

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID121817>

# Атипичные хронические активные герпесвирусные инфекции: этиологическая структура, распространённость, клинические синдромы, ассоциированные с ними

Е.О. Халтурина<sup>1</sup>, А.Ю. Миронов<sup>2, 3</sup>, Т.Г. Суранова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Академия постдипломного образования, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Ежегодно фиксируется неуклонный прогрессирующий рост количества нетипично протекающих хронических активных форм инфекций, вызываемых герпесвирусами. Диагностика и выбор адекватных терапевтических стратегий лечения этих форм инфекций представляют значительные трудности для врачей терапевтического, неврологического профиля, иммунологов, инфекционистов, что обусловлено полисиндромностью и наличием множества клинических масок этих инфекций.

**Цели исследования** — определение распространённости атипично протекающих хронических форм герпесвирусных инфекций среди пациентов, инфицированных возбудителями герпесвирусных инфекций; изучение этиологической структуры и клинических проявлений/критериальных признаков заболевания.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 98 пациентов обоих полов в возрасте от 23 до 60 лет, страдающих атипично протекающими хроническими формами герпесвирусных инфекций. Группу сравнения составили 30 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами группы исследования. В работе использованы общепринятые методы исследования: сбор анамнеза; методы физикального обследования; общий анализ крови и пр. Детекция герпесвирусных инфекций проведена методом серодиагностики (иммуноферментный анализ), детекция генома вирусов в биоматериалах — методом полимеразной цепной реакции. Исследование одобрено комиссией по вопросам этики; у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ произведён при помощи адекватных методов статистических исследований.

**Результаты.** Показано, что микст-герпесвирусные инфекции встречаются в 83,4% случаев, моно-инфекция — в 16,6%. Приоритетным патогеном у пациентов с моно- и микст-герпесвирусными инфекциями является вирус Эпштейна–Барр. Продемонстрирована высокая частота обнаружения ДНК вируса Эпштейна–Барр в слюне (84,2%), соскобе с задней стенки глотки (73,5%) и миндалин (42,9%), моче (12,6%), крови (8,3%), что является маркером высокой репликативной активности вируса. Выявлены клинические синдромы, ассоциированные с течением моно- и микст-герпесвирусных инфекций.

**Заключение.** Индикация и оценка вирусной нагрузки, ассоциированной с тяжестью течения и степенью выраженности клинических проявлений атипично протекающих хронических форм герпесвирусных инфекций, уточнение особенностей клинических проявлений и синдромов у пациентов, страдающих различными моно- и смешанными герпесвирусными инфекциями, позволяют наметить цели дальнейшей разработки адекватного алгоритма диагностики атипичных форм герпесвирусных инфекций и концепцию таргетной персонализированной этиологической и иммунопатогенетической терапии.

**Ключевые слова:** герпесвирусные инфекции; вирус Эпштейна–Барр; иммунокомпрометированный пациент.

## Как цитировать

Халтурина Е.О., Миронов А.Ю., Суранова Т.Г. Атипичные хронические активные герпесвирусные инфекции: этиологическая структура, распространённость, клинические синдромы, ассоциированные с ними // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2023. Т. 28, № 1. С. 34–43. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID121817>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID121817>

# Atypical chronic active herpesvirus infections: Etiological structure, frequency of occurrence, clinical syndromes associated with them

Evgeniya O. Khalturina<sup>1</sup>, Andrey Yu. Mironov<sup>2, 3</sup>, Tatyana G. Suranova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Every year, a steady, progressive increase in the number of atypical chronic, active forms of infections caused by herpesviruses is recorded. Diagnosing and selecting adequate therapeutic strategies for treating these infections present significant difficulties for physicians due to the polysyndromicity and many clinical manifestations.

**AIMS:** This study determines the prevalence of atypical chronic, active infections caused by herpesviruses among patients infected with herpesvirus infections and studies the etiological structural features and clinical manifestations/criteria and signs of atypically occurring chronic forms of herpes viral infections.

**MATERIALS AND METHODS:** Under our supervision at the Clinical and Diagnostic Center “Medsi in Belorusskaya” (Moscow), 98 patients of both sexes aged 23 to 60 years suffering from atypical chronic, active forms of infections caused by herpesviruses comprised the herpesviruses group. The comparison group consisted of 30 conditionally healthy subjects comparable in sex and age to patients. In addition to traditional methods (history collection, physical examination, general blood test, and others), serodiagnostic methods with ELISA were used to detect herpesvirus infections. ELISA was also used for detecting the genome of viruses in biomaterials. The study was approved by the ethics committee, and all patients received informed consent to participate in the study. Statistical analysis was performed using adequate methods.

**RESULTS:** The study of the etiological structure of herpesvirus infections in patients with atypical chronic, active forms of infections caused by herpesviruses, mixed herpesvirus infections were shown to occur in 83.4% of patients, and mono herpesvirus infections in 16.6% of cases. It was shown that the Epstein–Barr virus was the dominant virus among patients with mono and mixed herpesvirus infections. A high rate of Epstein–Barr virus DNA detection was demonstrated in saliva (84.2%), posterior pharyngeal wall scrapings (73.5%), tonsils (42.9%), urine (12.6%), and blood (8.3%) is a marker of the high replicative activity of the virus. The primary clinical syndromes associated with mono and mixed atypical chronic and active forms of infections caused by herpesviruses were identified.

**CONCLUSIONS:** This study identified and quantitatively assessed the viral load associated with the severity of the course and clinical manifestations of atypical chronic, active forms of infections caused by herpesviruses. Clarifying the features of clinical manifestations and syndromes in patients suffering from various mono and mixed herpesvirus infections will allow us to outline the goals for the further development of an adequate diagnostic algorithm for these atypical forms of herpesvirus infections and the concept of targeted, personalized etio- and immunopathogenetic therapy.

**Keywords:** herpesvirus infections; Epstein–Barr virus; immunocompromised patient.

## To cite this article

Khalturina EO, Mironov AY, Suranova TG. Atypical chronic active herpesvirus infections: Etiological structure, frequency of occurrence, clinical syndromes associated with them. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023;28(1):34–43. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID121817>

Received: 13.01.2023

Accepted: 22.02.2023

Published: 10.03.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

В последние десятилетия отмечается стойкая тенденция к увеличению количества нетипично протекающих (атипичных) хронических активных форм инфекционно-воспалительных заболеваний, что создаёт значительные трудности с точки зрения выбора адекватного диагностического подхода и терапевтических стратегий в лечении этих форм инфекций. Атипичная хроническая активная герпесвирусная инфекция (АХА-ГВИ) — полисиндромальное заболевание, вызываемое, в частности, вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) и его ассоциацией с другими вирусами семейства *Herpesviridae*, которое имеет в своём течении различные симптомы [1].

ВЭБ, или герпесвирус 4-го типа, является по своему строению сложным вирусом, имеет двухцепочечную молекулу ДНК, относится к подсемейству *Gammaherpesvirinae*, роду *Lymphocryptovirus*. ВЭБ вызывает проявления широкого спектра клинических форм инфекции: от латентной до выраженной клинически манифестной формы — инфекционного мононуклеоза [2]. Многие состояния, ассоциированные с ВЭБ-инфекцией, развиваются у иммунокомпрометированных лиц, страдающих первичными или вторичными иммунодефицитами; у лиц пожилого возраста, а также в условиях, провоцирующих снижение иммунореактивности организма, в частности системы противовирусной защиты организма и системы интерферонов [3–6]. За последние десятилетия проведены исследования, установившие особенности течения латентных состояний, закономерности опухолевой трансформации, механизмы импортизации клеток [7]. Продукты активации и экспрессии генома ВЭБ обладают трансформирующими свойствами: антигены EBNA1, EBNA2, EBNA3, LMP1, LMP2A, LMP2B, EBEBs (ВЭБ-кодируемые РНК) и BARTs — продукты транскрипции специфической области вирусного генома — индуцируют развитие злокачественных новообразований, ассоциированных ВЭБ-инфекцией [7–9]. К новообразованиям, ассоциированным с ВЭБ, относят назофарингеальную карциному, лимфому Беркитта, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, назальную Т-/NK-клеточную лимфому и др. Доказана способность ВЭБ индуцировать развитие аутовоспалительных заболеваний [10].

Попав в организм человека, ВЭБ персистирует в нём пожизненно: способ его взаимодействия с клетками-мишенями определяется не только особенностями биологии самого вируса, но и компетентностью, состоятельностью системы противовирусной иммунной защиты и системы интерферонов [11–13]. Частым исходом ВЭБ-инфекции, протекающей в виде бессимптомного носительства или инфекционного мононуклеоза у иммунокомпрометированных лиц, является формирование атипичной хронической активной инфекции (АХА-ВЭБ) [3, 14–16]. Постановка данного диагноза требует высокого уровня квалификации врача аллерголога-иммунолога, знаний клинических особенностей данной формы инфекции

и алгоритмов клинической и лабораторной диагностики, которые наряду с общепринятыми методами серологической, молекулярно-генетической диагностики, исследованием показателей противовирусной защиты организма и интерферонов статуса включают обязательную детекцию вирусной нагрузки путём количественного определения генома вируса в различных биоматериалах пациентов [17].

**Цели исследования** — определение распространённости АХА-ГВИ у пациентов, инфицированных вирусами герпеса, по данным обращаемости к врачу аллергологу-иммунологу; изучение этиологической структуры и клинических проявлений/критериальных признаков АХА-ГВИ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Наблюдательное, одноцентровое, проспективное, выборочное, контролируемое нерандомизированное исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст старше 18 лет и младше 60 лет; взрослые пациенты с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (моно- и микст-варианты), ассоциированные с частыми повторными ОРВИ (более 8 эпизодов в год), частыми бактериально-вирусными заболеваниями ЛОР-органов, органов мочеполового тракта.

**Критерии невключения:** возраст младше 18 лет и старше 60 лет; беременность и лактация; наличие сопутствующей патологии: печёночная и/или почечная недостаточность (в стадии декомпенсации или субкомпенсации), болезни крови (коагулопатии, анемии неясной этиологии, гемобластозы), тяжёлые заболевания эндокринной, пищеварительной, сердечно-сосудистой систем в стадии суб- и декомпенсации, хронические заболевания в стадии обострения (за исключением заболеваний верхних и средних дыхательных путей, ЛОР-органов микст-этиологии); курсы иммуномодулирующей терапии в анамнезе (последний курс не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование); низкая комплаентность пациента; острая продуктивная психическая симптоматика; ВИЧ/СПИД, парентеральные вирусные гепатиты; наличие онкологических заболеваний на момент включения в исследование или в анамнезе.

**Критерии исключения:** отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; беременность.

### Место проведения

Исследование выполнено на базе клинико-диагностического центра «Медси на Белорусской» (Москва).

## Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 2015 по 2022 год.

## Методы регистрации исходов

Под нашим наблюдением находились пациенты ( $n=98$ ) обоих полов в возрасте от 23 до 60 лет (группа исследования), страдающих моно- и микст-АХА-ГВИ. Группы сравнения составили 30 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами группы исследования.

Для включения в группу исследования пациентам, страдающим частыми рецидивирующими формами ГВИ (по данным анамнеза, собранным на основе обращаемости к врачу аллергологу-иммунологу), проведено анкетирование с использованием разработанной карты-опросника пациента с хроническими герпесвирусными инфекциями, включающей перечень из 33 специально разработанных вопросов-критериев, с целью выявления особенностей личного и семейного эпидемиологического, инфекционного, аллергологического, соматического, аутоиммунного анамнеза, выявления основных клинических симптомов/критериальных признаков иммунокомпрометированности и атипичного течения АХА-ГВИ (табл. 1).

В комплексе исследования использованы общепринятые методы (сбор анамнеза, методы физикального обследования, общий анализ крови и др.).

Для детекции ГВИ применён метод серодиагностики: определение титра IgM VCA ВЭБ (иммуноглобулины класса М к капсидному белку ВЭБ); IgG VCA ВЭБ (иммуноглобулины класса G к капсидному белку ВЭБ); IgM EA ВЭБ (антитела класса М к раннему антигену ВЭБ); IgG EA ВЭБ (антитела класса G к раннему антигену ВЭБ); IgM EBNA ВЭБ (антитела класса М к нуклеарному/ядерному антигену ВЭБ); IgG EBNA ВЭБ (антитела класса G к нуклеарному/ядерному антигену ВЭБ); IgM ЦМВ (иммуноглобулины класса М к цитомегаловирусу); IgG ЦМВ (иммуноглобулины класса G к цитомегаловирусу); IgM ВПГ-1/-2 (иммуноглобулины класса М к вирусу простого герпеса 1-го/2-го типа); IgG ВПГ-1/-2 (иммуноглобулины класса G к вирусу простого герпеса 1-го/2-го типа) с использованием коммерческих ИФА тест-систем НПО «Диагностические системы» (Россия).

Для обнаружения генома вирусов герпеса в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки) применён метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием коммерческих тест-систем «АмплиСенс» (Россия).

Для оценки особенностей функционирования противовирусного иммунитета (иммунограмма, интерфероновый статус и др.) использованы методы проточной цитофлуориметрии, иммуноферментного анализа.

Диагноз АХА-ГВИ устанавливался с использованием разработанного ранее клинико-диагностического алгоритма, включающего выявление клинических и лабораторных маркеров этой формы ГВИ [18–20].

## Этическая экспертиза

Исследование одобрено комиссией по вопросам этики. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), и на обработку персональных данных.

## Статистический анализ

Статистический анализ произведён при помощи программного пакета Microsoft Excel 2019.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

С 2013 по 2022 год под наблюдением врачей аллергологов-иммунологов КДЦ «Медси на Белорусской» находилось 7560 пациентов в возрасте от 23 до 60 лет. Среди всех установленных диагнозов в 23,8% случаев (у 1799 пациентов) установлен диагноз АХА-ГВИ.

### Основные результаты исследования

При изучении этиологической структуры ГВИ у пациентов с АХА-ГВИ установлено, что смешанные ГВИ встречались в 83,4% случаев, моно-ГВИ — в 16,6%. Приоритетным патогеном среди пациентов как с моно-, так и со смешанными ГВИ являлся ВЭБ. В группе пациентов с моно-ГВИ инфекция, вызываемая ВЭБ, выявлена в 27,7% случаев. В группе пациентов с микст-ГВИ комбинации микст-инфекций с лидирующим положением ВЭБ фиксировались у 72,3% (рис. 1).

В этиологии смешанных ГВИ лидировали следующие ассоциации: ВЭБ и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) — 27,2%; ВЭБ, цитомегаловирус (ЦМВ) и ВГЧ-6 — 14,5%; ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) — 12,2% (рис. 2).

В исследуемую группу пациентов с АХА-ГВИ вошли пациенты с давностью анамнеза заболевания от 3 до 10 лет. Пациенты с моно-АХА-ГВИ имели высокую частоту рецидивов ВПГ-1 или ВПГ-2 (более 10 эпизодов в год) и высокую частоту рекуррентных острых респираторных вирусных инфекций (более 10 эпизодов в год: от 10 до 20 эпизодов в год, или 1–2 эпизода в месяц). Клинически у пациентов исследуемой группы рецидивы ВПГ-1/ВПГ-2 носили преимущественно неосложнённый характер, но имели длительное течение, трудно поддающееся стандартной терапии. Возникающие в течение года рекуррентные острые респираторные вирусные инфекции имели длительное, затяжное течение (более 7 дней) и зачастую осложнялись присоединением бактериальной инфекции. Основным клиническим проявлением в группе пациентов с микст-ГВИ был синдром хронической усталости: длительные ощущения выраженной слабости, хронической

**Таблица 1.** Карта-опросник пациента с хроническими герпесвирусными инфекциями**Table 1.** Questionnaire map of a patient with chronic herpesvirus infections

ФИО \_\_\_\_\_

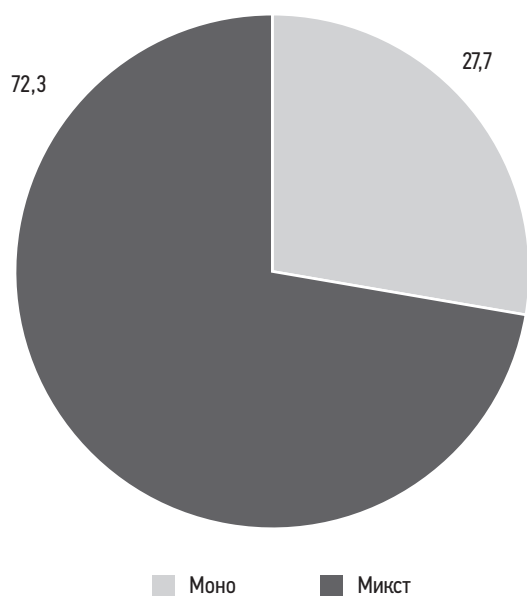
Дата рождения \_\_\_\_\_

Дата обращения \_\_\_\_\_

Номер амбулаторной карты \_\_\_\_\_

Симптомы: (при наличии отметить символом «+»)

№ п/п	Симптом	Да	Нет
1	Длительный субфебрилитет (при наличии указать длительность)		
2	Лимфаденопатия (указать локализацию)		
3	Озноб		
4	Потливость		
5	Боль в горле		
6	Першение в горле		
7	Астения		
8	Снижение работоспособности		
9	Нарушение концентрации внимания		
0	Нарушение памяти		
11	Заторможенность		
12	Гипо-/гиперсомния		
13	Нарушение интеллектуальных способностей		
14	Головные боли		
15	Боли в мышцах		
16	Боли в суставах		
17	Депрессия		
18	Слабость		
19	Хроническая усталость		
	Сопутствующие заболевания:		
20	• ЛОР-органов (указать)		
21	• органов желудочно-кишечного тракта (указать)		
22	• органов мочеполовой системы		
23	• органов сердечно-сосудистой системы		
24	• органов опорно-двигательного аппарата		
25	Наличие аутоиммунной патологии (указать)		
26	Наличие аллергических заболеваний (указать)		
27	Наличие иных хронических вирусных инфекций (вирусные гепатиты, ВИЧ и пр.)		
28	Наличие поствакцинальных осложнений в анамнезе		
29	Частота эпизодов острых респираторных заболеваний в год		
30	Частота рецидивов хронических герпесвирусных инфекций в год		
31	Семейный анамнез по герпесвирусным инфекциям (страдает кто-либо из кровных родственников частыми обострениями герпесвирусных инфекций)		
32	Наличие иммунотропной терапии в последние 6 месяцев		
33	Дополнительные сведения		



**Рис. 1.** Частота встречаемости моно-ВЭБ и микст-ВЭБ у пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной инфекцией, %.

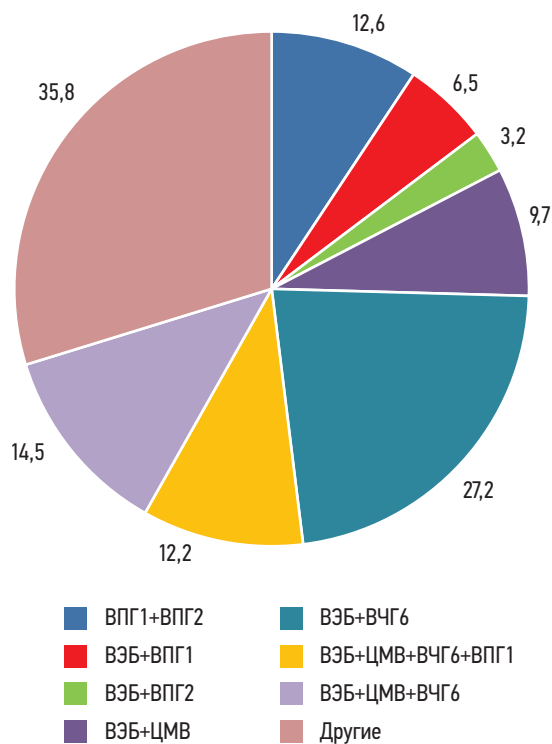
**Примечание.** ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр.

**Fig. 1.** The frequency of occurrence of mono-EBV and mixed-EBV in patients with atypical chronic active herpesvirus infection, %.

**Note:** EBV — Epstein–Barr virus.

усталости; плохая переносимость адекватной физической нагрузки; повышенная потливость; фибромиалгии; цефалгии; длительный субфебрилитет; регионарная лимфаденопатия; различные нарушения формулы сна; когнитивные дисфункции (снижение памяти, внимания, интеллекта). У всех пациентов отмечались возвратные респираторные инфекции в виде повторных эпизодов острых респираторных вирусных инфекций, частые обострения хронических бактериальных и грибковых коинфекций различной локализации (гаймориты, отиты, синуситы, фарингиты, циститы, уретриты, вульвовагиниты и др.).

Установлена частота обнаружения генома ВЭБ в различных биоматериалах в наблюдаемых группах пациентов с моно- и смешанной АХА-ГВИ. У 100% обследованных пациентов обнаружена вирусная ДНК в различных



**Рис. 2.** Этиологическая структура смешанной герпесвирусной инфекции, %.

**Примечание.** ВПГ1/2 — вирус простого герпеса первого/второго типа; ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр; ЦМВ — цитомегаловирус; ВЧГ6 — вирус герпеса человека 6-го типа.

**Fig. 2.** Etiological structure of mixed herpesvirus infection, %.

**Note:** ВПГ1/2 — is a herpes simplex virus of the first/second type; ВЭБ — Epstein–Barr virus; ЦМВ — cytomegalovirus; ВЧГ6 — human herpes virus type 6.

биоматериалах (табл. 2). Продемонстрированная в ходе исследования высокая частота обнаружения ДНК ВЭБ в слюне (84,2%), соскобе с задней стенки глотки (73,5%) и миндалин (42,9%), моче (12,6%), крови (8,3%) является маркером высокой репликативной активности вируса.

Изучены сопутствующие заболевания и состояния у пациентов, страдающих моно- и смешанной АХА-ГВИ. Анализ полученных данных позволил выявить клинические синдромы, ассоциированные с течением АХА-ГВИ: инфекционный,

**Таблица 2.** Частота детекции ДНК вируса Эпштейна–Барр в различных биоматериалах методом полимеразной цепной реакции в реальном времени

**Table 2.** Frequency of detection of Epstein–Barr virus DNA in various biomaterials by real-time polymerase chain reaction

Биоматериал	Частота детекции ДНК вируса Эпштейна–Барр, %
Слюна	84,2
Соскоб с задней стенки глотки	73,5
Соскоб с миндалин	42,9
Моча	12,6
Кровь	8,3

аллергический, аутоиммунный, хронической усталости, а также синдром дисбиоза (дисбиотические нарушения) (рис. 3).

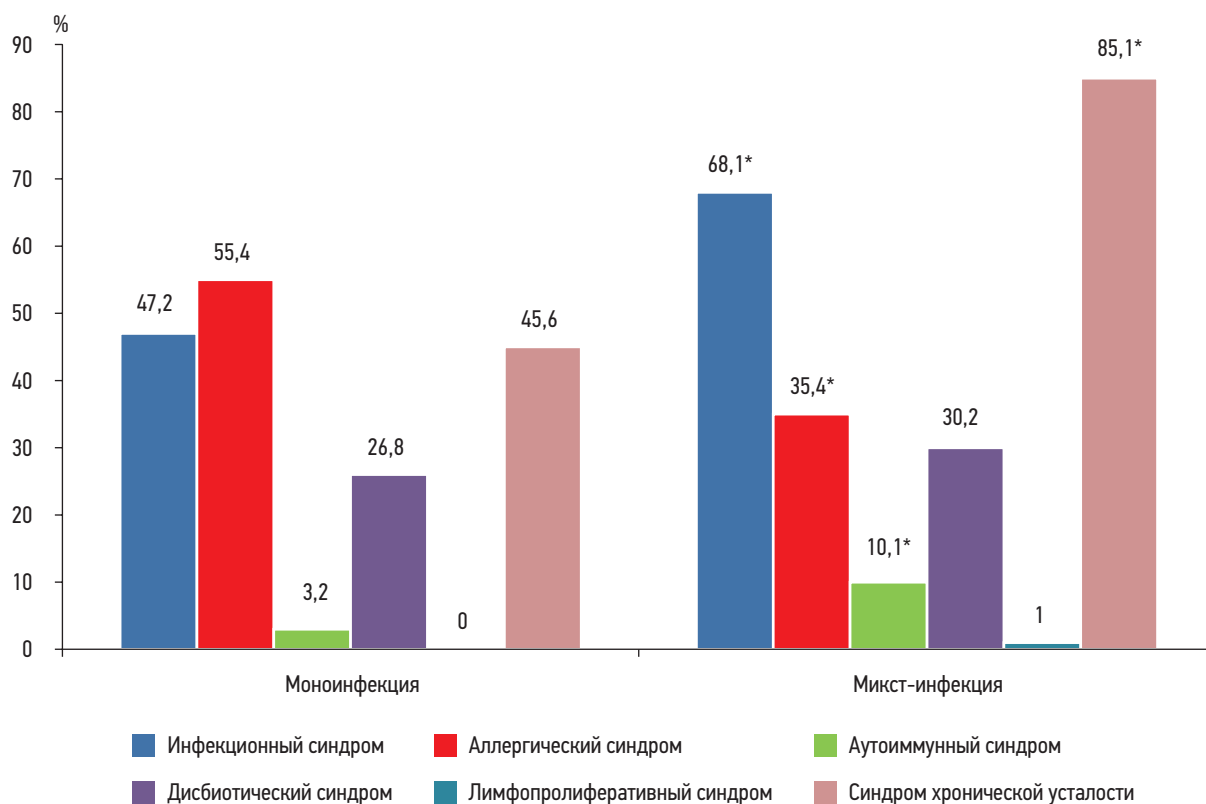
Доминирующими синдромами в обеих группах пациентов, страдающих моно- и смешанной ГВИ, являются синдром хронической усталости, инфекционный и аллергический синдромы. Для пациентов, страдающих моно-ГВИ, характерно преобладание аллергического синдрома (55,4% случаев) над инфекционным (47,2%) и синдромом хронической усталости (45,6%). Ведущим клиническим синдромом, обуславливающим тяжесть клинических проявлений и составляющим основу жалоб, с которыми наши пациенты обращаются за медицинской помощью к специалистам различного профиля, является синдром хронической усталости, детектируемый в 85,1% случаев. Инфекционный и аллергический синдромы детектируются у этой группы лиц в 68,1 и 35,4% случаев соответственно.

При изучении структуры инфекционного синдрома в качестве наиболее значимых и часто детектируемых этиологических факторов определены бактериальные и вирусные патогены (моно- и коинфекции), что соответствует данным современной литературы [21]. Локализация опосредуемого ими инфекционно-воспалительного процесса весьма разнообразна, но у преобладающего числа пациентов диагностированы инфекционно-воспалительные заболевания и поражение органов респираторного

тракта (хронический тонзиллит, фарингит, синусит, бронхит и др.), кожи и её придатков (пиодермии, фурункулёзы), органов урогенитального тракта (хронический цистит, уретрит, бактериальный вагиноз, кольпиты и др.).

Второе место по частоте встречаемости в обеих группах пациентов занимает аллергический синдром, который обнаруживается у 55% пациентов с моно-АХА-ГВИ и у 35% с микст-АХА-ГВИ. Для аллергического синдрома характерны топические аллергические проявления со стороны верхних и нижних дыхательных путей (круглогодичный и сезонный аллергический ринит, аллергические фарингиты, аллергические синуситы, бронхиальная астма и др.), аллергические заболевания кожи (атопический дерматит, различные виды хронической крапивницы и др.), оральный аллергический синдром и гастроинтестинальные проявления на фоне пищевой аллергии.

При анализе спектра сенсибилизации пациентов с АХА-ГВИ подтверждена сенсибилизация к бытовым и/или грибковым, и/или эпидермальным аллергенам методами ПЦР (ELISA) и молекулярной алергодиагностики методом Immiposar. В структуре установленной сенсибилизации бытовая группа аллергенов составила 35,3%, микроскопические грибы — 29,4%, пыльцевая сенсибилизация — 25,5%, сенсибилизация к эпидермальным аллергенам — 9,8% (рис. 4).

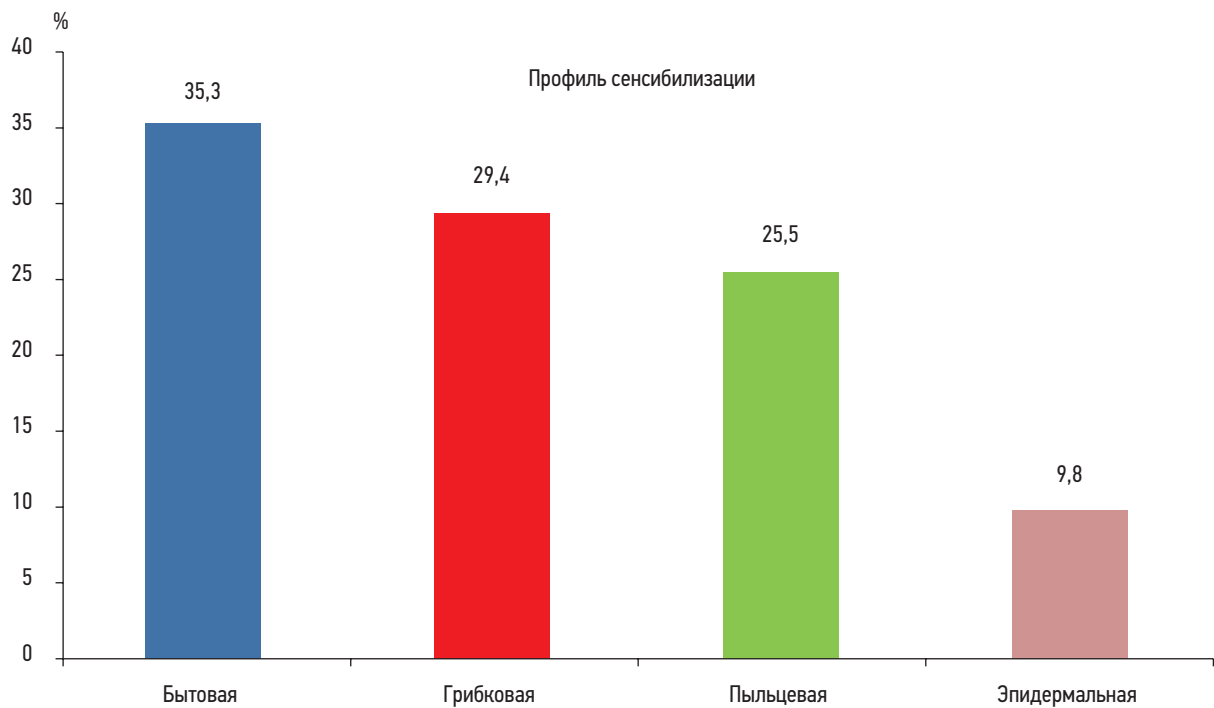


**Рис. 3.** Клинические синдромы, ассоциированные с моно- и микст-герпесвирусными инфекциями.

**Примечание.** \* Достоверность различий между группами пациентов с моно- и микст-атипичной хронической активной герпесвирусной инфекцией.

**Fig. 3.** Clinical syndromes associated with mono and mixed herpesvirus infections.

**Note:** \* The significance of differences between the group of patients with mono- and mixed-atypical chronic active herpesvirus infection.



**Рис. 4.** Структура сенсibilизации к различным аллергенам у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом.

**Fig. 4.** Structure of sensitization to various allergens in patients with year-round allergic rhinitis.

У пациентов с АХА-ГВИ среди всех аллергических заболеваний в 81,25% случаев преобладал фенотип круглогодичного аллергического ринита, при этом лишь в 18,75% круглогодичный фенотип сочетался с сезонным аллергическим ринитом.

Длительное воздействие причинно-значимых аллергенов способствует увеличению экспрессии адгезивных молекул и притоку воспалительных клеток в дыхательные пути, другие органы, а также воспалительной инфильтрации в шоковом органе, вторичному высвобождению медиаторов воспаления и цитокинов, которые пролонгируют воспаление и обуславливают его хроническое течение.

В структуре аутоиммунного синдрома из всех выявленных нозологических форм заболеваний доминирует аутоиммунный тиреоидит — аутоиммунное поражение щитовидной железы.

При детальном изучении особенностей синдрома дисбиотических нарушений у пациентов с АХА-ГВИ обращают на себя внимание преобладающие по численности и разнообразию нарушения микробиома толстой кишки, которые диагностируются при моно- и микст-ГВИ в 26 и 30% случаев соответственно. Клинические проявления дисбиотических нарушений на уровне слизистых оболочек урогенитального тракта, дыхательных путей наблюдаются у пациентов обеих групп и имеют волнообразное течение с чётко прослеживаемой тенденцией к ремиссии на фоне проводимой таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии.

Лимфопролиферативный синдром выявлен в 1% случаев и характерен для смешанной ГВИ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте детекции вирусного генома ВЭБ в различных биоматериалах у пациентов, страдающих моно- и микст-ГВИ, что обуславливает необходимость взятия материала для исследования из всех перечисленных выше локусов. Показано, что уровень вирусной нагрузки в высокой степени коррелирует с выраженностью клинических симптомов и синдромов, ассоциированных с АХА-ГВИ. При моно- и микст-ГВИ, кроме клинических проявлений, характерных для каждого вида ГВИ, наблюдаются различные клинические синдромы, характерные как для врождённого, так и приобретённого иммунодефицита: инфекционный, аллергический, аутоиммунный, неопластический, дисбиотический, поствирусный синдром хронической усталости.

Наличие дефектов функционирования противовирусной иммунной защиты и системы интерферонов обуславливают потерю контроля иммунной защиты над вирусами, формирование состояния иммунокомпрометированности, что ведёт к неконтрольной высокой репликативной активности вирусов с последующим формированием клинических синдромов, характерных для иммунодефицита, в частности такого тяжёлого по клиническим проявлениям синдрома, как синдром хронической усталости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная и количественно оценённая вирусная нагрузка, ассоциированная с тяжестью течения и степенью выраженности клинических проявлений АХА-ГВИ,



уточнённые особенности клинических синдромов у пациентов, страдающих разными формами моно- и микст-ГВИ, позволяют наметить цели для дальнейшей разработки адекватного алгоритма диагностики этих атипичных инфекций и концепцию таргетной персонализированной этиологической и иммунопатогенетической терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.О. Халтурина, А.Ю. Миронов, Т.Г. Суранова — концепция и дизайн исследования; Е.О. Халтурина, А.Ю. Миронов — сбор материала, проведение лабораторных

исследований; Е.О. Халтурина — статистическая обработка и написание текста статьи; А.Ю. Миронов, Т.Г. Суранова — редактирование; А.Ю. Миронов — утверждение окончательного варианта статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was carried out within the framework of the industry program of Rospotrebnadzor.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The greatest contribution is distributed as follows: E.O. Khalturina, A.Y. Mironov, T.G. Suranova — the concept and design of the study; E.O. Khalturina, A.Y. Mironov — collecting material, conducting laboratory research; E.O. Khalturina — statistical processing and writing the text of the article; A.Y. Mironov, T.G. Suranova — editing; A.Yu. Mironov — approval of the final version of the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arai A. Chronic active Epstein-Barr virus infection: a bi-faceted disease with inflammatory and neoplastic elements // *Immunol Med*. 2018. Vol. 41, N 4. P. 162–169. doi: 10.1080/25785826.2018.1556030
2. Исакова В.А., Исаков Д.В., Архипова Е.И. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2015. 677 с.
3. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection // *Herpesviridae*. 2010. Vol. 2, N 1. P. 1. doi: 10.1186/2042-4280-2-1
4. Liu X., Li Y., Peng S., et al. Cao Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 suppresses necroptosis through targeting RIPK1/3 ubiquitination // *Cell Death Dis*. 2018. Vol. 9, N 2. P. 1–14. doi: 10.1038/s41419-017-0081-9
5. Wu L., Fossum E., Joo C.H., et al. Epstein-Barr virus LF2: An antagonist to type I interferon // *J Virol*. 2009. Vol. 83, N 2. P. 1140–1146. doi: 10.1128/JVI.00602-08
6. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: An interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // *J Gen Virol*. 2008. Vol. 89, Pt 1. P. 1–47. doi: 10.1099/vir.0.83391-0
7. Charostad J., Nakhaie M., Dehghani A., Faghihloo E. The interplay between EBV and KSHV viral products and NF-κB pathway in oncogenesis // *Infect Agents Cancer*. 2020. N 15. P. 62. doi: 10.1186/s13027-020-00317-4
8. Eligio P., Delia R., Valeria G. EBV Chronic Infections // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010. Vol. 2, N 1. P. e2010022. doi: 10.4084/MJHID.2010.022
9. Merlo A., Turrini R., Dolcetti R., et al. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: A rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders // *Haematologica*. 2010. Vol. 95, N 10. P. 1769–1777. doi: 10.3324/haematol.2010.023689
10. Babcock J.G., Hochberg D., Thorley-Lawson A.D. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell // *Immunity*. 2000. Vol. 13, N 4. P. 497–506. doi: 10.1016/s1074-7613(00)00049-2
11. Tracy S.I., Kalacheva K., Lunemann J.D., et al. Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells // *J Virol*. 2012. Vol. 88, N 22. P. 12330–12340. doi: 10.1128/JVI.01699-12
12. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., и др. Врожденные и приобретенные интерферопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и COVID-19 (монография). Санкт-Петербург: Диалог, 2022. 600 с.
13. Jiang J., Zhao M., Chang C., et al. Type I interferons in the pathogenesis and treatment of autoimmune diseases // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020. Vol. 59, N 2. P. 248–272. doi: 10.1007/s12016-020-08798-2
14. Lusso P. HHV-6 and the immune system: Mechanisms of immunomodulation and viral escape // *J Clin Virol*. 2006. Vol. 37, Suppl 1. P. S4–10. doi: 10.1016/S1386-6532(06)70004-X
15. Hislop A.D., Taylor G.S., Sauce D., Rickinson A.B. Cellular responses to viral infection in humans: Lessons from Epstein-Barr virus // *Annu Rev Immunol*. 2007. N 25. P. 587–617. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141553
16. Kuzushima K., Matsuoka H. Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection // *J Med Virol*. 2001. Vol. 64, N 2. P. 141–148. doi: 10.1002/jmv.1029
17. Марданлы С.С., Марданлы С.Г., Казаков А.А., и др. Разработка ПЦР тест-системы для детекции вируса герпеса человека 7 типа // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022. Т. 67, № 11. С. 658–662. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-658-62
18. Cohen J.I., Jaffe E.S., Dale J.K., et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: A 28-year experience in the United States // *Blood*. 2011. Vol. 117, N 22. P. 5835–5849. doi: 10.1182/blood-2010-11-316745

19. Шестакова И.В. Лечить или не лечить Эпштейн–Барр-вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик // Инфекционные болезни. 2013. № 4. С. 12–23.

20. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Алгоритм клинико-иммунологической и лабораторной диагностики атипичной хронической

активной Эпштейн–Барр герпесвирусной инфекции // Российский иммунологический журнал. 2018. Т. 12, № 2. С. 170–177.

21. Марданлы С.Г., Марданлы С.С. Вирус герпеса 7-го типа (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2023. Т. 68, № 2. С. 117–122. doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-2-117-122

## REFERENCES

1. Arai A. Chronic active Epstein-Barr virus infection: A bi-faceted disease with inflammatory and neoplastic elements. *Immunol Med*. 2018;41(4):162–169. doi: 10.1080/25785826.2018.1556030
2. Isakova VA, Isakov DV, Arkhipova EI. Human herpesvirus infections. A guide for doctors. Saint Petersburg; 2015. 677 p. (In Russ).
3. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection. *Herpesviridae*. 2010;2(1):1. doi: 10.1186/2042-4280-2-1
4. Liu X, Li Y, Peng S, et al. Cao Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 suppresses necroptosis through targeting RIPK1/3 ubiquitination. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):1–14. doi: 10.1038/s41419-017-0081-9
5. Wu L, Fossum E, Joo CH, et al. Epstein-Barr virus LF2: An antagonist to type I interferon. *J Virol*. 2009;83(2):1140–1146. doi: 10.1128/JVI.00602-08
6. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: An interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol*. 2008;89(Pt 1):1–47. doi: 10.1099/vir.0.83391-0
7. Charostad J, Nakhaie M, Dehghani A, Faghihloo E. The interplay between EBV and KSHV viral products and NF- $\kappa$ B pathway in oncogenesis. *Infect Agents Cancer*. 2020;15:62. doi: 10.1186/s13027-020-00317-4
8. Eligio P, Delia R, Valeria G. EBV chronic infections. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010;2(1):e2010022. doi: 10.4084/MJHID.2010.022
9. Merlo A, Turrini R, Dolcetti R, et al. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: A rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematologica*. 2010;95(10):1769–1777. doi: 10.3324/haematol.2010.023689
10. Babcock JG, Hochberg D, Thorley-Lawson AD. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity*. 2000;13(4):497–506. doi: 10.1016/s1074-7613(00)00049-2
11. Tracy SI, Kalacheva K, Lunemann JD, et al. Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells. *J Virol*. 2012;88(22):12330–12340. doi: 10.1128/JVI.01699-12
12. Nesterova IV, Kovaleva SV, Chudilova GA, et al. Congenital and acquired interferonopathies associated with atypical viral infections and COVID-19 (monograph). Saint-Petersburg: Dialog; 2022. 600 p.
13. Jiang J, Zhao M, Chang C, et al. Type I interferons in the pathogenesis and treatment of autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(2):248–272. doi: 10.1007/s12016-020-08798-2
14. Lusso P. HHV-6 and the immune system: Mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol*. 2006;37(Suppl 1):S4–10. doi: 10.1016/S1386-6532(06)70004-X
15. Hislop AD, Taylor GS, Sauce D, Rickinson AB. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu Rev Immunol*. 2007;(25):587–617. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141553
16. Kuzushima K, Matsuoka H. Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection. *J Med Virol*. 2001;64(2):141–148. doi: 10.1002/jmv.1029
17. Mardanly SS, Mardanly SG, Kazakov AA, et al. Development of a PCR test system for the detection of human herpes virus type 7. *Clin Laboratory Diagnostics*. 2022;67(11):658–662. (In Russ). doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-658-62
18. Cohen JL, Jaffe ES, Dale JK, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: A 28-year experience in the United States. *Blood*. 2011;117(22):5835–5849. doi: 10.1182/blood-2010-11-316745
19. Shestakova IV. To treat or not to treat Epstein-Barr virus infection: a detailed overview of the various tactics. *Infectious Disease*. 2013;(4):12–23. (In Russ).
20. Nesterova IV, Khalturina EO. Algorithm of clinical, immunological and laboratory diagnostics of atypical chronic active Epstein-Barr herpesvirus infection. *Russ Immunol J*. 2018;12(2):170–177. (In Russ).
21. Mardanly SG, Mardanly SS. Herpes virus type 7 (literature review). *Clin Laboratory Diagnostics*. 2023;68(2):117–122. (In Russ). doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-2-117-122

## ОБ АВТОРАХ

\* **Суранова Татьяна Григорьевна**, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3411-1027>; eLibrary SPIN: 7326-5273; e-mail: suranovatatiana@mail.ru

**Халтурина Евгения Олеговна**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>; eLibrary SPIN: 2813-4952; e-mail: jane\_k@inbox.ru

**Миронов Андрей Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>; eLibrary SPIN: 9225-1560; e-mail: andy.60@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Tatiana G. Suranova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3411-1027>; eLibrary SPIN: 7326-5273; e-mail: suranovatatiana@mail.ru

**Evgeniya O. Khalturina**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>; eLibrary SPIN: 2813-4952; e-mail: jane\_k@inbox.ru

**Andrey Yu. Mironov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>; eLibrary SPIN: 9225-1560; e-mail: andy.60@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author