

Клинико-иммунологические особенности Эпштейна-Барр вирусной инфекции

Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, А.А. Плоскирева

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

The clinical and immunological features of Epstein-Barr virus infection

Zh.B. Ponezheva, A.A. Grishaeva, A.A. Ploskireva

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Аннотация

Приведен обзор современных представлений о структуре Эпштейна-Барр вируса и его жизненном цикле. Рассмотрены особенности патогенеза и иммунного ответа на внедрение вируса в клетку. Представлены предикторы тяжелых форм и различные варианты клиники Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

Ключевые слова

Эпштейна-Барр вирус, хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция, патогенез, иммунный ответ, клиника.

Summary

This article shows current information about structure of Epstein-Barr Virus, its epidemiology, life cycle, pathogenesis. It describes features of immune response to viral entry into cell. It shows predictors of severe forms of Epstein-Barr Virus infection and clinic of Epstein-Barr Virus infection.

Keywords

Epstein-Barr Virus, chronic active Epstein-Barr virus infection, epidemiology, pathogenesis, clinic.

Эпштейна-Барр вирус (ЭБВ) является одним из самых распространенных вирусов человека, которым инфицировано более 95% населения земного шара. Неуклонному росту числа случаев Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) способствует отсутствие специфической профилактики и всеобщая восприимчивость населения к данному вирусу, а также его способность формировать латентную персистенцию, склонную к реактивации в благоприятных условиях.

ЭБВ, наряду с вирусом герпеса человека 8 типа, относится к подсемейству гамма-герпес-вирусов, сложных ДНК-содержащих лимфотропных вирусов [1]. Одной из ключевых особенностей ЭБВ является его лимфотропность, а также его способность вызывать пролиферацию пораженных В-лимфоцитов. В настоящее время доказана этиологическая роль ЭБВ в развитии инфекционного мононуклеоза (ИМ), хронической персистирующей Эпштейна-Барр вирусной

инфекции (ХПЭБВИ), лимфопролиферативных заболеваний, опухолей эпителиальных клеток, а также формировании синдрома хронической усталости.

Вирус передается контактно-бытовым, воздушно-капельным, трансфузионным, половым и транспланцентарным путями. Входными воротами для инфекции служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей, чаще – назофарингеальный эпителий [2]. Вирус инфицирует человека, проникая через интактные эпителиальные клетки в нижележащую лимфоидную ткань миндалин путем трансцитоза, а именно в В-лимфоциты [3], 20% которых при первичном инфицировании вовлекаются в инфекционный процесс. ДНК вируса проникает в ядро клеток, способствуя иммортализации В-лимфоцитов (процесс непрерывного размножения клеток), характерной для всех форм ВЭБ-инфекции [1, 4]. Развивающаяся поликлональная активация

В-лимфоцитов способствует диссеминации возбудителя с В-лимфоцитами, а их созревание в плазматические клетки стимулирует размножение вируса, последующий же апоптоз этих клеток ведет к проникновению вируса в крипты и слюну [1]. При этом синтез антител в ответ на антигенную стимуляцию снижен. ВЭБ как и все гамма-герпесвирусы способен влиять на аутофагию (процесс разрушения собственных компонентов клеток внутри лизосом и вакуолей) в зависимости от формы инфекции. Вирус имеет двухфазный жизненный цикл, разделенный на литическую и латентную формы, обусловленные доминированием определенной программы экспрессии генов [5]. Активная литическая фаза ЭБВИ характеризуется увеличением количества белков (мембранно-связанные формы легких цепей, ассоциированных с микротрубочками протеина LC3-II, LC3, и LC3-содержащие структуры, фактора литической транскрипции RTA), контролирующих аутофагию и необходимых для литического высвобождения вируса [6, 7]. В литической фазе вирус активно реплицируется, образуя новые вирионы. Выход вируса из клетки

сопряжен с гибелью последней путем лизиса или апоптоза и инфицированием новых клеток.

В латентной фазе происходит персистенция вируса в организме хозяина без активной репликации и гибели инфицированной клетки. Вирус находится в ядре клетки в виде двуцепочечной кольцевой эписомы, а в ряде случаев интегрирован в геном [8]. В период латентной ВЭБ-инфекции латентный мембранный белок 1 (LMP1) участвует как в индукции, так и в ингибировании аутофагии на стадии трансформации вирус-инфицированных клеток [9, 10]. Таким образом, аутофагия инфицированных клеток может влиять на проникновение вируса и его репликацию в начале заражения, повышая продолжительность персистенции вируса, что способствует реактивации вируса и его высвобождению из клетки. Вирусные частицы накапливаются и секретируются из клетки через экзосомы [11]. Цикл репликации вируса представлен на рис. 1.

Вирус длительно персистирует в В-лимфоцитах, эпителиальных клетках назофарингеальной области и слюнных желез, инфицирует макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты,

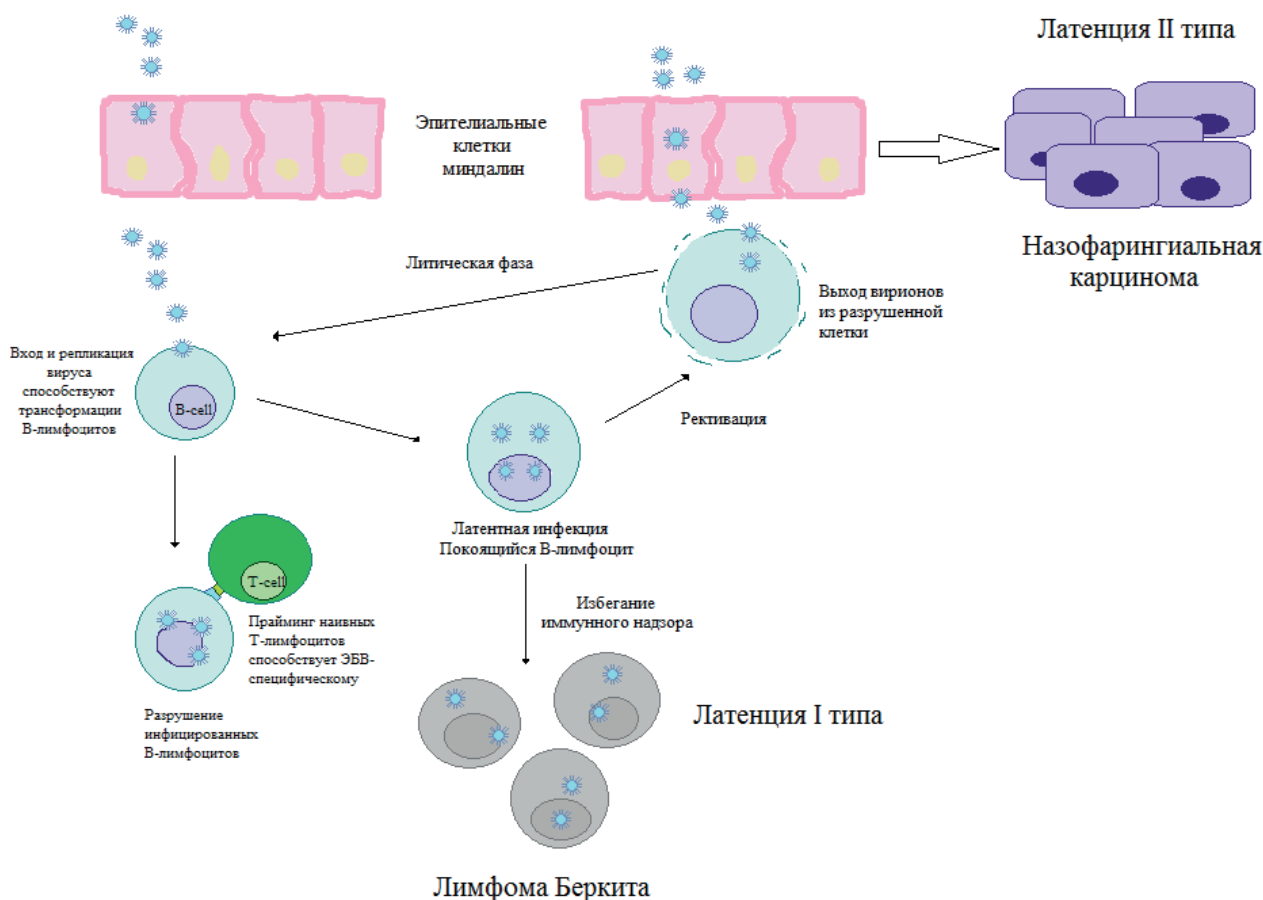


Рис. 1. Инфицирование и фазы жизненного цикла ЭБВ.

НК-клетки и эпителиоциты сосудов. Хотя ВЭБ-инфицированные В-клетки обладают потенциально неограниченной пролиферацией, они эффективно удаляются специфическими для вируса цитотоксическими Т-клетками. При острой ЭБВИ количество Т-лимфоцитов превышает количество В-лимфоцитов в 40-50 раз, что способствует торможению пролиферации и дифференциации В-лимфоцитов и вызывает лизис инфицированных В-лимфоцитов (см. рис. 1) [12]. При любом нарушении иммунного ответа, маленький пул ВЭБ-инфицированных клеток может расширяться с формированием латенции и возможной реактивацией [13].

При первичной инфекции последовательно формируются нейтрализующие антитела классов IgM и IgG к капсидному антигену (VCA), а позднее и к ранним (EA), мембранным, ядерным (EBNA) антигенам ВЭБ. Динамика выраженности антительного ответа к различным белкам представлена на рис. 2.

Антитела к капсидному антигену обнаруживаются за неделю до появления симптомов инфекционного мононуклеоза, а появление антител к латентным белкам задерживается: анти-EBNA2 IgG появляются уже в разгар симптомов, а анти-EBNA1 IgG формируются только спустя 3 месяца после заражения. Отличительной чертой первичной инфекции ВЭБ является обнаруживаемый IgM (VCA+EA) и рост антител IgG VCA при отсутствии IgG EBNA1 [14].

Вирус выделяется в большом количестве в первые 4-6 недель после инфицирования [15], снижаясь по мере выздоровления. Однако низкий уровень выделения ВЭБ в слюне продолжается спорадически на протяжении всей жизни [16], так как циклы литической реактивации в В-клетках и эпителиальных клетках ротоглотки

прерываются иммунологическим контролем, возможна длительная латенция вируса в клетках в виде скрытой инфекции [14]. В исследовании лиц, которые недавно перенесли инфекционный мононуклеоз, были обнаружены AT- VCA IgM у 88% людей, а у 100% были выявлены AT-VCA IgG, при этом у 96% пациентов определялись AT- EBNA1 IgG [17].

Основным механизмом клеточной иммунной защиты считают ВЭБ-специфические CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). Однако контроль распространения ВЭБ в организме осуществляют не только ЦТЛ, но и CD4+ Т-лимфоциты, вызывающие гибель зараженных В-лимфоцитов через рецептор апоптоза CD95+. Инфицированные ВЭБ клетки миндалин усиленно синтезируют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли- α (TNF- α), различные интерлейкины (IL) -1, 2, 6, интерферон- γ (IFN- γ) с максимальным нарастанием титров ИЛ и IFN- γ в острую фазу [3, 12, 13, 25]. Длительная персистенция ВЭБ способствует формированию иммунодефицитного состояния за счет индукции белка, подобного иммуносупрессивному цитокину IL-10, который вызывает поликлональную активацию В-лимфоцитов, одновременно угнетая синтез провоспалительных цитокинов и Т-хелперов 1 типа (Th1).

Исследования пациентов на ранних стадиях сероконверсии ВЭБ показывают увеличение количества периферических естественных киллеров (NK) в момент появления симптомов и через 4-6 недель после первоначальной инфекции [17]. Уровень NK-клеток коррелирует с вирусной нагрузкой в крови, но они демонстрируют низкую активацию, измеряемую уровнями гранзима В. Увеличение количества ЦТЛ более выражено при литической форме инфекции (во время

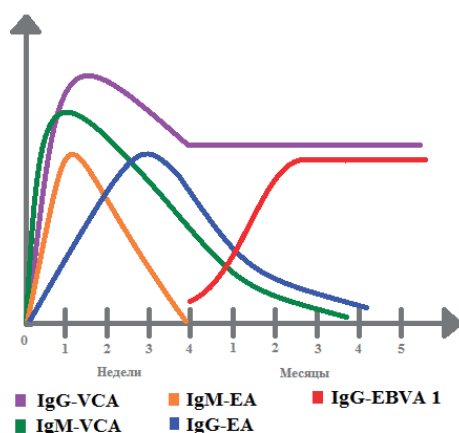


Рис. 2. Появление антител к различным белкам ВЭБ.

инфекционного мононуклеоза) и ниже в период латентной инфекции. Выявлено, что начало симптомов значимо коррелирует с увеличением количества ЦТЛ, и в меньшей степени с вирусной нагрузкой ВЭБ в крови [17].

ВЭБ-специфические ЦТЛ образуются также при бессимптомной инфекции ВЭБ, однако их количество остается в пределах нормы. Некоторые исследования указывают, что количество ЦТЛ тесно связано с симптомами заболевания [18]. Количество CD4+ увеличивается преимущественно в период латентной ВЭБ инфекции и демонстрирует более широкое распространение эпитопов [19]. ЦТЛ и NK-клетки ограничивают первичную инфекцию и держат пул “бессмертных” ВЭБ инфицированных В-лимфоцитов под контролем, а лимфопролиферативное заболевание развивается чаще всего у иммунокомпрометированных хозяев.

Реактивацией называется процесс перехода латентной фазы вируса в литическую. В ходе целого ряда клинико-экспериментальных исследований были выявлены факторы, которые могут приводить к изменению профиля экспрессии генов от латентного до литического [19]. Было показано, что у лиц с латентной ЭБВИ стресс (лишение сна), длительное переохлаждение, физическая изоляция приводят к увеличению продукции генома вируса [20,21], а фактор литической транскрипции вируса (BZLF1) может быть индуцирован глюкокортикоидами [22]. Это демонстрирует связь между влиянием окружающей среды/внешних факторов на организм хозяина и реактивацией ЭБВИ. Подавление Т-клеточного иммунитета (состояние после трансплантации органов) [23], ко-инфекция (стрептококк группы А [24], *Plasmodium falciparum* [25]) также способствуют реактивации вируса.

У пациентов с ХЭБВИ выявляют высокую вирусную нагрузку в периферической крови и системное клональное расширение ВЭБ-инфицированных Т-клеток или естественных киллеров. Прогноз у этих больных неблагоприятный в связи с повышенным риском развития угрожающих для жизни осложнений: гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, органной недостаточности и злокачественных лимфом.

Предикторы тяжелой ЭБВИ

К развитию тяжелой ЭБВИ могут приводить мутации в белках, важных для функционирования В-лимфоцитов. Мутации рецепторов Т-лимфоцитов и NK-клеток приводят к неспособности контролировать вирус. Исследование

иммунопатогенеза ЭБВИ выявило ключевые белки, важные для взаимодействия Т-лимфоцитов и NK-клеток с В-клетками (см. табл. 1.).

Мутации в трех генах, связанных с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом могут predispose к тяжелой хронической активной ЭБВИ [26]. Выявлено, что варианты в системе HLA класса I важны для восприимчивости организма к инфекции ВЭБ [27] и выраженности клинических симптомов инфекции [28]. Результаты исследований подтверждают общую генетическую основу к восприимчивости развития инфекционного мононуклеоза (ИМ). Так, исследования риска ИМ у близнецов показывают, что у монозиготных близнецов в два раза выше относительный риск совпадения симптомов инфекции по сравнению с дизиготными близнецами [29]. Аналогичным образом, родственники первой степени показывают наследуемый компонент риска ИМ с коэффициентами скорости прогрессирования по мере увеличения генетического родства [30]. В дополнение к генетической восприимчивости хозяина в патогенезе тяжелой формы ЭБВИ может играть роль и генетическая изменчивость в геноме самого вируса.

После первичной инфекции геном ВЭБ сохраняется в В-клетках в виде episomes и обычно не интегрируется в геном человека, хотя аберрантные формы интеграции вируса наблюдаются при некоторых ВЭБ-положительных онкологических заболеваниях [31]. Генетически и фенотипически существует два типа ВЭБ (1 и 2) и эти типы имеют разное географическое распределение [32, 33, 34]. Существующие четкие закономерности дифференциации генома дают различия между типами ВЭБ: вирус типа 2 более тропен к В-клеткам и активнее поражает Т-лимфоциты, чем ВЭБ 1 типа [35, 36].

Клиническая картина

На сегодняшний день ЭБВ является доказанным этиологическим фактором в развитии инфекционного мононуклеоза (ИМ), хронической активной персистирующей ЭБВИ (ХАЭБВИ), лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), опухолей эпителиальных клеток, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), синдрома хронической усталости (СХУ). Как уже было сказано ранее, жизненный цикл вируса состоит из 2 фаз. Наличие конкретной фазы соответствует той или иной клинической симптоматике. С литической фазой ассоциированы ИМ, ХАЭБВИ, развитие лимфопролиферативных заболеваний и ГЛГ. Клиника инфекционного мононуклеоза

Таблица 1. Мутации в генах, влияющие на тяжесть ЭБВИ

Субстрат мутации	Функции
SH2D1A	Ген, который индуцирует синтез каскада белков SAP, взаимодействующих с рецепторами на ЦТЛ и естественных киллерах. SAP также помогает контролировать иммунные реакции и апоптоз.
BIRC4 (baculoviral LAP repeat-containing protein 4)	Белок, останавливающий апоптотическую гибель клеток. Кодирован геном XLAP. Развитие мутаций в данном гене приводит к развитию X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома (болезнь Дункана, синдром Пуртильо).
LRBA	Ген из семейства генов WDL-BEACH-WD (BW). Его экспрессия индуцируется в В-клетках и макрофагах бактериальными липополисахаридами. Основная функция заключается в синтезе белков, необходимых для продвижения внутриклеточных везикул к месту их секреции в мембране.
CORO1A	Ген, кодирующий протеин, вовлеченный в регуляцию Т-клеточного звена иммунитета и митохондриального апоптоза.
CD27	Мембранный белок рецептор из надсемейства рецептора факторов некроза опухоли. Мутации гена CD27 приводят к лимфопролиферативному синдрому 2-го типа, аутосомному рецессивному иммунодефициту, который характеризуется постоянным присутствием в крови ЭБВ, гипогаммаглобулинемией, нарушением функции Т-лимфоцитов.
MAGT1	Ген MAGT1 кодирует белок-транспортер магния, который переносит ионы Mg ²⁺ в Т-клетки.

общеизвестна, и включает в себя развитие таких симптомов, как лихорадка, полилимфаденопатия, острый тонзиллит, гепатоспленомегалия и экзантема.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – тяжелое, угрожающее жизни расстройство иммунной регуляции в результате бесконтрольной активации и пролиферации Т-клеток и макрофагов, приводящие к избыточной продукции цитокинов, воспалению и повреждению тканей. Выделяют первичный ГЛГ, когда имеется семейный анамнез и определенный генетический дефект, и вторичный ГЛГ, ассоциированный с инфекцией, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, а также иммунодефицитным состоянием [37].

Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся вследствие генетического дефекта механизма клеточной цитотоксичности. Заболеваемость составляет 1 на 50000 новорожденных в год. В настоящее время известны 5 генетических локусов, которые ассоциируют с развитием первичного ГЛГ, также признается осложнением более «классических» первичных иммунодефицитов [38]. ВЭБ является важным инфекционным триггером как первичного, так и вторичного ГЛГ. В клинике гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз определяется как характерное

сочетание клинических и лабораторных симптомов. Основными клиническими симптомами ГЛГ являются: повышение температуры тела, устойчивое к антимикробной терапии, гепатоспленомегалия, геморрагический и отечный синдромы, желтуха, симптомы поражения центральной нервной системы (угнетение сознания, судороги, возбудимость, менингеальные знаки), полиморфная кожная сыпь [37], а выявляемые панцитопения, дислипидемия, коагулопатия указывают на мультиорганные воспалительные повреждения и гиперактивацию иммунной системы.

Широко известны и используются в клинической практике с 2004 г критерии диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, а последняя редакция федеральных клинических рекомендаций в 2015 г. Для установления диагноза ГЛГ необходимо наличие 5 из 8 основных критериев. К числу важных дополнительных критериев относят повышение ЛДГ (>1000 МЕ/л) и билирубина в сыворотке крови, умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышение концентрации белка в спинномозговой жидкости [38].

В стандартах лечения ГЛГ используются сильные иммуносупрессивные, химиотерапевтические препараты. В настоящее время рассматривается альтернативная терапия, включающая применение антигемофагоцитарного глобулина (АТГ)

и моноклональных антител [39, 40]. Поддерживающая терапия, особенно для профилактики и лечения инфекции, имеет решающее значение, а при ВЭБ-ассоциированном ГЛГ удаление инфекционного триггера очень важно наряду с курсами стандартной терапии [41]. После индукционной терапии пациенты с первичной ГЛГ должны срочно приступить к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСКТ). Долгосрочное ведение вторичного ГЛГ является более сложной задачей и крайне важно достичь ремиссии до ГСКТ, так как исход и прогноз у пациентов с активной ГЛГ значительно хуже [42].

Термин ХЭБВИ первоначально использовался для описания пациентов с симптомами хронического или рецидивирующего инфекционного мононуклеоза, а теперь он определяет ВЭБ-ассоциированные заболевания продолжительностью более 3 месяцев, ВЭБ-позитивные лимфопролиферативные заболевания с повышенным уровнем вируса в пораженных тканях, высоким уровнем вирусемии или увеличением титра анти-EBV IgG, при отсутствии первичных или вторичных проявлений [43, 44, 45, 46, 47].

ХЭБВИ наиболее часто описывается в Восточной Азии, где пролиферирующими клетками обычно являются Т- или НК-клетки [45]. Клинически он протекает агрессивно, с осложнениями от прогрессирования ГЛГ и/или лимфомы, диссеминированной внутрисосудистой коагулопатией, аневризмами коронарных артерий, поражением центральной нервной системы (ЦНС), миокардитом, пневмонитом и перфорацией желудочно-кишечного тракта [44, 45].

Патофизиология ХЭБВИ плохо изучена. Несмотря на то, что вышеприведенная структура антител наводит на мысль о преобладании инфекции литического цикла ВЭБ, НК-клеточный ответ схож с латентной ЭБВИ [48]. У пациентов с ХЭБВИ отмечается картина активного воспаления с повышением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИФН- γ) [49].

Особое внимание заслуживают ВЭБ-позитивные лимфомы активированных α/β Т-клеток (ХЛР). Этот синдром обычно развивается после острой ЭБВИ, но также может возникнуть в виде злокачественной прогрессии ХЭБВИ [50]. По определению это системное заболевание, вызванное клональной пролиферацией инфицированных вирусом Т-клеток [51]. Часто высказывается мысль об общем неопластическом пути лимфоидной пролиферации как в ГЛГ, так и при ХЭБВИ [46]. Патофизиология онкогенеза содержит несколько ключевых пато-

генных процессов как потеря иммунного надзора и ВЭБ экспрессия онкогена (особенно LMP1 и LMP2A), так и генетические/эпигенетические изменения генома хозяина. Относительная важность каждого из этих механизмов различна для каждого отдельного злокачественного образования [52, 53].

Латентная форма инфекции характерна для развития опухолей эпителиальной ткани и синдрома хронической усталости. Особое внимание обращает на себя латенция ЭБВ и способность вируса стимулировать малигнизацию в эпителиальных клетках. Наиболее изученным считается патогенез назофарингиальной карциномы (НФК). ЭБВИ у пациентов с НФК классифицируется как латентная инфекция II типа, при которой могут быть обнаружены только экспрессии ядерного антигена ВЭБ-1 (EBNA-1), латентного мембранного белка-1 (LMP1), LMP2 и ранней РНК ВЭБ (EBER) [54, 55]. Считается, что среди этих белков именно LMP1 играет ключевую роль в патогенезе НФК [56, 57], участвуя в блокаде апоптоза. Поэтому особые надежды на сегодняшний день возлагаются на терапию ДНК-зимами - ферментами, способными избирательно воздействовать на синтез вирусных белков путем блокады образования матричной РНК. В культуре клеток *in vitro* терапия ДНК-зимами приводит к заметному уменьшению опухоли и приводит к повышению ее чувствительности к лучевому воздействию [52, 53].

Лечение ХЭБВИ и ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний остается серьезной проблемой, так как большинство пациентов получают лечение в соответствии с преобладающим клиническим синдромом (ГЛГ или лимфомы). Ритуксимаб, противовирусные и химиотерапевтические препараты могут играть роль в стабилизации заболевания в ранние сроки выявления, однако эффект от проводимой терапии, как правило, краткосрочный.

Таким образом, Эпштейна-Барр вирусная инфекция является актуальной для современной медицины. Несмотря на успехи, достигнутые в понимании патогенеза ЭБВИ и особенностях иммунного ответа, на сегодняшний день, по-прежнему отсутствует классификация хронических форм ЭБВИ, не определена тактика ведения и лечения таких пациентов, отсутствует ясность в отношении предикторов развития ХЭБВИ и лимфопролиферативных заболеваний. Изучение клинико-иммунологических особенностей в различные периоды болезни поможет определить тактику ведения пациентов.

Литература

1. Домонова Э.А., Шипулина О.Ю. Вирусы семейства Herpesviridae, патогенные для человека. Справочник заведующего КДЛ: организация и управление работой КДЛ: оснащение современной лаборатории: новые методики исследований, 2018; (8): 25-33.
2. Никольский И.С. Инфекция, вызываемая вирусом Эпштейн-Барра: иммунопатогенез, клиника и лечение. Медицинские новости, 2006; (9): 24-30.
3. Faulkner G., Krajewski A., Dorothy H., et al. The ins and outs of EBV infection. *Trends in Microbiology*, 2000; (8): 185-189. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(00\)01742-X](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(00)01742-X)
4. Гурцевич В. Э., Афанасьева Т. А. Гены латентной инфекции Эпштейна-Барр (ВЭБ) и их роль в возникновении неоплазий. *Русский журнал*, 1998; 2 (1): 68-75.
5. Tsurumi T., Fujita M., Kudoh A. Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies. *Rev Med Virol*, 2005; (15): 3-15. DOI: 10.1002/rmv.441
6. Hung C.H., Chen L.W., Wang W.H. et al. Regulation of autophagic activation by Rta of Epstein-Barr virus via the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Virol*, 2014 (20): 12133-45. DOI: 10.1128/JVI.02033-14
7. Wen H.J., Yang Z., Zhou Y., et al. Enhancement of autophagy during lytic replication by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication and transcription activator. *J. Virol*, 2010; (15): 7448-58. DOI: 10.1128/JVI.00024-10
8. Pleet M.L., Branscome H., DeMarino, et al. Autophagy, EVs, and Infections: A Perfect Question for a Perfect Time. *Frontiers in Cellular Infection and Microbiology*, 2018; (8): 362. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00362
9. Lee D.Y., Sugden B. The LMP1 oncogene of EBV activates PERK and the unfolded protein response to drive its own synthesis. *Blood*, 2008; (4): 2280-9. DOI: 10.1182/blood-2007-07-100032
10. Pratt Z.L., Zhang J., Sugden B. The latent membrane protein 1 (LMP1) oncogene of Epstein-Barr virus can simultaneously induce and inhibit apoptosis in B cells. *J Virol*, 2012 (8): 4380-93. DOI: 10.1128/JVI.06966-11
11. Dawson C.W., Port R.J., Young L.S. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Semin Cancer Biol.*, 2012; (2):144-53. DOI: 10.1016/j.semcancer
12. Kelly G.L., Long H.M., Styliou J., et al. An Epstein-Barr virus anti apoptotic protein constitutively expressed in Burkitt lymphomagenesis. *PLoSPathog.*, 2009; (3): 1000341. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000341
13. Kawaguchi H., Miyashita T., Herbst H. Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1993; (92): 1444-1450.
14. Taylor G.S., Long H.M., Brooks J.M. et al. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 2015; (33): 787-821. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112326
15. Dunmire S.K., Grimm J.M., Schmeling D.O. et al. The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events. *PLoSPathog.*, 2015; (12): 1005286. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005286
16. Hadinoto V., Shapiro M., Sun C.C. et al. The dynamics of EBV shedding implicate a central role for epithelial cells in amplifying viral output. *PLoSPathog.*, 2009; (7): 1000496. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000496
17. Balfour H.H. Jr., Odumade O.A., Schmeling D.O. et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J. Infect. Dis.*, 2013; (207): 80-88. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis646>
18. Jayasooriya S., de Silva T.I., Njie-jobe J., et al. Early virological and immunological events in asymptomatic Epstein-Barr virus infection in African children. *PLoSPathog.*, 2015; (3): 1004746. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00430-018-0553-2>
19. Kenney S.C., Arvin A., Campadelli-Fiume G., et al. Reactivation and lytic replication of EBV. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. Chapter 25.
20. Mehta S.K., Pierson D.L., Cooley H., et al. Epstein-Barr virus reactivation associated with diminished cell-mediated immunity in antarctic expeditioners. *J Med Virol.*, 2000; (2): 235-40.
21. Uchakin P.N., Parish D.C., Dane F.C. et al. Fatigue in medical residents leads to reactivation of herpes virus latency. *InterdiscipPerspect Infect Dis.*, 2011; (20): 571340. DOI: 10.1155/2011/571340
22. Yang L., Lu Z., Ma X., et al. A therapeutic approach to nasopharyngeal carcinomas by DNazymes targeting EBV LMP-1 gene. *Molecules*. *Molecules*, 2010; (9): 6127-39. DOI: 10.3390/molecules15096127.
23. Hiwarkar P., Gaspar H.B., Gilmour K., et al. Impact of viral reactivations in the era of pre-emptive antiviral drug therapy following allogeneic haematopoietic SCT in paediatric recipients. *Bone Marrow Transplant*, 2013; (6): 803-8. DOI: 10.1038/bmt.2012.221
24. Ueda S., Uchiyama S., Azzi T., et al. Oropharyngeal group A streptococcal colonization disrupts latent Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.*, 2014; (2): 255-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit428>
25. Moormann A.M., Chelimo K., Sumba O.P., et al. Exposure to holoendemic malaria results in elevated Epstein-Barr virus loads in children. *J Infect Dis.*, 2005; (8): 1233-8. DOI: 10.1086/428910
26. Cohen J.I. Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2015; (390): 246-65. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_10
27. Durovic B., Gasser O., Gubser P., et al. Epstein-Barr virus negativity among individuals older than 60 years is associated with HLA-C and HLA-Bw4 variants and tonsillectomy. *J Virol.*, 2013; (11): 6526-9. DOI: 10.1128/JVI.00169-13
28. McAulay K.A., Higgins C.D., Macsween K.F., et al. HLA class I polymorphisms are associated with development of infectious mononucleosis upon primary EBV infection. *J Clin Invest.*, 2007; (10): 3042-8. DOI: 10.1172/JCI32377
29. Hwang A. E., Hamilton A. S., Cockburn M. G. et al. Evidence of genetic susceptibility to infectious mononucleosis: A twin study. *Epidemiology and Infection*, 2012; 140 (11). DOI: 10.1017/S0950268811002457
30. Rostgaard K., Nielsen T.R., Wohlfahrt J., et al. Sibship structure and risk of infectious mononucleosis: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.*, 2014; (5): 1607-14.
31. Raab-Traub N., Arvin A., Campadelli-Fiume G., et al. EBV-induced oncogenesis. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 55.
32. Young J.M., Cheadle C., Foulke J.S. Jr, et al. Utilization of an Epstein-Barr virus replicon as a eukaryotic expression vector. *Gene*, 1988; (2): 171-85 DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(88\)90556-2](https://doi.org/10.1016/0378-1119(88)90556-2)
33. Chang C.M., Yu K.J., Mbulaiteye S.M., et al. The extent of genetic diversity of Epstein-Barr virus and its geographic and disease patterns: a need for reappraisal. *Virus Res.*, 2009; (2): 209-21.
34. Burrows J.M., Khanna R., Sculley T.B., et al. Identification of a naturally occurring recombinant Epstein-Barr virus isolate from New Guinea that encodes both type 1 and type 2 nuclear antigen sequences. *J Virol.*, 1996; (7): 4829-33.
35. Coleman C.B., Wohlford E.M., Smith N.A., et al. Epstein-Barr virus type 2 latently infects T cells, inducing an atypical

- activation characterized by expression of lymphotactic cytokines. *J Virol.*, 2015; (4): 2301-12. DOI: 10.1128/JVI.03001-14
36. Palser A.L., Grayson N.E., White R.E., et al. Genome diversity of Epstein-Barr virus from multiple tumor types and normal infection. *J Virol.*, 2015; (10): 5222-37. DOI: 10.1128/JVI.03614-14
37. Bode S., Ammann S., Waleed Al-Herz et al. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica*, 2015; (7): 978-88. DOI: 10.3324/haematol.2014.121608
38. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Москва, 2015; 19С. nodgo.org
39. Mahlaoui N., Ouachée-Chardin M., de Saint Basile G., et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. *Pediatrics*, 2007; (3): 622-8. DOI: 10.1542/peds.2006-3164
40. Jordan M.B., Allen C.E., Weitzman S., et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2011; (15): 4041-52.
41. Chellapandian D., Das R., Zelle K., et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol*, 2013; (3): 376-82. DOI: 10.1111/bjh.12386.
42. Marsh R.A., Madden L., Kitchen B.J., et al. XIAP deficiency: A unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*, 2010; (116): 1079-1082. DOI: 10.1182/blood-2010-01-256099
43. Okano M., Kawa K., Kimura H., et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol.*, 2005; 80 (1): 64-9. DOI: 10.1002/ajh.20398
44. Cohen J. Optimal Treatment for Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Pediatr Transplant.*, 2009; 13(4): 393-396. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01095
45. Kimura H., Front J.I. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front. Immunol.*, 2017; 8:1867 2017. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867
46. Xing Y., Song H.M., Wei M., et al. Clinical significance of variations in levels of Epstein-Barr Virus (EBV) antigen and adaptive immune response during chronic active EBV infection in children. *J Immunotoxicol.*, 2013; 10 (4): 387-92. DOI: 10.3109/1547691X.2012.758199
47. Kimura H., Morishima T., Kanegame H., et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.*, 2003; 187 (4): 527-533. DOI: 10.1086/367988
48. Kimura H., Hoshino Y., Hara S., et al. Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.*, 2005; 191 (4): 531-539. DOI: 10.1086/427239
49. Ohga S., Nomura A., Takada H., et al. Epstein-Barr virus (EBV) load and cytokine gene expression in activated T cells of chronic active EBV infection. *J Infect Dis.*, 2001; 183 (1): 1-7. DOI: 10.1086/317653
50. Kimura H., Kawada J., Ito Y. Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancies: the expanding spectrum of hematopoietic neoplasms. *Nagoya J Med Sci.*, 2013; 75 (3-4): 169-79.
51. Quintanilla-Martinez L., Kumar S., Fend F., et al. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood*, 2000; 96 (2): 443-451.
52. Murata T., Sato Y., Kimura H.. Modes of infection and oncogenesis by the Epstein-Barr virus. *Rev Med Virol.*, 2014; 24 (4): 242-53. DOI: 10.1002/rmv.1786
53. Rickinson A.B. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Semin Cancer Biol.*, 2014; 26: 99-115. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.04.004
54. Chou J., Lin Y.C., Kim J., et al. Nasopharyngeal carcinoma - review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *Head Neck*, 2008; (30): 946-963. DOI: 10.1002/hed.20833.
55. Tsao S.W., Tramoutanis G., Dawson C.W., et al. The significance of LMP1 expression in nasopharyngeal carcinoma. *Semin. Cancer Biol.*, 2002; (12): 473-487. DOI: <https://doi.org/10.1016/S1044579X02000901>
56. Morris M.A.; Dawson C.W., Young L.S. Role of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1, LMP1, in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Future Oncol.*, 2009; (5): 811-825. DOI: 10.2217/fon.09.53.
57. Eliopoulos A.G., Young L.S. LMP1 structure and signal transduction. *Semin. Cancer Biol.*, 2001; (11): 435-444. DOI: 10.1006/scbi.2001.0410

Сведения об авторах:

Понежева Жанна Бетовна – д.м.н., заведующий клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; e-mail: doktorim@mail.ru; тел. 8 9031455007
ORCID 0000-0002-6539-4878

Гришаева Антонина Алексеевна – младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ; e-mail: antoninagrishaeva@yandex.ru, тел. 89255262597

Плоскирева Антонина Александровна - доцент, д.м.н., заместитель директора по клинической работе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; e-mail: antoninna@mail.ru; тел. 8 9257489837; ORCID 0000-0002-3612-1889

Поступила 11.01.2019 г.