>.
79. Ben, Z. Katz A. Validated Scale for Assessing the Severity of Acute Infectious Mononucleosis / Ben, Z. Katz A. - Text direct // J Pediatr. – 2019. – Jun. – Vol. 209. – P. 130–133.
80. Bu, W, Hayes GM, Liu H, Gemmell L, Schmeling DO, Radecki P et al. Kinetics of Epstein–Barr Virus (EBV) neutralizing and virus-specific antibodies after primary infection with EBV / Bu, W, Hayes GM, Liu H, Gemmell L, Schmeling DO, Radecki P et al. - Text direct // Clin Vaccine Immunol. - 2016. - Vol. 23. – P. 363–369.
81. Bu, W, Hayes GM, Liu H, Gemmell L, Schmeling DO, Radecki P, Aguilar F, Burbelo PD, Woo J, Balfour HH Jr, Cohen JI. Kinetics of Epstein-Barr virus (EBV) neutralizing and virus-specific antibodies after primary infection with EBV / Bu, W, Hayes GM, Liu H, Gemmell L, Schmeling DO, Radecki P, Aguilar F, Burbelo PD, Woo J, Balfour HH Jr, Cohen JI. - Text direct // Clin Vaccine Immunol. – 2016. - Vol. 23. – P. 363-369.
82. Crawford, D. H. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus. Philos Trans R Soc Lond B / Crawford, D. H. - Text direct // Biol Sci. - 2001. - Apr. - Vol. 355. – P. 461–473.
83. Corstjens, PLAM, Abrams WR, Malamud D. Detecting viruses by using salivary diagnostics / Corstjens, PLAM, Abrams WR, Malamud D. - Text direct // J Am Dent Assoc. – 2012. – Vol. 143. P. 12–18.

84. Coleman, C.B., Wohlford E.M., Smith N.A., King C.A., Ritchie J.A., Baresel P.C. et al. Epstein–Barr virus type 2 latently infects T cells, inducing an atypical activation characterized by expression of lymphocytic cytokines / Coleman, C.B., Wohlford E.M., Smith N.A., King C.A., Ritchie J.A., Baresel P.C. et al. - Text direct // J Virol. – 2015. – Vol. 89(4). – P. 230–232.
85. Coleman, C.B., Wohlford E.M., Smith N.A., King C.A., Ritchie J.A., Baresel P.C. et al. Epstein–Barr virus type 2 latently infects T cells, inducing an atypical activation characterized by expression of lymphocytic cytokines / Coleman, C.B., Wohlford E.M., Smith N.A., King C.A., Ritchie J.A., Baresel P.C. et al. - Text electronic // J Virol. - 2015. – Dec. - DOI: 10.1128/JVI.03001-14. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4338898/>.
86. Cohen, JI. Epstein-Barr virus vaccines / Cohen, JI. - Text electronic // Clin Transl Immunol.2015.Nov.- doi:10.1038/cti.2015.4.URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740969/>.
87. Cohen, J.I., Jaffe E.S., Dale J.K., Pittaluga S.P., Heslop H.E., Straus S.E et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein–Barr virus disease: a 28-year experience in the United States / Cohen, J.I., Jaffe E.S., Dale J.K., Pittaluga S.P., Heslop H.E., Straus S.E et al. - Text direct // Blood. – 2011. – Vol. 117(22). – P. 58–65.
88. Das, B., Morrow R., Huang R., Fixler D. Persistent Epstein–Barr viral load in Epstein–Barr viral naive pediatric heart transplant recipients: Risk of late-onset post-transplant lymphoproliferative disease / Das, B., Morrow R., Huang R., Fixler. - Text direct // D. World J. Transplant. - 2016. - Vol. 6. - P. 729–735.
89. Dokmeci, E., Xu L., Robinson E., Golubets K., Bottomly K., Herrick C.A. EB13 deficiency leads to diminished T helper type 1 and increased T helper type 2 mediated airway inflammation / Dokmeci, E., Xu L., Robinson E., Golubets K., Bottomly K., Herrick C.A. - Text direct // Immunology. - 2011. – Vol. 4. – P. 559–566.

90. De Paor, M, O'Brien K, Fahey T, Smith SM. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever) / De Paor, M, O'Brien K, Fahey T, Smith. - Text direct // SM. Cochrane Database Syst Rev. - 2016. –Vol. 12.
91. Draborg, A.H., Duus K., Houen G. Epstein–Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases / Draborg, A.H., Duus K., Houen G. - Text electronic // Clin Dev Immunol. - 2013. – Jan. - DOI: 10.1155/2013/535738. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817975/> (date of access: 05.06.2020).
92. Erdei, A, Isaák A, Török K, Sándor N, Kremlitzka M, Prechl J, et al. Expression and role of CR1 and CR2 on B and T lymphocytes under physiological and autoimmune conditions / Erdei, A, Isaák A, Török K, Sándor N, Kremlitzka M, Prechl J, et al. - Text direct // Mol Immunol. – 2009. – Vol. 46. – P. 2767–2773.
93. Gao, LW. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China / Gao, LW. et al. - Text direct // World J Pediatr. - 2011. – Vol. 7. – P. 745–749.
94. CG, Teo Viral infections in the mouth / CG, Teo. - Text direct // Oral Diseases. – 2002. – Vol. 8 (Suppl. 2). – P. 88–90.
95. Graciela, Andrei Novel Therapeutics for Epstein–Barr / Graciela Andrei. - Text electronic // Virus Molecules. – 2019. – Mar. - doi: 10.3390/molecules24050997. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6429425/> (date of access: 05.06.2020).
96. Goscé, L, Winter JR, Taylor GS, Lewis JEA, Stagg HR. Modelling the dynamics of EBV transmission to inform a vaccine target product profile and future vaccination strategy / Goscé, L, Winter JR, Taylor GS, Lewis JEA, Stagg HR. - Text electronic // Sci Rep. - 2019. – Jun. - doi: 10.1038/s41598-019-45381-y. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6594949/> (date of access: 05.06.2020).

97. Hadinoto, V. et al. On the dynamics of acute EBV infection and the pathogenesis of infectious mononucleosis / Hadinoto, V. et al. - Text direct // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 1420–1427.
98. Hem Chandra, Jha The Role of Gammaherpesviruses in Cancer Pathogenesis, Shuvomoy Banerjee / Hem Chandra, Jha. - Text electronic // Erle S. Robertson Pathogens. – 2016. - Mar. - doi: 10.3390/pathogens5010018 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809354/> (date of access: 05.06.2020).
99. Hem C., Jha, Yonggang Pei, Erle S. Robertson Epstein-Barr Virus: Diseases Linked to Infection and Transformation / Hem C., Jha, Yonggang Pei, Erle S. Robertson. - Text electronic // Front Microbiol. – 2016 – Oct. - 25. - doi: 10.3389/fmicb.2016.01602.URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078142/> (date of access: 05.06.2020).
100. Hem C., Jha Epstein–Barr Virus: Diseases Linked to Infection and Transformation / Hem C., Jha. - Text electronic // Front Microbiol. - 2016.- Okt. - doi:10.3389/fmicb.2016.01602.URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078142/> (date of access: 05.06.2020).
101. Janka, G.E., Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment / Janka, G.E., Lehmborg K. - Text direct // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2013. – P. 605–611.
102. Jessica, E Yager, Amalia S Magaret, Steven R Kuntz, Stacy Selke, Meei-Li Huang, Corey Casper, Anna Wald. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program / Jessica, E Yager, Amalia S Magaret, Steven R Kuntz, Stacy Selke, Meei-Li Huang, Corey Casper, Anna Wald. - Text direct // J Infect Dis. – 2017. – Jul. – 15. - 216(2). – P.198–202.
103. Johnson, KH, Webb CH, Schmeling DO, Brundage RC, Balfour HH. Epstein-Barr virus dynamics in asymptomatic immunocompetent adults: an intensive 6-month study / Johnson, KH, Webb CH, Schmeling DO, Brundage RC, Balfour HH. - Text electronic // Clin Transl Immunol. – 2016. – May. – URL:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910122/> (date of access: 05.06.2020).
104. Keisuke, Kawamoto A distinct subtype of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: adult patients with chronic active Epstein-Barr virus infection-like features / Keisuke, Kawamoto. -Text electronic // Haematologica. 2018.Jun.doi:10.3324/haematol.2017.174177.URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6058795/> (date of access: 05.06.2020).
 105. Kourieh, A, et al. Prevalence of human herpesviruses infections in nonmalignant tonsils: the SPLIT study / Kourieh, A, et al. - Text direct // J Med Virol. - 2019. – Vol. 91. - P. 687–697.
 106. Maria, K. Smatti Epstein–BarrVirus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update / Duaa W. Al-Sadeq, Nadima H. Ali, Gianfranco Pintus, Haissam Abou-Saleh, Gheyath K. Nasrallah. - Text electronic // Front Oncol. – 2018. – Jun. - 13. - doi: 10.3389/fonc.2018.00211.URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008310/> (date of access: 05.06.2020).
 107. Myung-Soo, Kang Epstein–Barrvirus latent genes / Myung-Soo Kang. - Text direct // Elliott Kieff Exp Mol Med. - 2015 – Jan. - 47(1). 131p.
 108. Odame, J, Robinson J, Khodai-Booran N, Yeung S, Mazzulli T, Stephens D, et al. Correlates of illness severity in infectious mononucleosis / Odame, J, Robinson J, Khodai-Booran N, Yeung S, Mazzulli T, Stephens D, et al. - Text direct // Can J Infect Dis Med Microbiol. – 2014. –Vol. 25. – P. 277–280.
 109. Oka, S., Nohgawa M. EB virus reactivation triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in a healthy adult / Oka, S., Nohgawa M. - Text direct // Leuk Res Rep. - 2017. – Vol. 8. – P. 1–3.
 110. Okamoto, A, Yanada M, Inaguma Y, Tokuda M, Morishima S, Kanie T, et al. The prognostic significance of EBV DNA load and EBER status in diagnostic specimens from diffuse large B-cell lymphoma patients / Okamoto, A, Yanada M, Inaguma Y, Tokuda M, Morishima S, Kanie T. - Text direct // Hematol Oncol. – 2017. – Vol. 35. – P. 87–93.

111. Okuno, Y., Murata T., Sato Y., Muramatsu H., Ito Y., Watanabe T., Okuno T., Murakami N., Yoshida K., Sawada A., et al. Defective Epstein–Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy / Okuno, Y., Murata T., Sato Y., Muramatsu H., Ito Y., Watanabe T., Okuno T., Murakami N., Yoshida K., Sawada A., et al. - Text direct // *Nat. Microbiol.* – 2019. –Vol. 4. – P.404–413.
112. Pender, M.P. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein–Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis / Pender, M.P. - Text electronic // *Autoimmune Dis.* - 2012. - DOI: 10.1155/2012/189096. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270541/> (date of access: 05.06.2020).
113. Prichard, M.N. Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir. *Rev* / Prichard, M.N. - Text direct // *Med. Virol.* - 2009. –Vol. 19. –P. 215–229.
114. Pastore, L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Lo Muzio L. Oral manifestations of celiac disease / Pastore, L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Lo Muzio L. - Text direct // *J Clin Gastroenterol.* – 2008. 42(3). – P. 224-232.
115. Pierre, Tattevin Increasing Incidence of Severe Epstein-Barr Virus-Related Infectious Mononucleosis: Surveillance Study / Pierre Tattevin. - Text direct // *J Clin Microbiol.* – 2006. – May. - 44(5). – P. 1873–1874.
116. Pullum, D.A., Shen H., Wang M., Rahman A., Glazer R.I., Cardin R.D. Efficacy of N-methanocarbothymidine against genital herpes simplex virus type 2 shedding and infection in guinea pigs / Pullum, D.A., Shen H., Wang M., Rahman A., Glazer R.I., Cardin R.D. - Text electronic // *Antivir. Chem. Chemother.* - 2015. – Feb. - doi: 10.1177/2040206614566581. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890498/> (date of access: 05.06.2020).
117. Razia, Abdool Gafaar Khammissa Epstein-Barr Virus and Its Association with Oral Hairy Leukoplakia: A Short Review / Razia, Abdool Gafaar Khammissa. - Text electronic // *J Dent.* - 2016. – Mar. - 7. - doi: 10.1155/2016/4941783. –

- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4800082/> (date of access: 05.06.2020).
118. Roliński, J., Grywalska E., Pyzik A., Dzik M., Opoka-Viniarska V., Surdacka A. et al. Interferon alpha as antiviral therapy in chronic active Epstein–Barr virus disease with interstitial pneumonia – case report / Roliński, J., Grywalska E., Pyzik A., Dzik M., Opoka-Viniarska V., Surdacka A. et al. - Text direct // BMC Infect Dis. – 2018. –18(1). - 190p.
 119. Sauvageau, G, Stocco R, Kasparian S, Menezes J. Epstein–Barr virus receptor expression on human CD8+ (cytotoxic/suppressor) T lymphocytes / Sauvageau, G, Stocco R, Kasparian S, Menezes J. - Text direct // J Gen Virol. – 1990. – V. 71. – P. 379–386.
 120. Sharma, M., Bender B.J., Kamil J.P., Lye M.F., Pesola J.M., Reim N.I., Hogle J.M., Coen D.M. Human Cytomegalovirus UL97 Phosphorylates the Viral Nuclear Egress Complex / Sharma, M., Bender B.J., Kamil J.P., Lye M.F., Pesola J.M., Reim N.I., Hogle J.M., Coen D.M. - Text direct // J. Virol. - 2014. – Vol. 89. P. 523–534.
 121. Sarwari, NM, Khoury JD, Hernandez CM. Chronic Epstein Barr virus infection leading to classical Hodgkin lymphoma / Sarwari, NM, Khoury JD, Hernandez CM. - Text electronic // BMC Hematol. – 2016. – Mar. - doi: 10.1186/s12878-016-0059-3. –URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407908/> (date of access: 05.06.2020).
 122. Saburi, M, Ogata M, Satou T, et al. Successful cord blood stem cell transplantation for an adult case of chronic active Epstein-Barr virus infection / Saburi, M, Ogata M, Satou T, et al. - Text direct // Intern Med. - 2016. – Vol. 55(23). - P. 349–355.
 123. Servat, E, Ro BW, Cayatte C, Gemmell L, Barton C, Rao E et al. Identification of the critical attribute(s) of EBV gp350 antigen required for elicitation of a neutralizing antibody response in vivo / Servat, E, Ro BW, Cayatte C, Gemmell L, Barton C, Rao E et al. Vaccine 2015; 33: 6771–6777.

124. Swerdlow, SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / Swerdlow, SH, Campo E, Pileri SA, et al. - Text direct // *Blood*. 2016. – 127(20). – P. 375–390.
125. Sonia, Jangra Epstein-Barr Virus and Innate Immunity: Friends or Foes? / Sonia Jangra, Kit-San Yuen, Michael George Botelho, Dong-Yan Jin. - Text electronic // *Microorganisms*. – 2019. – Jun. – 7. - doi: 10.3390/microorganisms7060183. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617214/> (date of access: 05.06.2020).
126. Takamasa, Ishii Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan / Takamasa, Ishii. - Text direct // *J Infect Chemother*. – 2019. - Jun. – Vol. 25(6). – P. 431–436.
127. Trottier, H, Delage G, Hu J, Robitaille N, Buteau C, Tucci M, et al. Detection of Epstein-Barr virus in leucoreduced blood products / Trottier, H, Delage G, Hu J, Robitaille N, Buteau C, Tucci M, et al. - Text direct // *Vox Sang*. -2015. – Vol. 2. – P. 199–201.
128. Tanner, JE, Coincon M, Leblond V, Hu J, Fang JM, Sygusch J, Alfieri C. Peptides designed to spatially depict the Epstein-Barr virus major virion glycoprotein gp350 neutralization epitope elicit antibodies that block virus-neutralizing antibody 72A1 interaction with the native gp350 molecule / Tanner, JE, Coincon M, Leblond V, Hu J, Fang JM, Sygusch J, Alfieri C. - Text direct // *J Virol*. – 2015. – Vol. 89. - P. 493–495.
129. Ville, S., Imbert-Marcille B.M., Coste-Burel M., Garandeau C., Meurette A., Cantarovitch D., Giral M., Hourmant M., Blancho G., Dantal J. Impact of antiviral prophylaxis in adults Epstein–Barr Virus-seronegative kidney recipients on early and late post-transplantation lymphoproliferative disorder onset: A retrospective cohort study / Ville, S., Imbert-Marcille B.M., Coste-Burel M., Garandeau C., Meurette A., Cantarovitch D., Giral M., Hourmant M., Blancho G., Dantal J. – Text direct // *Transpl. Int*. – 2018. – 128p.

130. Vieira, Rda R, Ferreira LL, Biasoli É, Bernabé DG, Nunes CM, Miyahara GI. Detection of Epstein-Barr virus in different sources of materials from patients with oral lichen planus: a case-control study / Vieira, Rda R, Ferreira LL, Biasoli É, Bernabé DG, Nunes CM, Miyahara GI. – Text direct // J Clin Pathol. - 2016. – Vol. 69(4). – P. 358–363.
131. Wang, F.Z., Roy D., Gershburg E., Whitehurst C.B., Dittmer D.P., Pagano J.S. Maribavir inhibits Epstein–Barr virus transcription in addition to viral DNA replication / Wang, F.Z., Roy D., Gershburg E., Whitehurst C.B., Dittmer D.P., Pagano J.S. – Text electronic // J. Virol. – 2009. - Sep. - doi: 10.1128/JVI.01575-09. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786727/> (date of access: 05.06.2020).
132. Wass, M. Chronic active Epstein–Barr virus infection of T-cell type, systemic form in an African migrant: Case report and review of the literature on diagnostics standards and therapeutic options / M. Wass, M. Bauer, R. Pfannes, K. Lorenz, A. Odparlik, L. P. Muller, C. Wickenhauser. - Text electronic // BMC Cancer. – 2018/ - 18. - doi: 10.1186/s12885-018-4861-0. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169008/> (date of access: 05.06.2020).
133. Womack, J. Common questions about infectious mononucleosis / J. Womack, D. Jimenez. - Text direct // Am Fam Physician. – 2015. Vol. 91(6). – P. 372–376.
134. Walling, D. M., Etienne W., Ray A. J., Flaitz C. M., Nichols C. M. Persistence and transition of Epstein-Barr virus genotypes in the pathogenesis of oral hairy leukoplakia / Walling, D. M., Etienne W., Ray A. J., Flaitz C. M., Nichols C. M.- Text electronic // Journal of Infectious Diseases. - 2004. Nov. - doi: 10.1086/421708. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125397/> (date of access: 05.06.2020).
135. Widman, D.G. In vitro toxicity and efficacy of verdinexor, an exportin 1 inhibitor, on opportunistic viruses affecting immunocompromised individuals / D.G. Widman, S. Gornisiewicz, S. Shacham, S. Tamir. - Text electronic // PLoS ONE. –

2018. – Oct. - 13. - doi: URL: 10.1371/journal.pone.0200043. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192554/> (date of access: 05.06.2020).
136. Wu, T., Wang Y., Yuan Y. Antiviral activity of topoisomerase II catalytic inhibitors against Epstein–Barr virus / Wu, T., Wang Y., Yuan Y. - Text electronic // Antiviral. Res. - 2014 – Oct. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169008/> (date of access: 17.11.2019) (date of access: 05.06.2020).
137. Young, LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises / Young, LS, Yap LF, Murray PG. – Text direct // Nat Rev Cancer. – 2016.Vol. 16(12). – P. 789–802.
138. Yager, J.E., Magaret A.S., Kuntz S.R., Selke S., Huang M.L., Corey L., Casper C., Wald A. Valganciclovir for the Suppression of Epstein–Barr Virus Replication / Yager, J.E., Magaret A.S., Kuntz S.R., Selke S., Huang M.L., Corey L., Casper C., Wald A. – Text electronic // J. Infect. Dis. – 2017. - May. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854009/> (date of access: 05.06.2020).