

© Коллектив авторов, 2025
УДК 616-092

Попова И.А.¹, Литвицкий П.Ф.¹, Вуколова М.Н.¹, Мальцева Л.Д.¹, Бойко А.А.², Аполлонова И.А.², Силаева А.С.¹

Цифровое моделирование процесса хронического тонзиллофарингита с субфебрилитетом, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией

¹МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²МГТУ им. Н.Э. Баумана, 105005, Россия, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5

Введение. В условиях активного внедрения цифровых технологий в здравоохранение особое внимание уделяется концепции цифрового двойника – виртуальной модели пациента или патологического процесса, которая позволяет анализировать динамику заболевания, прогнозировать исход и подбирать наиболее эффективные схемы лечения. Цель работы – осуществить цифровое моделирование и создать цифрового двойника процесса хронического тонзиллофарингита с субфебрилитетом, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией.

Методика. В исследовании, основанном на ретроспективных данных пациентов, разработана математическая модель, включающая клинические параметры, лабораторные показатели, выраженность симптомов и реакцию на терапию. На основе этой модели создан цифровой двойник патологического процесса, позволивший провести сценарное моделирование течения болезни и оценить эффективность различных подходов к лечению.

Результаты. В результате моделирования выявлена высокая эффективность комбинированной терапии (валацикловир + аминодигидрофталазиндион натрия) в снижении выраженности симптомов. Также установлены статистически значимые корреляции между вирусной нагрузкой, температурной реакцией и клиническими проявлениями, что подтверждает диагностическую и прогностическую ценность цифрового моделирования.

Выводы. Таким образом, применение цифровых двойников при ХТФ демонстрирует потенциал в разработке персонализированных лечебных стратегий и оптимизации медицинских решений.

Ключевые слова: цифровое моделирование; цифровой двойник; искусственный интеллект; хронический тонзиллофарингит; субфебрилитет; герпесвирусная инфекция

Для цитирования: Попова И.А., Литвицкий П.Ф., Вуколова М.Н., Мальцева Л.Д., Бойко А.А., Аполлонова И.А., Силаева А.С. Цифровое моделирование процесса хронического тонзиллофарингита с субфебрилитетом, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(4): 133–149.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.133-149

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Попова И.А.; сбор и обработка материала – Мальцева Л.Д.; подготовка иллюстративного материала – Силаева А.С.; статистическая обработка материала – Бойко А.А.; написание текста – Литвицкий П.Ф.; редактирование – Аполлонова И.А., Вуколова М.Н. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Попова Инга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: popova_i_a_2@staff.sechenov.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.07.2025

Принята к печати 25.11.2025

Опубликована 30.12.2025

Popova I.A.¹, Litvitskiy P.F.¹, Vukolova M.N.¹, Maltseva L.D.¹, Boiko A.A.², Apollonova I.A.², Silaeva A.S.¹

Digital modeling of the chronic tonsillopharyngitis process with low-grade fever associated with herpesvirus infection

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2;

²Bauman Moscow State Technical University (BMSTU, Bauman MSTU), 105005, Russia, Moscow, 2nd Baumanskaya str., 5

Background. In the context of active integration of digital technologies into healthcare, particular attention is given to the concept of the digital twin – a virtual model of a patient or pathological process that allows for analysis of disease dynamics, outcome prediction, and selection of the most effective treatment strategies. The aim -to perform digital modeling and create a digital twin of the process of chronic tonsillopharyngitis with subfebrile temperature, associated with herpesvirus infection.

Methods. Based on retrospective patient data, a mathematical model was developed incorporating clinical parameters, laboratory findings, symptom severity, and therapeutic response. Using this model, a digital twin of the pathological process was created, enabling scenario-based simulations of disease progression and evaluation of various treatment approaches.

Results. The modeling revealed a high effectiveness of combination therapy (valacyclovir + aminodihydrophthalazinedione sodium) in reducing symptom severity. Statistically significant correlations were also identified between viral load, temperature response, and clinical manifestations, confirming the diagnostic and prognostic value of digital modeling. **Conclusion.** Thus, the use of digital twins in CTP demonstrates strong potential for the development of personalized therapeutic strategies and optimization of clinical decision-making.

Keywords: digital modeling; digital twin; artificial intelligence; chronic tonsillopharyngitis tonsillitis; subfebrile temperature; herpesvirus infections

For citation: Popova I.A., Litvitskiy P.F., Vukolova M.N., Maltseva L.D., Boiko A.A., Apollonova I.A., Silaeva A.S. Digital modeling of the chronic tonsillopharyngitis process with low-grade fever associated with herpesvirus infection. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(4): 133–149. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.133-149

Author's contribution: concept and design of the study – Popova I.A.; collection and processing of material – Maltseva L.D.; preparation of illustrative materials – Silaeva A.S.; statistical processing – Boiko A.A.; text writing – Litvitskiy P.F.; editing – Apollonova I.A., Vukolova M.N. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Popova Inga Aleksandrovna*, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Pathophysiology of Institute of Biodesign and Modeling of Live Systems I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: popova_i_a_2@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Popova Inga Aleksandrovna, <https://orcid.org/0000-0002-6899-9012>

Litvitskiy Petr Frantsevich, <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Vukolova Marina Nikolaevna, <https://orcid.org/0000-0002-9046-169X>

Maltseva Larisa Dmitrievna, <https://orcid.org/0000-0002-4380-4522>

Boiko Andrey Alekseevich, <https://orcid.org/0000-0003-3037-1390>

Apollonova Irina Anatolyevna, <https://orcid.org/0000-0003-2908-6541>

Silaeva Aleksandra Sergeevna, <https://orcid.org/0000-0003-1671-0990>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 25.07.2025

Accepted 25.11.2025

Published 30.12.2025

Введение

Система здравоохранения является приоритетным направлением внедрения искусственного интеллекта (ИИ) в Российской Федерации. Такая стратегия представляет собой концептуально новый подход к оказанию медицинской помощи населению. Одним из направлений развития ИИ в Российской Федерации является цифровое моделирование, которое позволяет с помощью цифровой вычислительной машины анализировать данные о реальных объектах, явлениях, процессах, системах, основанное на изучении их математических моделей – цифровых двойников (ЦД) (Digital twin) [1–4]. Впервые такой термин предложил профессор Мичиганского университета Майкл Гривс в 2002 году [5]. Согласно его концепции, цифровой двойник состоит из трёх основных компонентов: физического продукта в реальном пространстве; виртуального продукта в виртуальном пространстве; совокупности информации, которая связывает виртуальные и реальные продукты вместе. Использование данных цифрового двойника позволяет создать виртуальную копию любого объекта, процесса или системы, что создает широкие перспективы для ее применения в различных сферах деятельности [6].

Официально представление о цифровом двойнике впервые было использовано в отчете NASA о моделировании и симуляции за 2010 год. В нем речь шла о виртуальной копии космического корабля, которая моделировала этапы его строительства, испытаний и полетов, что позволило рационально использовать время и ресурсы для достижения результата [7]. В настоящее время цифровой двойник используется не только в промышленных и инженерных учреждениях, но и становится популярным в системе здравоохранения и медицины. Отмечается также рост интереса к использованию роботизированной техники и ИИ. Кроме того, человек часто работает с большими объемами информации, которая нуждается в обработке и последующей структуризации. Соответственно, используя возможности данного направления, можно провести цифровую трансформацию здравоохранения и более тщательно анализировать информацию о болезни и пациенте, предсказывать ее развитие, разрабатывать оптимальные стратегии лечения, сокращать риски и минимизировать вероятность врачебных ошибок. Уже сейчас можно увидеть примеры цифрового двойника в таких социально значимых сферах медицины, как кардиология, онкология, общая хирургия [8, 9, 10].

Создание цифрового двойника процесса и/или объекта в медицине включает в себя следующие этапы:

- 1) сбор и интеграция данных;
- 2) построение цифровой модели;
- 3) связь с реальными данными;
- 4) применение.

При этом в качестве цифровой модели может использоваться статистическая модель, основанная на анализе данных о пациенте [11].

Важной проблемой здравоохранения являются хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Они широко распространены среди населения и регистрируются во всех возрастных группах, занимая лидирующие позиции (до 90% случаев) по обращаемости пациентов к врачу [12]. Более того, эти заболевания являются причиной свыше 500 000 случаев смерти ежегодно [13]. Одной из актуальных форм патологии является хронический тонзиллофарингит, ассоциированный с герпесвирусной инфекцией. Это заболевание может сопровождаться субфебрильной лихорадкой, болью в горле, а также увеличением подчелюстной группы лимфоузлов.

Механизм развития хронического тонзиллофарингита (ХТФ) включает несколько звеньев. Одним из проявлений патологического процесса является развитие субфебрильной температуры [14]. Коррекция подобных состояний вызывает трудности в силу того, что ХТФ имеет множество факторов, способствующих его возникновению и развитию. За последнее время большинство руководств и учебно-методических материалов все чаще стали подчеркивать, что ХТФ является полиэтиологичным заболеванием [15, 16]. Доказана существенная роль вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) [17] и других герпесвирусов [18] в развитии патологического процесса и поддержании воспаления небных миндалин и слизистой оболочки ротоглотки, которое в конечном итоге приобретает хроническое и рецидивирующее течение [19].

Взаимодействие вируса Эпштейна-Барр (EBV) и герпесвируса 6 типа (HHV-6), а также их роль в развитии субфебрилитета – актуальная проблема современной медицины, особенно в контексте хронических инфекций, иммуногенных нарушений и синдрома хронической усталости. Это обусловлено, в первую очередь, тем, что вирусы обладают тропизмом к слизистым оболочкам и способны персистировать в них. Во время острой фазы инфекции вирус циркулирует в крови, вызывая активацию иммунной системы. Клетки этой системы выделяют пирогенные вещества (интерлейкины, фактор некроза опухоли и др.), которые воздействуют на нейроны терморегуляторного центра гипоталамуса, вызывая повышение температуры тела. При персистенции вируса в организме возможна хроническая активация иммунной системы,

что поддерживает состояние субфебрилитета. Так, при реактивации HHV-6 и EBV (например, на фоне стресса или других инфекций) вновь инициируется иммунный ответ, сопровождающийся субфебрильной температурой. HHV-6 может способствовать реактивации EBV и наоборот, что приводит к более выраженным клиническим проявлениям. Оба вируса существенно влияют на иммунную систему, в том числе снижая активность Т-клеток и изменяя продукцию цитокинов, что способствует развитию хронического воспаления и поддержанию субфебрилитета [20–22].

При проникновении инфекционного агента в организм человека инициируется реакция окислительного стресса, способствующая элиминации возбудителя инфекции. Однако в случае герпесвирусной инфекции эта реакция может сопровождаться активацией условно-патогенной и патогенной микрофлоры, а также дополнительной реактивацией вируса [23]. При этом эндогенные антиоксидантные и противовоспалительные факторы у пациентов с хроническими воспалительными формами патологии ротоглотки в значительной мере инактивируются [24, 25]. Таким образом, эндогенные реакции могут поддерживать “порочный круг” воспаления, а также приводить к нарушениям в системе иммунобиологического надзора (ИБН) организма за его постоянным и индивидуальным антигенным составом. В связи с этим необходима специфическая коррекция этих реакций, обеспечивающая блокаду ключевых звеньев патогенеза хронического и формирования «порочных кругов» рецидивирующего воспаления. Достижение этих целей в значительной мере возможно при применении лекарственного препарата Аминодигидрофталазиндиона натрия (Galavit). Этот препарат ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами цитокинов с провоспалительным действием, а также активных форм кислорода. Помимо этого, препарат потенцирует синтез широкого спектра цитокинов, в том числе интерферонов (ИНФ), ингибирующих жизненный цикл большинства известных вирусов [26].

Высокая терапевтическая активность при герпесвирусной инфекции орофарингеальной области выявлена у противовирусных средств группы ациклических нуклеозидов. Представителем этой группы является препарат Валацикловир [27]. Попадая в организм, он превращается в ацикловир, который целенаправленно проникает в пораженные вирусом клетки, где через цепочку химических реакций превращается в активный трифосфат. Трифосфат подавляет активность ДНК-полимеразы и таким образом блокирует репликацию ДНК вируса. Именно в связи с этим валацикловир с успехом применяется при лечении опоясывающего герпеса [28], форм патологии глаза

и других органов, вызванных вирусом herpes zoster [29], и ряда других форм патологии.

Проблема инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей также требует строгого соблюдения принципов этиотропного и патогенетического лечения. Применение цифрового моделирования и создание цифровых двойников этих форм патологии поможет систематизировать, структурировать и анализировать полученные данные, а с помощью ИИ разрабатывать оптимальную тактику лечения пациентов с хроническим тонзиллофарингитом и субфебрилитетом, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией.

Цель настоящей работы – осуществить цифровое моделирование и создать цифрового двойника процесса хронического тонзиллофарингита с субфебрилитетом, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией.

Методика

Исследование проведено с использованием материалов от пациентов в соответствии с Хельсинкской декларацией и выполнялось по международным правилам работы с биоматериалом человека. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие перед включением в исследование. На данное исследование получено одобрение локального этического комитета Сеченовского университета (протокол №14-25 от 19.06.2025 г.).

Характеристика пациентов

В основу работы по моделированию и созданию цифрового двойника *пациента* с хроническим тонзиллофарингитом легли результаты обследования и лечения 150 пациентов, обратившихся в клинику ООО «КЛИНИКА ЦЕНТРАЛЬНАЯ» (Москва, Россия) в период с 2018 по 2022 г. Критериями включения были: наличие установленных клинических диагнозов у пациентов согласно Стандартам оказания медицинской помощи населению по профилю «оториноларингология» (приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 905н от 12.11.2012 г.): хронический тонзиллофарингит (ХТФ), положительное ПЦР-исследование на предмет выявления герпесвируса 6 типа и/или ВЭБ, а также наличие субфебрильной лихорадки.

Критерии исключения:

- пациенты, не достигшие 18 лет и старше 74 лет;
- пациенты с хроническим тонзиллитом токсико-аллергической формы 2 степени;
- пациенты с ангинами чаще одного раза в три года;
- пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями;

- пациенты, имеющие противопоказания к лечению, проводимому в настоящем исследовании;
- после получения результатов бактериологического исследования, из исследования были исключены пациенты, у которых выявлялся бета-гемолитический стрептококк группы А;
- беременность;
- пациенты, принимающие психотропные препараты;
- а также невозможность или нежелание больного дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований.

Данные клинического обследования

Диагностические мероприятия проводились в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Пациенты с ХТФ жаловались на субфебрильную температуру и субъективные признаки этого заболевания: боль в горле, першение в горле и увеличение лимфатических узлов в подчелюстной области. С учетом этого определялась степень выраженности указанных симптомов по шкале оценки выраженности признаков соответствующих нозологических форм. Проводилась динамическая оценка температуры тела на 1-е и 14-е сутки от начала лечения для оценки эффективности апробируемого лечения и спустя 6 месяцев после – для выявления частоты рецидивов. При этом, на основании заключений специалистов (терапевт, онколог) исключались другие причины субфебрильной лихорадки.

Анализировали показатели шкал выраженности признаков ХТФ по 3-х балльной шкале, где оценивали выраженность симптомов боли и дискомфорта в горле: 0 баллов – отсутствие признаков, 1 балл – слабые признаки, 2 балла – выраженные признаки, 3 балла – сильно выраженные признаки.

Данные лабораторной диагностики

Идентификация герпесвирусов методом ПЦР в режиме реального времени Real time

Методом PCR-диагностики Real-time у пациентов с ХТФ определяли наличие одного типа герпесвирусной инфекции или их сочетание: герпесвируса 6 типа (HSV-6) и вируса Эпштейна-Барр (EBV) – на 1, 14 сутки исследования и через 6 месяцев после окончания лечения. Соскобы проводились с небных миндалин и с участков наиболее выраженных изменений слизистой оболочки ротоглотки (зоны артериальной и венозной гиперемии, отёка слизистой оболочки ротоглотки,

с гипертрофированных участков лимфоидной ткани глотки – лимфоидных гранул и боковых валиков глотки). Биоматериал хранили в холодильнике при температуре +2...+8°C не более 10–12 часов перед проведением исследования. Исследуемый материал, взятый с помощью одноразовых стерильных зондов, перенесли в пробирку с физиологическим раствором хлорида натрия. Пробирки с биологическим материалом доставляли в молекулярно-биологическую лабораторию. ДНК герпесвирусов различных типов выделяли с помощью набора реагентов «РеалБест» методом ПЦР в режиме реального времени.

Клиническое исследование и лабораторная диагностика соответствовали первому этапу создания цифрового двойника («сбор и интеграция данных»).

Лечебная тактика

Лечение воспалительных форм патологии верхних дыхательных путей проводилось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации. При выполнении ПЦР-диагностики Real time пациентам проводился персонализированный подбор противовирусного лечения.

В исследование включено 150 пациентов, которые были разделены на 3 группы в зависимости от схемы лечения: Первую группу (А) составили 50 больных (33, 33%), лечившихся валацикловиром.

Вторую группу (В) - 48 (32%) пациентов, получавших аминодигидрофталазиндиона натрия.

В третью группу (С) включены 52 (34,67%) больных, при лечении которых применялась комбинация лекарственных средств: валацикловир и аминодигидрофталазиндион натрия.

Лечение проводилось в течение 10 суток. Всем пациентам проводили промывание лакун небных миндалин растворами антисептиков.

Статистический анализ полученных данных

Для выполнения статистического анализа использовали непараметрические методы: для сравнения двух независимых выборок – U-критерий Манна-Уитни, для оценки корреляционной взаимосвязи вычислялся коэффициент корреляции Спирмена, для оценки степени корреляционной взаимосвязи применяли шкалу Чеддока [30]. Для анализа таблиц сопряженности использовали критерий χ^2 и критерий Макнемара (для зависимых наблюдений).

Работа по статистическому анализу данных соответствует второму и третьему этапам создания цифрового двойника – построению статистической модели на основе реальных данных.

Этапы цифрового моделирования и создания цифрового двойника процесса хронического тонзиллофарингита с субфебрилитетом, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией

Суть этого этапа заключается в определении цели и постановке задач моделирования. На этом этапе формулируются ключевые вопросы, на которые помогут ответить результаты моделирования: уточнение диагноза, прогноз возможных осложнений, разработка индивидуального лечения и его дальнейшая оптимизация.

Далее следует построение концептуальной модели, включающей описание ее основных компонентов: анатомических, физиологических, иммунологических, вирусологических и их параметров. При этом учитываются взаимодействия между хроническим тонзиллофарингитом, субфебрилитетом и герпесвирусной инфекцией.

На этапе сбора и интеграции данных происходит накопление клинической информации и лабораторных показателей о пациенте. Затем осуществляется математическая формализация – перевод концептуальной модели в систему математических уравнений, алгоритмов и логических правил. На основе этих алгоритмов выполняется реализация модели с помощью цифровых вычислительных средств. Следующим шагом является проведение экспериментов: в цифровой модели симулируются различные клинические сценарии – изменение схемы лечения, развитие осложнений, реакция на проводимую терапию. Результаты анализируются и визуализируются для удобства клинической интерпретации. После этого проводится валидация и интерпретация данных моделирования – сравнение её прогнозов с реальными клиническими данными пациента. При необходимости модель корректируется для повышения ее адекватности и достоверности.

На заключительном этапе происходит применение цифрового двойника: он используется для более точной диагностики, персонализированного планирования лечения, прогнозирования развития заболевания, а также для виртуального тестирования новых схем применения лекарственных препаратов и лечебных процедур без риска для пациента (рис. 1).

Результаты исследования

Выявление вируса Эпштейна-Барр (Epstein Barr virus, EBV)

Данные о наличии вируса Эпштейна-Барр у пациентов на 1, 14 сутки исследования и через 6 месяцев после окончания лечения приведены в **таблице 1**.

Таблица 1 / Table 1

Данные о наличии вируса Эпштейна-Барр
Evidence of Epstein-Barr virus presence

Группа Group	EBV	На 1 сутки In 1 day	На 14 суток In 14 days	Через 6 месяцев In 6 months
A	+	44	23	9
	-	6	27	41
B	+	46	20	12
	-	2	28	36
C	+	48	11	1
	-	4	41	51

Следует отметить, что при инфицировании вирусом Эпштейна-Барр рецидивов не наблюдалось то есть, ни у одного из пациентов, у которых вирус Эпштейна-Барр отсутствовал изначально или в процессе лечения, данный вирус не был обнаружен в последующих точках наблюдения.

В **таблице 2** приведены p-value теста Макнемара для анализа данных о наличии вируса Эпштейна-Барр при сравнении точек наблюдения «на 1 сутки – на 14 суток», «на 14 суток – через 6 месяцев» и «на 1 сутки – через 6 месяцев». Поскольку рассматривается 3 сравнения, исходный уровень значимости уменьшен втрое и составил 0,017.

Таким образом, в каждой группе и на каждом сроке сравнения уменьшение доли пациентов, у которых обнаружен вирус Эпштейна-Барр, является значимым.

Данные о наличии вируса Эпштейна-Барр с группировкой пациентов по времени наблюдения приведены на рисунке 2, а с группировкой по используемой тактике лечения – на **рис. 3**.

Таблица 2 / Table 2

Результаты теста Макнемара для вируса Эпштейна-Барр
McNemar test results for Epstein-Barr virus

Группа Group	На 1 сутки – на 14 суток In 1 day – In 14 days	На 14 суток – через 6 месяцев In 14 days – In 6 months	На 1 сутки – через 6 месяцев In 1 day – In 6 months
A	<0,001	<0,001	<0,001
B	<0,001	0,008	<0,001
C	<0,001	0,002	<0,001

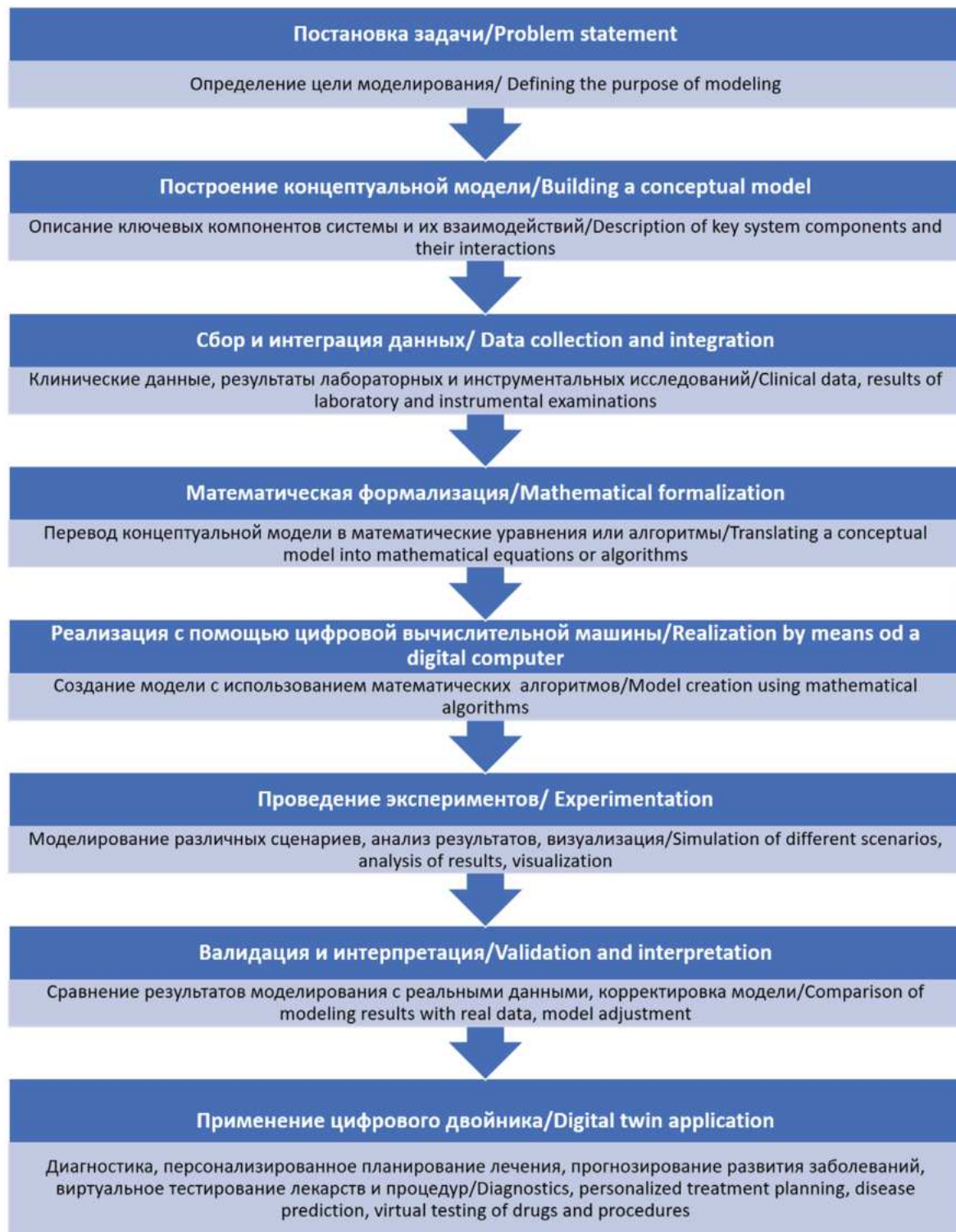


Рис. 1. Основные этапы цифрового моделирования и создания цифрового двойника формы патологии.

Fig. 1. Main stages of digital modeling and creation of a digital twin of the pathology form.



Рис. 2. Данные о наличии вируса Эпштейна-Барр с группировкой пациентов по времени наблюдения.

Fig. 2. Data on Epstein-Barr virus presence with grouping of patients by observation time.

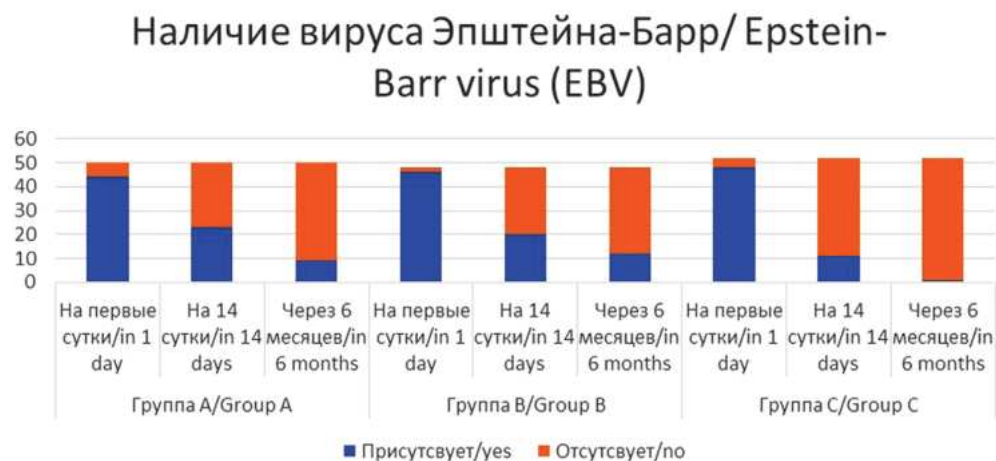


Рис. 3. Данные о наличии вируса Эпштейна-Барр с группировкой по используемой тактике лечения.

Fig. 3. Data on Epstein-Barr virus presence with grouping of patients by treatment tactics used.

Для примера проанализируем временную точку «на 14 сутки». Рассмотрим данные тех пациентов, у которых на 1 сутки был выявлен вирус Эпштейна-Барр. Тогда во временной точке «на 14 сутки» состояние пациента может улучшиться (т.е., вирус не будет выявлен) или остаться без изменений (т.е., вирус по-прежнему будет выявляться). С учётом этих допущений сравним эффективность трёх тактик лечения с помощью критерия χ^2 . P-value, полученное в результате применения критерия χ^2 , составляет 0,011, что меньше используемого уровня значимости α (0,05). Это позволяет утверждать наличие статистически значимых различий в доле пациентов, у которых был обнаружен вирус EBV во временной точ-

ке «на 14 сутки». Наибольшее сокращение наблюдается в группе C, затем следуют группы В и А (рис. 2).

Анализ наличия герпес-вируса человека 6 типа (Human herpesvirus 6, HHV-6)

Данные о наличии герпес-вируса человека 6 типа на 1, 14 сутки исследования и через 6 месяцев после окончания лечения приведены в таблице 3.

По наличию герпес-вируса человека 6 типа наблюдались отдельные случаи нового обнаружения вируса. Так, в группе А между точками наблюдения «на 14-е сутки» и «через 6 месяцев» вирус герпеса человека 6 типа был выявлен у 2 пациентов, у которых ранее он не обнаружи-

Таблица 3 / Table 3

Данные о наличии герпес-вируса человека 6 типа
Evidence of Human herpesvirus 6 presence

Группа Group	HHV-6	На 1 сутки In 1 day	На 14 суток In 14 days	Через 6 месяцев In 6 months
A	+	29	18	10
	-	21	32	40
B	+	36	25	24
	-	12	23	24
C	+	22	9	14
	-	30	43	38

Таблица 4 / Table 4

Результаты теста Макнемара для герпес-вируса человека 6 типа
McNemar test results for Human herpesvirus 6

Группа	На 1 сутки – на 14 суток In 1 day – In 14 days	На 14 суток – через 6 месяцев In 14 days – In 6 months	На 1 сутки – через 6 месяцев In 1 day – In 6 months
A	<0,001	0,039	<0,001
B	<0,001	1,000	0,002
C	<0,001	0,125	0,133

вался. В группе В между точками наблюдения «на 14-е сутки» и «через 6 месяцев» вирус был выявлен у 1 пациента. В группе С между точками наблюдения «на 1-е сутки» и на «14-е сутки» вирус появился у 1 пациента, а между точками наблюдения «на 14-е сутки» и «через 6 месяцев» – дополнительно ещё у 6 пациентов.

В **таблице 4** приведены p-value теста Макнемара для анализа данных о наличии вирус герпеса человека при сравнении точек наблюдения «на 1 сутки – на 14 сутки», «на 14-е сутки – через 6 месяцев» и «на 1-е сутки – через 6 месяцев». Поскольку рассматривается 3 сравнения, исходный уровень значимости уменьшен втрое и составил 0,017.

При сравнении точек наблюдения «на 1-е сутки – на 14-е сутки» наблюдается статистически значимое уменьшение доли пациентов, у которых обнаружен герпес-вирус человека 6 типа. При сравнении точек наблюдения «на 14-е сутки – через 6 месяцев» ни в одной из групп не наблюдается статистически значимого изменения доли пациентов, у которых выявлен герпес-вирус человека 6 типа. При сравнении точек наблюдения «на 1-е сутки – через 6 месяцев» статистически значимое уменьше-

ние доли пациентов с герпес-вирусом человека 6 типа наблюдается только в группах А и В.

Данные о наличии герпес-вируса человека 6 типа с группировкой по времени наблюдения приведены на **рис. 4**, а с группировкой по используемой тактике лечения – на **рис. 5**.

По аналогии с вирусом Эпштейна-Барр дополнительно проанализируем временную точку «на 14-е сутки» для герпес-вируса человека 6 типа. Будем рассматривать только тех пациентов, у которых на 1-е сутки был выявлен герпес-вирус человека 6 типа. Тогда во временной точке «на 14-е сутки» состояние пациента может улучшиться (т.е., HHV-6 не будет выявлен) или остаться без изменений (т.е., вирус HHV-6 по-прежнему будет выявляться). С учётом этих допущений сравним эффективность трёх тактик лечения с помощью критерия χ^2 . P-value, полученное в результате применения критерия χ^2 , составляет 0,041, что незначительно, но тем не менее меньше используемого уровня значимости α (0,05). Это позволяет утверждать наличие статистически значимых различий в доле пациентов, у которых был обнаружен вирус HHV-6 во временной точке «на 14-е сут-

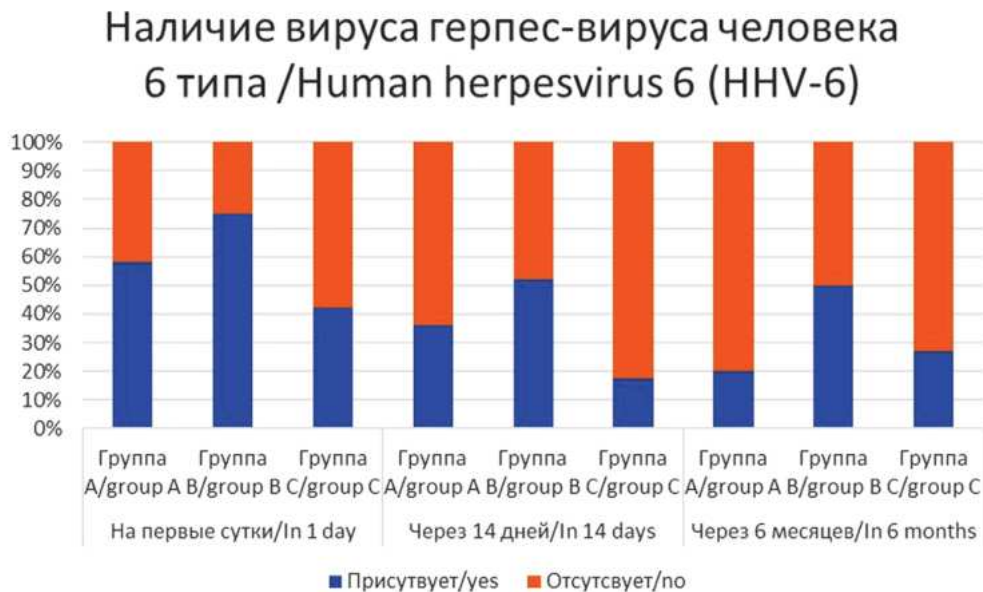


Рис. 4. Данные о наличии герпесвируса человека 6 типа с группировкой пациентов по времени наблюдения.

Fig. 4. Data on HHV-6 presence with grouping of patients by observation time.

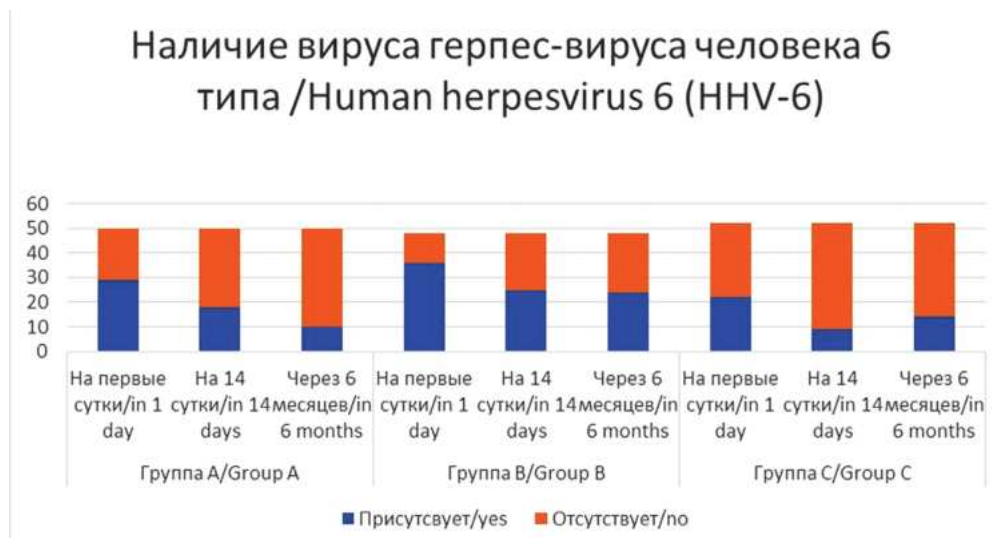


Рис. 5. Данные о наличии герпес-вируса человека 6 типа с группировкой пациентов по используемой тактике лечения.

Fig. 5. Data on HHV-6 presence with grouping of patients by treatment tactics used.

ки». Наибольшее сокращение выявляемости наблюдается в группе С, затем следуют группы А и В (рис. 4).

Анализ изменения температуры тела и её связи с наличием вирусов EBV и HHV-6

Для анализа связи температуры тела с наличием вирусов EBV и HHV-6 вычислен коэффициент корреляции Спирмена и *p*-value коэффициента корреляции.

Для всех значений (на 1-е сутки, на 14-е сутки и через 6 месяцев) *p*-value коэффициента корреляции Спирмена температуры тела и наличия вируса EBV превышает 0,05, что позволяет считать вычисленные значения коэффициента корреляции незначимыми (табл. 5).

Дополнительно нами выполнено сравнение температуры тела в группах пациентов с наличием и отсутствием вируса EBV на 1-е сутки, на 14-е сутки и через 6 ме-

Таблица 5 / Table 5

Коэффициент корреляции Спирмена для температуры и наличия вируса EBV
Spearman's rank correlation coefficient for temperature and EBV presence

Температура и вирус EBV Temperature and EBV virus presence	На 1 сутки In 1 day	На 14 суток In 14 days	Через 6 месяцев In 6 months
Значение коэффициента корреляции Correlation coefficient	0,121	0,092	0,135
p-value коэффициента корреляции p-value of correlation coefficient	0,140	0,261	0,098
Значимость коэффициента корреляции Significance of correlation coefficient	не значим irrelevant	не значим irrelevant	не значим irrelevant

Таблица 6 / Table 6

Результаты U-критерия Манна – Уитни для сравнения температуры тела в группах пациентов с наличием и отсутствием вируса EBV

Mann – Whitney U test results for temperature comparison in groups of patients with and without EBV

Температура и вирус EBV Temperature and EBV virus presence	На 1 сутки In 1 day	На 14 суток In 14 days	Через 6 месяцев In 6 months
p-value U-критерия Манна – Уитни p-value of Mann – Whitney U test	0,140	0,260	0,099
Различия между группами Differences between groups	нет no	нет no	нет no

сцев с помощью U-критерия Манна – Уитни. Результаты представлены в **таблице 6**.

Для значений на 14-е сутки и через 6 месяцев p-value коэффициента корреляции Спирмена температуры тела и наличия вируса HHV-6 меньше 0,05, что позволяет считать указанные значения коэффициента корреляции значимыми (**табл. 7**).

Для примера дополнительно выполним сравнение температуры тела в группах пациентов с наличием и от-

сутствием вируса HHV-6 на 1-е сутки, на 14-е сутки и через 6 месяцев с помощью U-критерия Манна – Уитни. Результаты представлены в **таблице 8**.

Анализ температуры тела и её связи с состоянием пациентов

Для анализа связи температуры тела с состоянием пациентов по шкале оценки выраженности признаков вычислен коэффициент корреляции Спирмена и p-value ко-

Таблица 7 / Table 7

Коэффициент корреляции Спирмена для температуры тела и наличия вируса HHV-6
Spearman's rank correlation coefficient for temperature and HHV-6 presence

Температура и вирус HHV-6 Temperature and HHV-6 presence	На 1 сутки In 1 day	На 14 суток In 14 days	Через 6 месяцев In 6 months
Значение коэффициента корреляции Correlation coefficient	0,127	0,170	0,411
p-value коэффициента корреляции p-value of correlation coefficient	0,121	0,037	<0,001
Значимость коэффициента корреляции Significance of correlation coefficient	не значим irrelevant	значим relevant	значим relevant
Степень корреляции по шкале Чеддока The Cheddock scale criteria	--	слабая weak	умеренная moderate

Таблица 8 / Table 8

Результаты U-критерия Манна – Уитни для сравнения температуры тела в группах пациентов с наличием и отсутствием вируса HHV-6

Mann – Whitney U test results for temperature comparison in groups of patients with and without HHV-6

Температура и вирус HHV-6 Temperature and HHV-6 presence	На 1 сутки In 1 day	На 14 суток In 14 days	Через 6 месяцев In 6 months
p-value U-критерия Манна – Уитни p-value of Mann – Whitney U test	0,121	0,038	<0,001
Различия между группами Differences between groups	нет/no	есть/yes	есть/yes

Таблица 9 / Table 9

Коэффициент корреляции Спирмена для температуры тела и значения по шкале оценки выраженности признаков

Spearman's rank correlation coefficient for temperature and tonsillopharyngitis severity score

Температура тела и значение по шкале оценки выраженности признаков Temperature and tonsillopharyngitis severity score	На 1 сутки In 1 day	На 14 суток In 14 days	Через 6 месяцев In 6 months
Значение коэффициента корреляции Correlation coefficient	0,312	0,530	0,502
p-value коэффициента корреляции p-value of correlation coefficient	<0,001	<0,001	<0,001
Значимость коэффициента корреляции Significance of correlation coefficient	значим relevant	значим relevant	значим relevant
Степень корреляции по шкале Чеддока The Cheddock scale criteria	умеренная moderate	значительная strong	значительная strong

коэффициента корреляции. Результаты представлены в **таблице 9**.

Для всех значений (на 1-е сутки, на 14-е сутки и через 6 месяцев) p-value коэффициента корреляции Спирмена температуры тела и шкалы оценки выраженности признаков меньше 0,05, что позволяет считать вычисленные значения коэффициента корреляции значимыми.

Анализ состояния выраженности симптомов пациентов и его связи с наличием вирусов EBV и HHV-6

Для анализа связи состояния пациентов по шкале оценки выраженности признаков заболевания и наличия вируса EBV вычислен коэффициент корреляции Спирмена и p-value коэффициента корреляции. Результаты представлены в **таблице 10**.

Для значений на 14-е сутки и через 6 месяцев p-value коэффициента корреляции Спирмена значения между оценкой выраженности признаков заболевания и наличием вируса EBV меньше 0,05, что позволяет считать эти значения коэффициента корреляции значимыми.

Дополнительно нами выполнено сравнение оценки выраженности признаков заболевания в группах пациентов с наличием и отсутствием вируса EBV на 1-е сутки, на 14-е сутки и через 6 месяцев с помощью U-критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в **таблице 11**.

Для анализа связи общего состояния пациентов по шкале оценки выраженности признаков и наличия вируса HHV-6 вычислены коэффициент корреляции Спирмена и p-value коэффициента корреляции. Результаты представлены в **таблице 12**.

Для значений на 14-е сутки и через 6 месяцев p-value коэффициента корреляции Спирмена (значения по шкале

Таблица 10 / Table 10

Коэффициент корреляции Спирмена для значения по шкале оценки выраженности признаков заболевания и наличия вируса EBV

Spearman's rank correlation coefficient for tonsillopharyngitis severity score and EBV presence

Значение по шкале оценки выраженности признаков и вирус EBV Tonsillopharyngitis severity score and EBV presence	На 1 сутки In 1 day	На 14 суток In 14 days	Через 6 месяцев In 6 months
Значение коэффициента корреляции Correlation coefficient	0,000	0,217	0,392
p-value коэффициента корреляции p-value of correlation coefficient	0,994	0,008	<0,001
Значимость коэффициента корреляции Significance of correlation coefficient	не значим irrelevant	значим relevant	значим relevant
Степень корреляции по шкале Чеддока The Cheddock scale criteria	--	слабая weak	умеренная moderate

Таблица 11 / Table 11

Результаты U-критерия Манна – Уитни для сравнения значения по шкале оценки выраженности признаков заболевания в группах пациентов с наличием и отсутствием вируса EBV

Mann – Whitney U test results for tonsillopharyngitis severity score comparison in groups of patients with and without EBV

Значения по шкале оценки выраженности признаков и вирус EBV Tonsillopharyngitis severity score and EBV presence	На 1 сутки In 1 day	На 14 суток In 14 days	Через 6 месяцев In 6 months
p-value U-критерия Манна – Уитни p-value of Mann – Whitney U test	0,997	0,008	<0,001
Различия между группами Differences between groups	нет/по	есть/yes	есть/yes

Таблица 12 / Table 12

Коэффициент корреляции Спирмена для значения по шкале оценки выраженности признаков и наличия вируса HHV-6

Spearman's rank correlation coefficient for tonsillopharyngitis severity score and HHV-6 presence

Значение по шкале оценки выраженности признаков и вирус HHV-6 Tonsillopharyngitis severity score and HHV-6 presence	На 1 сутки In 1 day	На 14 суток In 14 days	Через 6 месяцев In 6 months
Значение коэффициента корреляции Correlation coefficient	0,082	0,299	0,376
p-value коэффициента корреляции p-value of correlation coefficient	0,318	<0,001	<0,001
Значимость коэффициента корреляции Significance of correlation coefficient	не значим irrelevant	значим relevant	значим relevant
Степень корреляции по шкале Чеддока The Cheddock scale criteria	--	слабая weak	умеренная moderate

Таблица 13 / Table 13

Результаты U-критерия Манна – Уитни для сравнения значения по шкале оценки выраженности признаков заболевания в группах пациентов с наличием и отсутствием вируса HHV-6

Mann – Whitney U test results for tonsillopharyngitis severity score comparison in groups of patients with and without HHV-6

Значения по шкале оценки выраженности признаков и вирус EBV Tonsillopharyngitis severity score and HHV-6 presence	На 1 сутки In 1 day	На 14 сутки In 14 days	Через 6 месяцев
p-value U-критерия Манна – Уитни p-value of Mann – Whitney U test	0,318	<0,001	<0,001
Различия между группами Differences between groups	нет	есть	есть

оценки выраженности признаков заболевания и наличия вируса HHV-6) меньше 0,05, что позволяет считать указанные значения коэффициента корреляции значимыми.

Дополнительно нами выполнено сравнение значения по шкале оценки выраженности признаков заболевания в группах пациентов с наличием и отсутствием вируса HHV-6 на 1-е сутки, на 14-е сутки и через 6 месяцев с помощью U-критерия Манна – Уитни. Результаты представлены в **таблице 13**.

Обсуждение

В ходе работы нами исследована:

- корреляционная взаимосвязь переменных, характеризующих состояние пациента: температуры тела, значения по шкале оценки выраженности признаков заболевания, наличия (или отсутствия) у пациента вируса EBV или вируса HHV-6;
- корреляция между температурой тела и значением по шкале оценки выраженности признаков заболевания присутствует во всех трёх точках наблюдения (на 1-е сутки, на 14-е сутки, через 6 месяцев) и изменяется от «умеренной» до «значительной», что позволяет говорить о наличии статистической взаимосвязи между повышенной температурой тела и симптомами боли и дискомфорта в горле;
- корреляция между температурой тела и наличием вируса EBV не значима во всех трёх точках наблюдения;
- корреляция между температурой тела и наличием вируса HHV-6 значима в точках наблюдения

«на 14-е сутки» и «через 6 месяцев» и изменяется от «слабой» до «умеренной»;

- корреляция между значением по шкале оценки выраженности признаков заболевания и наличием вируса EBV значима в точках наблюдения «на 14 сутки» и «через 6 месяцев» и изменяется от «слабой» до «умеренной»;
- корреляция между значением по шкале оценки выраженности признаков заболевания и наличием вируса HHV-6 значима в точках наблюдения «на 14-е сутки» и «через 6 месяцев» и также изменяется от «слабой» до «умеренной».

Важно заметить, что наличие вирусов EBV и HHV-6 начинает оказывать заметное влияние на температуру тела и значение по шкале оценки выраженности признаков заболевания со второй точки наблюдения («на 14-е сутки» и «через 6 месяцев»).

В каждой группе и для каждого сравнения (для каждой пары из трёх рассматриваемых временных точек) уменьшение доли пациентов, у которых обнаружен вирус Эпштейна-Барр, является значимым.

Для герпес-вируса человека 6 типа ситуация иная: статистически значимое уменьшение доли пациентов, у которых обнаружен вирус, наблюдается только при сравнении точек наблюдения «на 1 сутки – на 14 сутки». Это может свидетельствовать о менее стойком характере ремиссии по сравнению с вирусом Эпштейна-Барр. Кроме того, выявлены 7 пациентов, у которых в точке наблюдения «через 6 месяцев» вирус обнаружен впервые (а не в точке наблюдения «на 1 сутки»).

В 1-е сутки корреляция между температурой и наличием вирусов EBV и HHV-6, а также между значением по шкале оценки выраженности симптомов заболевания и наличием вирусов EBV и HHV-6 отсутствует, следовательно, проведение исследований для определения наличия указанных вирусов можно считать обязательным для всех пациентов. В последующие точки наблюдения связь уже присутствует, что потенциально может рассматриваться как возможность для принятия решения о необходимости проведения лабораторных исследований на основе измерения температуры тела пациента и анализа оценки выраженности симптомов заболевания. Это может сократить затраты на проведение анализов и, в конечном итоге, повысить экономическую эффективность системы здравоохранения.

Подавление вируса EBV характеризуется устойчивостью – эффект, достигнутый после 10-дневного курса лечения и зафиксированный на 14-е сутки, сохраняется и на временной отметке «через 6 месяцев». Напротив, наличие или отсутствие вируса HHV-6 является более динамичным, и эффект, зафиксированный на 14-е сутки, не сохраняется через 6 месяцев. Это может рассматриваться как предпосылка к рекомендации более раннего обращения к врачу, чем через 6 месяцев, особенно при наличии субфебрильной температуры и выраженных симптомов хронического тонзиллофарингита.

Любая из трёх рассмотренных тактик лечения приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению их доли с выявлением вируса EBV или HHV-6 на временной отметке «на 14-е сутки». Однако доля больных с вирусом EBV существенно снижается в группах С и В, а с вирусом HHV-6 – в группах С и А. Это свидетельствует о наибольшей эффективности тактики лечения, применённой в группе С (сочетанное лечение валацикловиrom и аминодигидрофталазиндионом натрия). Вместе с тем, можно предположить, что аминодигидрофталазиндион натрия оказывается эффективнее против вируса HHV-6, а валацикловир – против вируса EBV. Следовательно, наличие соответствующих вирусов может рассматриваться как предпосылка к выбору соответствующего лекарственного средства или их комбинации.

Проведено моделирование и создан цифровой двойник процесса хронического тонзиллофарингита с субфебрилитетом, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией.

На первом этапе была сформулирована цель исследования – осуществить цифровое моделирование и создать цифрового двойника процесса хронического тонзиллофарингита с субфебрилитетом, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией. На втором этапе

описаны компоненты системы: герпесвирусная инфекция и организм человека, эффекты влияния различных герпесвирусов на процесс формирования клинической картины хронического тонзиллофарингита и явления субфебрилитета. На третьем этапе получены результаты клинического исследования: результаты динамической оценки температуры тела на 1-е и 14-е сутки от начала и спустя 6 месяцев после лечения, результаты идентификации герпесвирусов методом ПЦР в режиме реального времени Real-time на 1-е, 14-е сутки исследования и через 6 месяцев после окончания лечения, показатели клинической картины по шкале оценки выраженности признаков хронического тонзиллофарингита. Затем проведен перевод концептуальной модели в математические уравнения и алгоритмы с помощью U-критерия Манна–Уитни, коэффициента корреляции Спирмена, шкалы Чеддока, критерия χ^2 и критерия Макнемара.

С помощью данных математических алгоритмов создан цифровой двойник процесса хронического тонзиллофарингита. На нем проводилось экспериментальное моделирование процесса хронического тонзиллофарингита с субфебрилитетом, ассоциированный с герпесвирусной инфекцией: наличие признаков хронического тонзиллофарингита, субфебрилитет, положительное ПЦР-исследование на герпесвирусы. Полученные результаты были проанализированы и сравнивались с реальными данными (полученными у пациентов). В случае возникновения расхождений вносились корректировки в цифровой двойник. С учетом результатов проведенных исследований цифровой двойник используется нами в процессе диагностики, планирования стратегии персонализированного лечения, прогнозирования развития хронического тонзиллофарингита, виртуального тестирования схем лечения.

Выводы

Данные, полученные в настоящем исследовании в ходе обследования пациентов и диагностики заболевания, применение методики цифрового моделирования и создание цифрового двойника процесса хронического тонзиллофарингита с субфебрилитетом, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией, позволяют разработать оптимальную стратегию лечения пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей, а также выработать наиболее целесообразную (в том числе – экономически) тактику последующего ведения таких пациентов. Использование разработанной тактики лечения соответствует четвёртому этапу создания цифрового двойника («применение»).

Литература

(п.п. 1–5; 7–9; 13; 17–25; 27–29 см. References)

6. Зуенкова Ю.А. Опыт и перспективы применения цифровых двойников в общественном здравоохранении. *Менеджер здравоохранения*. 2022; (6): 69–77. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-6-69-77>
10. Куракова Н.Г., Цветкова Л.А., Полякова Ю.В. Цифровые двойники в хирургии: достижения и ограничения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022; (5): 97–110. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202205197>
11. Лазарев А.В., Калининская А.А. Цифровое здравоохранение и цифровые двойники как его составляющие (систематический обзор). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2024; 32(3): 318–24. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2024-32-3-318-324>
12. Еремин С.А., Рязанцев С.В., Ситников С.И., Высоцкая С.С. Базисная терапия при вирусных заболеваниях верхних дыхательных путей. *Медицинский Совет*. 2023; (7): 188–95. <https://doi.org/10.21518/ms2022-052>
14. Янов Ю.К., Мальцева Г.С., Дроздова М.В., Захарова Г.П., Гринчук О.Н. Выбор лечебной тактики у больных хроническим тонзиллитом стрептококковой этиологии и длительным субфебрилитетом. *Вестник оториноларингологии*. 2019; 84(1): 64–7. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401164>
15. Крюков А.И., Товмасын А.С., Антонова Н.А., Драбкина И.В., Лясникова О.Е., Куделина М.А., Жуховицкий В.Г. *Вестник оториноларингологии*. 2008; 3: 35–38.
16. В.Т. Пальчун, Л.А. Лучихин, А.И. Крюков. Воспалительные заболевания глотки. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
26. Попова И.А. Галавит®: современный взгляд на терапию инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2020; 1: 26–33. https://doi.org/10.46393/2713-2129_2020_1_26
30. Орлов А.А., Орлов А.И. Коэффициенты корреляции: шкала Чеддока и значимость. *Контролинг*. 2024; 4(94): 28–37.

References

1. Grieves M. Origins of the Digital Twin Concept. 2016. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26367.61609>
2. Grieves M., Vickers J. Digital Twin: Mitigating Unpredictable, Undesirable Emergent Behavior in Complex Systems. *Transdisciplinary Perspectives on Complex Systems: New Findings and Approaches*. Cham, Switzerland: 2017. https://doi.org/10.1007/978-3-319-38756-7_4
3. Tao F., Qi Q., Liu A., Kusiak A. Digital Twins and Cyber-Physical Systems toward Smart Manufacturing and Industry 4.0: Correlation and Comparison. *Engineering*. 2019;5 (4): 653–61. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2019.01.014>
4. Kritzing W., Karner M., Traar G., Henjes J., Sihm W. Digital Twin in manufacturing: A categorical literature review and classification. *IF-AC-PapersOnLine*. 2018; 51(11): 1016–22. <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2018.08.474>
5. Ivanov D., Dolgui A., Sokolov B., Ivanova M., Werner F., Scholl A. A digital supply chain twin for managing the disruption risks and resilience in the era of Industry 4.0. *Production Planning & Control*. 2020;32 (9): 775–88. <https://doi.org/10.1080/09537287.2020.1768450>
6. Zuenkova Yu.A. Experience and prospects of digital twins application in public healthcare. *Manager Zdravoohranenia*. 2022; 6: 69–77. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-6-69-77> (In Russian)
7. Glaessgen E.d., Stargel D. The Digital Twin Paradigm for Future NASA and U.S. Air Force Vehicles. *53rd Structures, Structural Dynamics, and Materials Conference: Special Session on the Digital Twin*. 2012. <https://doi.org/10.2514/6.2012-1818>
8. Corral-Acero J. et al. The ‘Digital Twin’ to enable the vision of precision cardiology. *European heart journal*. 2020; 41(48): 4556–64. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa159>
9. Wise H.C., Solit D.B. Precision oncology: three small steps forward. *Cancer Cell*. 2019; 35(6): 825–6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.05.009>
10. Kurakova N.G., Tsvetkova L.A., Polyakova Yu.V. Digital twins in surgery: achievements and limitations. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022; (5): 97–110. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202205197> (In Russian)
11. Lazarev A.V., Kalininskaya A.A. The digital health care and digital twin twins as its components: The systematic review. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2024; 32(3): 318–324. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2024-32-3-318-324> (In Russian)
12. Eremim S.A., Ryazantsev S.V., Sitnikov S.I., Vysockaya S.S. Basic therapy for viral diseases of the upper respiratory tract. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2023; (7): 188–95. <https://doi.org/10.21518/ms2022-052> (In Russian)
13. Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005; 5(11): 685–94. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70267-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70267-X)
14. Yanov Yu.K., Maltseva G.S., Drozdova M.V., Zakharova G.P., Grinchuk O.N. The choice of the treatment strategy for the patients presenting with chronic tonsillitis of streptococcal etiology and subfebrility of long duration. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019; 84(1): 64–7. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401164> (In Russian)
15. Kryukov A.I., Tovmasyan A.S., Antonova N.A., Drabkina I.V., Lyasnikova O.E., Kudelina M.A., Zhukhovitsky V.G. The role of bacteriological examination in diagnosis of chronic tonsillitis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2008; 3: 35–8. (In Russian)
16. Palchun V.T., Luchikhin L.A., Kryukov A.I. Inflammatory diseases of the pharynx. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russian)
17. Dogan B. et al. The correlation between EBV viral load in the palatine tonsils of patients with recurrent tonsillitis and concurrent serum titers of VCA – IgG. *European archives of otorhinolaryngology*. 2010; 267: 143–8. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-0988-6>

18. Berkhout A., Georghiou P.R., Nourse C. Pharyngotonsillitis in adolescents: Remember herpes simplex virus. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2022; 58(6): 1081–2. <https://doi.org/10.1111/jpc.15752>
19. Huang C.W. et al. Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children. *BMC Infectious Diseases*. 2020; 20: 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05509-2>
20. Bennett J.M., Glaser R., Malarkey W.B., Beversdorf D.Q., Peng J., Kiecolt-Glaser J.K. Inflammation and reactivation of latent herpesviruses in older adults. *Brain Behav Immun*. 2012; 26(5): 739–46. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.11.007>
21. Bertram G., Dreiner N., Krueger G.R., Ramon A., Ablashi D.V., Salahuddin S.Z., et al. Frequent double infection with Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 in patients with acute infectious mononucleosis. *In Vivo*. 1991; 5(3): 271–9.
22. De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1): 217–45. <https://doi.org/10.1128/cmr.18.1.217-245.2005>
23. Hu J., Li Y., Li H., Shi F., Xie L., Zhao L. et al. Targeting Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1-mediated high oxidative stress suppresses EBV lytic reactivation and sensitizes tumors to radiation therapy. *Theranostics*. 2020; 10(26): 11921–37. <https://www.thno.org/v10p11921.htm>
24. Shetty A.K., Attaluri S., Kodali M., Shuai B., Shetty G.A., Upadhyaya D. et al. Monosodium luminol reinstates redox homeostasis, improves cognition, mood and neurogenesis, and alleviates neuro- and systemic inflammation in a model of Gulf War Illness. *Redox biology*. 2020; 28: 101389. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101389>
25. Di Stefano A., Maniscalco M., Balbi B., Ricciardolo F.L. (2020). Oxidative and nitrosative stress in the pathogenesis of obstructive lung diseases of increasing severity. *Current Medicinal Chemistry*. 2020; 27(42): 7149–58. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200604165451>
26. Popova I.A. Galavit®: a modern look at the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2020; 1: 26–33. https://doi.org/10.46393/2713-2129_2020_1_26 (In Russian)
27. Bist A., Savitha A., Gumma K.M. Efficacy of valacyclovir and famciclovir in herpes zoster: A comparative study. *Indian Journal of Pharmacology*. 2020; 52(6): 472–5. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_555_18
28. Beutner K.R., Friedman D.J., Forszpaniak C., Andersen P.L., Wood M.J. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39(7): 1546–53. <https://doi.org/10.1128/aac.39.7.1546>
29. Colin J., Prisant O., Cochener B., Lescale O., Rolland B., Hoang-Xuan T. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology*. 2000; 107(8): 1507–11. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00222-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00222-0)
30. Orlov A.A., Orlov A.I. Correlation coefficients: the Cheddock scale and significance. *Controlling*. 2024; 4(94): 28–37.

Сведения об авторах:

Попова Инга Александровна, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: popova_i_a_2@staff.sechenov.ru

Литвицкий Петр Францевич, член-корреспондент РАН, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: litvitskiy_p_f@staff.sechenov.ru

Вуколова Марина Николаевна, канд. биол. наук, доцент каф. патологической физиологии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: vukolova_m_n@staff.sechenov.ru

Мальцева Лариса Дмитриевна, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: maltseva_l_d@staff.sechenov.ru

Бойко Андрей Алексеевич, ст. преп. каф., ст. куратор каф. биомедицинские технические системы МГТУ им. Н.Э. Баумана, e-mail: boiko_andrew@mail.ru

Аполлонова Ирина Анатольевна, канд. техн. наук, доцент каф., зам. зав. каф. по учебной работе биомедицинские технические системы МГТУ им. Н.Э. Баумана, e-mail: apollonova-i@yandex.ru

Силаева Александра Сергеевна, студентка 5 курса ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: sil.sleep@mail.ru