

Отделение медицинских наук Российской академии наук
Центральный научно-исследовательский институт
эпидемиологии Роспотребнадзора

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИИ. ОБЩЕСТВО.
АКАДЕМИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

В.Г. Акимкин, Т.А. Семенов, Т.В. Соломай

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

Монография

Москва
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
2026

УДК 616-018.1
ББК 51.942.27
А39

Рецензенты:

Ю.В. Лобзин — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА, Россия

А.Н. Куличенко — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Россия

Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Соломай Т.В.

А39 Эпидемиология герпесвирусных инфекций человека: монография. М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 2026. 232 с. (Эпидемиология. Инфекции. Общество. Академическая серия)

ISBN 978-5-6052192-9-3

Монография посвящена актуальным вопросам изучения герпесвирусных инфекций человека. В работе обобщены и систематизированы данные отечественной и зарубежной научной литературы, а также представлены результаты многолетних собственных исследований авторов. Рассмотрены современные представления о классификации и биологических свойствах вирусов герпеса человека, механизмах иммунопатогенеза, особенностях лабораторной диагностики и эпидемиологических закономерностях инфекционных заболеваний, вызываемых представителями семейства *Herpesviridae*.

Особое внимание уделено инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Впервые в Российской Федерации дана характеристика эпидемического процесса ВЭБ-инфекции и разработана концепция её профилактики. Представлены научно обоснованные подходы к организации системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией, основанные на применении современных эпидемиологических, иммунологических методов и молекулярно-генетических технологий.

Материалы монографии представляют интерес для эпидемиологов, инфекционистов, вирусологов, специалистов в области лабораторной диагностики, а также могут быть рекомендованы в качестве дополнительного учебного материала для студентов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов.

ISBN 978-5-6052192-9-3

DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6052192-9-3>

EDN: <https://elibrary.ru/MLXATX>

УДК 616-018.1

ББК 51.942.27

Department of Medical Sciences of the Russian Academy
of Sciences
Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service
for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection
and Human Welfare

EPIDEMIOL. INFECT. SOC.
ACADEMIC SERIES

*Vasiliy G. Akimkin, Tatyana A. Semenenko,
Tatyana V. Solomay*

EPIDEMIOL. INFECT. SOC. ACADEMIC SERIES

Monograph

Moscow
Central Research Institute for Epidemiology
2026

Reviewers:

Yuri V. Lobzin, D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Russia

Alexandr N. Kulichenko, D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Stavropol Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Russia

Akimkin V.G., Semenenko T.A., Solomay T.V.

Epidemiology of Human herpesvirus infections: monograph. Moscow : Central Research Institute for Epidemiology, 2026. 232 p. (Epidemiology. Infections. Society. Academic series)

ISBN 978-5-6052192-9-3

This monograph is devoted to current issues in the study of human herpesvirus infections. The work summarizes and systematizes data from Russian and international scientific literature and presents the results of the authors' own long-term research. This article examines current concepts regarding the classification and biological properties of human herpes viruses, the mechanisms of immunopathogenesis, laboratory diagnostics, and epidemiological patterns of infectious diseases caused by members of the Herpesviridae family.

Particular attention is paid to infection caused by the Epstein–Barr virus (EBV). For the first time in the Russian Federation, the epidemic process of EBV infection is characterized and a concept for its prevention is developed. Scientifically based approaches to organizing an epidemiological surveillance system for EBV infection are presented, based on the use of modern epidemiological and immunological methods and molecular genetic technologies.

The materials in this monograph will be of interest to epidemiologists, infectious disease specialists, virologists, and laboratory diagnostics specialists, and can also be recommended as supplementary educational material for undergraduate, resident, and postgraduate students of medical schools.

ISBN 978-5-6052192-9-3

DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6052192-9-3>

EDN: <https://elibrary.ru/MLXATX>

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	9
ПРЕДИСЛОВИЕ	10
ВВЕДЕНИЕ	12
ЧАСТЬ I. ВИРУСЫ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА	14
Глава 1. Общая характеристика вирусов герпеса человека	14
1.1. Классификация вирусов герпеса	14
1.2. Биология и свойства вирусов герпеса человека	17
1.3. Жизненный цикл вирусов герпеса человека и патогенез вызываемых ими болезней	22
Заключение к главе 1	29
Литература к главе 1	30
Глава 2. Врождённый и адаптивный иммунитет при инфекциях, вызванных вирусами герпеса человека	35
2.1. <i>Alphaherpesvirinae</i>	36
2.2. <i>Betaherpesvirinae</i>	40
2.3. <i>Gammaherpesvirinae</i>	47
Заключение к главе 2	50
Литература к главе 2	51
Глава 3. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций человека	57
3.1. Вирусологический (культуральный) метод	57
3.2. Иммунологический (серологический) метод	59
3.3. Методы оценки клеточного иммунитета	63
3.4. Молекулярно-биологический метод	66
Заключение к главе 3	75
Литература к главе 3	75
Глава 4. Основные эпидемиологические особенности вирусов герпеса человека	82
4.1. Распространённость вирусов герпеса человека в популяции хозяина	82
4.2. Заболеваемость герпесвирусными инфекциями	86
4.3. Группы риска	90
Заключение к главе 4	100
Литература к главе 4	100
Глава 5. Профилактика герпесвирусных инфекций	112
5.1. Профилактика инфекций, вызванных <i>Alphaherpesvirinae</i>	112
5.2. Профилактика инфекций, вызванных <i>Betaherpesvirinae</i>	116
5.3. Профилактика инфекций, вызванных <i>Gammaherpesvirinae</i>	118
Заключение к главе 5	120
Литература к главе 5	121

ЧАСТЬ II. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР	124
Глава 6. ВЭБ-инфекция и инфекционный мононуклеоз	125
6.1. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом населения Российской Федерации	126
6.2. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом населения Москвы	133
Заключение к главе 6	138
Литература к главе 6	139
Глава 7. Сероэпидемиологические особенности ВЭБ-инфекции в разных группах населения Москвы	140
7.1. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у условно здоровых жителей Москвы	140
7.2. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования	145
7.3. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у пациентов медицинских организаций	162
7.4. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у сотрудников медицинских организаций	171
Заключение к главе 7	176
Литература к главе 7	178
Глава 8. Концепция профилактики ВЭБ-инфекции	180
8.1. Информированность медицинских работников по вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции	181
8.2. Неспецифическая профилактика ВЭБ-инфекции	184
8.3. Специфическая профилактика ВЭБ-инфекции	196
Заключение к главе 8	213
Литература к главе 8	214
Глава 9. Эпидемиологический надзор за ВЭБ-инфекцией	216
9.1. Информационная подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией	216
9.2. Диагностическая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией	223
9.3. Управленческая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией	226
Заключение к главе 9	229
Литература к главе 9	230

Table of Contents

LIST OF ABBREVIATIONS	9
PREFACE	10
INTRODUCTION	12
PART I. HUMAN HERPES VIRUSES	14
Chapter 1. General characteristics of Human Herpesviruses	14
1.1. Classification of Herpes Viruses	14
1.2. Biology and properties of Human Herpes Viruses	17
1.3. Life cycle of Human Herpes Viruses and pathogenesis of diseases they cause	22
Conclusion to Chapter 1	29
References to Chapter 1	30
Chapter 2. Innate and adaptive immunity in Herpesvirus infections	35
2.1. <i>Alphaherpesvirinae</i>	36
2.2. <i>Betaherpesvirinae</i>	40
2.3. <i>Gammaherpesvirinae</i>	47
Conclusion to Chapter 2	50
References to Chapter 2	51
Chapter 3. Laboratory diagnostics of Human Herpesvirus infections	57
3.1. Virological (culture) method	59
3.2. Immunological (serological) method	59
3.3. Methods for assessing cellular immunity	63
3.4. Molecular biological method	66
Conclusion to Chapter 3	75
References to Chapter 3	75
Chapter 4. Main epidemiological features of Human Herpesviruses	82
4.1. Prevalence of Human Herpesviruses in the host population	82
4.2. Incidence of Herpesvirus infections	86
4.3. Risk groups	90
Conclusion to Chapter 4	100
References to Chapter 4	100
Chapter 5. Prevention of Herpesvirus infections	112
5.1. Prevention of infections caused by <i>Alphaherpesvirinae</i>	112
5.2. Prevention of infections caused by <i>Betaherpesvirinae</i>	116
5.3. Prevention of infections caused by <i>Gammaherpesvirinae</i>	118
Conclusion to Chapter 5	120
References to Chapter 5	121
PART II. EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION	124
Chapter 6. EBV infection and infectious mononucleosis	125
6.1. Incidence of infectious mononucleosis in the population of the Russian Federation	126

6.2. Incidence of infectious mononucleosis in the population of Moscow.....	133
Conclusion to Chapter 6	138
References to Chapter 6	139
Chapter 7. Seroepidemiological features of EBV infection in different population groups of Moscow	140
7.1. Frequency of detection of serological markers of EBV infection in conditionally healthy residents of Moscow.....	140
7.2. Frequency of detection of serological markers of EBV infection in individuals without signs of acute infectious disease who visited a clinical diagnostic laboratory for outpatient examination.....	145
7.3. Frequency of detection of serological markers of EBV infection in patients of healthcare organizations	162
7.4. Frequency of detection of serological markers of EBV infection in employees of healthcare organizations.....	171
Conclusion to Chapter 7	176
References to Chapter 7	178
Chapter 8. Concept of EBV infection prevention	180
8.1. Awareness of healthcare workers on the epidemiology, diagnosis, and prevention of EBV infection	181
8.2. Non-specific prevention of EBV infection.....	184
8.3. Specific prevention of EBV infection	196
Conclusion to Chapter 8	213
References to Chapter 8	214
Chapter 9. Epidemiological surveillance of EBV infection	216
9.1. Information subsystem of epidemiological surveillance of EBV infection	216
9.2. Diagnostic subsystem of epidemiological surveillance of EBV infection	223
9.3. Management subsystem of epidemiological surveillance of EBV infection	226
Conclusion to Chapter 9	229
References to Chapter 9	230

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВО — вирус ветряной оспы
ВГЧ — вирус герпеса человека
ВО — ветряная оспа
ВПГ — вирус простого герпеса
ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр
ДК — дендритные клетки
ИЛ — интерлейкин
ИМ — инфекционный мононуклеоз
ИФА — иммуноферментный анализ
ИФН — интерферон
КДЛ — клинико-диагностическая лаборатория
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ФНО- α — фактор некроза опухоли- α
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЧАС — четвертичные аммониевые соединения
МНС — главный комплекс гистосовместимости
NGS — секвенирование нового поколения
НК — естественные киллеры
NKT-клетки — естественные киллерные Т-клетки
PRR — рецепторы распознавания образов
TLR — Toll-подобные рецепторы

ПРЕДИСЛОВИЕ

На протяжении всей мировой истории человечество существует в условиях постоянного взаимодействия с вирусами, которые сыграли ключевую роль в формировании иммунной системы человека и продолжают существенно влиять на структуру инфекционной и соматической патологии. Несмотря на значительные успехи медицины XX–XXI веков в борьбе с инфекционными заболеваниями, достигнутые благодаря развитию надзора, иммунопрофилактики и антимикробной терапии, проблема вирусных инфекций по-прежнему сохраняет свою актуальность.

Особое место среди вирусных патогенов занимают вирусы герпеса человека. Сформировавшиеся, предположительно, около 200 млн лет назад и представленные в настоящее время более чем 130 видами, они отличаются исключительной биологической устойчивостью и эпидемиологической значимостью. Многообразие путей передачи, широкий спектр клинических проявлений, способность к пожизненной персистенции в организме хозяина, модуляция иммунного ответа, генетическая изменчивость и онкогенный потенциал обуславливают сложность их контроля и высокую социальную значимость. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, герпесвирусные инфекции в ближайшем будущем будут играть одну из определяющих ролей в формировании инфекционной и соматической патологии человека.

Монография «Эпидемиология герпесвирусных инфекций человека» представляет собой фундаментальное и всестороннее исследование проблемы существования человека и герпесвирусов. В работе подробно рассмотрены классификация и биологические характеристики вирусов герпеса человека, механизмы их взаимодействия с иммунной системой и пути уклонения от иммунного надзора. Освещены современные диагностические подходы и перспективы их дальнейшего развития, а также проанализированы эпидемиологические особенности герпесвирусных инфекций и возможности их профилактики.

Значительное внимание в монографии уделено вирусу Эпштейна–Барр, вирусу герпеса человека 8-го типа и другим представителям семейства с онкогенным потенциалом. В главе, посвящённой ВЭБ-инфекции и инфекционному мононуклеозу, представлен детальный анализ заболеваемости с ранжированием 85 субъектов Российской Федерации, что позволило выявить территориальные особенности эпидемического процесса. Особую научную и практическую значимость имеют главы «Концепция профилактики ВЭБ-инфекции» и «Эпидемиологический надзор за ВЭБ-инфекцией», в которых предложены новые, актуальные и перспективные стратегии контроля данных инфекций.

Несомненными достоинствами монографии являются ясность изложения и удачное сочетание результатов собственных многолетних исследований авторов с анализом обширного массива современных научных публикаций. Представленный материал изложен доступно и системно, что делает книгу полезной для широкого круга специалистов с медицинским образованием.

Нет сомнений в том, что монография «Эпидемиология герпесвирусных инфекций человека» станет заметным событием, вызовет интерес в научных и практических медицинских кругах и будет способствовать формированию современного взгляда на проблему герпесвирусных инфекций.

*Академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
В.В. Малеев*

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции человека, вызванные вирусами герпеса, относятся к числу наиболее актуальных и в то же время недостаточно изученных проблем современной медицины. Отличительной особенностью герпесвирусов является их способность существовать в двух чередующихся состояниях — литическом и латентном, что обеспечивает пожизненную персистенцию в организме хозяина и эффективное уклонение от иммунного ответа. В настоящее время установлено существование 9 вирусов герпеса человека, взаимодействие каждого из которых с клетками различных органов и систем может приводить к развитию хронических инфекционных, соматических, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Герпесвирусы рассматриваются как кофакторы атеросклероза, оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности, участвуют в формировании внутриутробной и врождённой патологии, пороков развития, а также в развитии иммунодефицитных состояний. Инфекционный процесс, обусловленный вирусами герпеса человека, может быть связан с возникновением системных заболеваний, таких как ревматоидный полиартрит и системная красная волчанка. Доказана роль отдельных представителей семейства в развитии рака шейки матки, назофарингеальной карциномы и рака желудка. Лечение герпесвирус-ассоциированных заболеваний отличается высокой стоимостью и во многих случаях осложняется отсутствием эффективных этиотропных средств терапии.

Масштаб проблемы определяется повсеместным распространением герпесвирусов среди населения, высокой частотой первичных и реактивированных форм инфекции, вовлечением в эпидемический процесс лиц всех возрастных групп и обоих полов, а также реализацией множества путей передачи. Особую значимость представляет возможность инфицирования при оказании медицинской помощи, в том числе при трансплантации органов и тканей, экстракорпоральном оплодотворении, переливании крови и её компонентов. В настоящее время возможности противодействия распространению герпесвирусных инфек-

ций ограничены преимущественно мерами неспецифической профилактики, поскольку вакцины против большинства из них отсутствуют. При этом эпидемиологический надзор в Российской Федерации осуществляется лишь в отношении ветряной оспы и опоясывающего лишая.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) придаёт большое значение снижению бремени герпесвирусных инфекций, что обуславливает активные научные исследования, направленные на изучение биологических особенностей вирусов, патогенеза и клинических проявлений вызываемых ими заболеваний, а также вопросов эпидемиологии и профилактики. Вместе с тем результаты многих исследований остаются разрозненными и малодоступными для широкого круга специалистов, что существенно затрудняет их использование в научной и практической деятельности. В этой связи монография представляет особую ценность, поскольку содержит систематизированное обобщение современных знаний по проблеме герпесвирусных инфекций человека.

Следует отметить, что созданию монографии предшествовала многолетняя научная работа авторов, в ходе которой впервые в Российской Федерации был изучен и описан эпидемический процесс инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (вирус герпеса человека IV типа), разработана концепция её профилактики и научно обоснована необходимость формирования системы эпидемиологического надзора. Результаты собственных исследований авторов представлены во второй части книги.

Монография адресована широкому кругу медицинских специалистов — эпидемиологам, инфекционистам, иммунологам, онкологам, терапевтам, хирургам, стоматологам, а также организаторам здравоохранения, и будет полезна как в научной, так и в практической деятельности.

ЧАСТЬ I. Вирусы герпеса человека

Глава 1

Общая характеристика вирусов герпеса человека

1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ ГЕРПЕСА

Вирусы играют важную роль в формировании жизни на Земле. Они присутствуют почти в каждой экосистеме, заражая все типы живых организмов. При этом одной из наиболее обширных групп являются вирусы герпеса — двухцепочечные ДНК-содержащие вирусы, которых по состоянию на 2025 г. насчитывается более 130 видов. Герпесвирусы широко распространены в природе, поражают людей и большой спектр животных, включая млекопитающих, птиц, рептилий, рыб, земноводных и беспозвоночных (морских моллюсков). Результаты исследований показали, что общий предок всех вирусов герпеса существовал около 200 млн лет назад. Постоянная смена хозяев, их видовое разнообразие способствовали эволюционированию вирусов герпеса, которые являются одними из наиболее совершенных патогенов [1].

Отряд *Herpesvirales* охватывает широкий спектр хозяев — от человека и наземных животных до водных беспозвоночных и позвоночных, что отражает значительное биологическое разнообразие его представителей. Согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов отряд *Herpesvirales* включает в себя 3 семейства: *Orthoherpesviridae*, *Malacoherpesviridae*, *Alloherpesviridae* [2].

Orthoherpesviridae объединяет вирусы, поражающие человека, а также широкий круг позвоночных: млекопитающих, птиц и рептилий. Представители этого семейства являются наиболее изученными и имеют важное медицинское и ветеринарное значение, так как вызывают разнообразные инфекционные заболевания.

Malacoherpesviridae включает вирусы, инфицирующие морских моллюсков (главным образом двустворчатых). Инфицирование этими вирусами может

иметь существенное экономическое значение, поскольку ведёт к массовой гибели промысловых видов.

Alloherpesviridae — вирусы этого семейства характеризуются способностью поражать рыб и земноводных. Эти вирусы представляют интерес как с точки зрения их роли в экосистемах, так и с позиции охраны здоровья водных организмов при их разведении и выращивании.

Семейство *Orthoherpesviridae* является наиболее обширным и изученным среди представителей отряда *Herpesvirales*. Оно включает 118 видов, классифицированных на основании генетических, структурных и биологических особенностей, и подразделяется на 3 подсемейства: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* и *Gammaherpesvirinae*.

Alphaherpesvirinae — для представителей подсемейства характерны короткий цикл репликации, способность к латентному персистированию в сенсорных ганглиях и широкий спектр хозяев. К подсемейству относятся, например, вирус простого герпеса человека (*Human herpesvirus* 1 и 2, ВПГ) и вирус ветряной оспы (ВВО)/опоясывающего лишая (*Human herpesvirus* 3). Подсемейство *Alphaherpesvirinae* включает 5 родов, представители 2 из которых (*Simplexvirus* и *Varicellovirus*) поражают людей (рис. 1.1). К первым относятся ВПГ 1-го (ВПГ-1) и 2-го (ВПГ-2) типов, ко вторым — ВВО.

Betaherpesvirinae — вирусы этого подсемейства имеют длительный цикл репликации и склонность к латентному состоянию в клетках иммунной системы и других тканях. Представителями являются цитомегаловирус (*Human herpesvirus* 5, ЦМВ) и вирусы герпеса человека (ВГЧ) 6-го и 7-го типов. Подсемейство

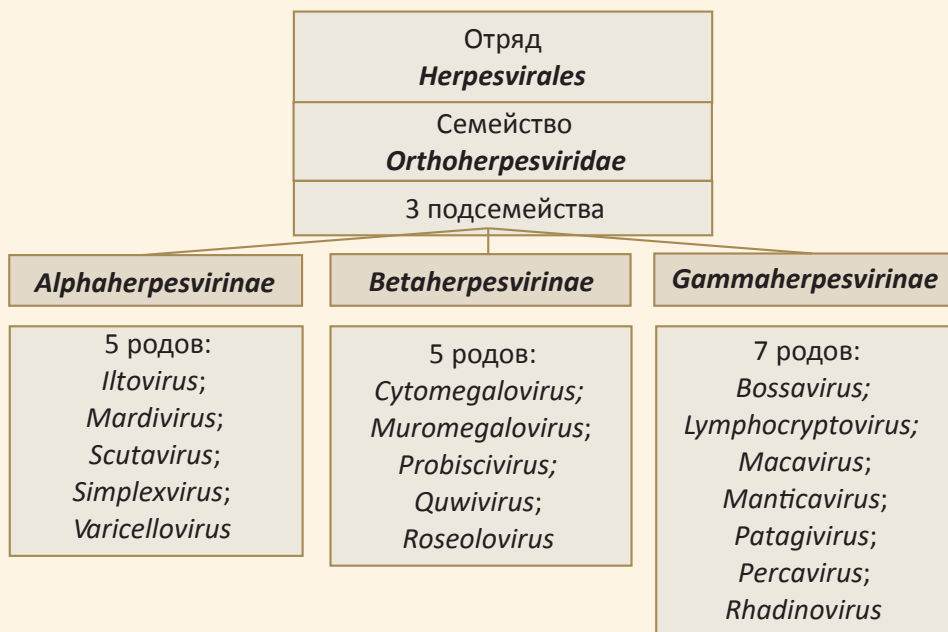


Рис. 1.1. Классификация семейства *Orthoherpesviridae*.

Betaherpesvirinae также подразделяется на 5 родов. Патогенными для человека являются ЦМВ человека (род *Cytomegalovirus*), ВГЧ-6А/6В и -7 (род *Roseolovirus*).

Gammaherpesvirinae — вирусы этого подсемейства преимущественно инфицируют лимфоидные клетки, могут индуцировать опухолевые процессы у человека и животных. Наиболее известные представители, вызывающие заболевания человека, — вирус Эпштейна–Барр (*Human herpesvirus 4*, род *Lymphocryptovirus*, ВЭБ) и ВГЧ-8, ассоциированный с саркомой Капоши (род *Rhadinovirus*).

Далее будут рассмотрены вирусы герпеса, поражающие человека. На сегодняшний день к ним относят 9 видов:

- **Вирус простого герпеса 1-го типа** (*Herpes simplex virus 1*, ВПГ-1) преимущественно поражает слизистые оболочки ротовой полости и кожу лица — орофациальная герпесная инфекция. Вирус обладает выраженным нейротропизмом, латентно сохраняется в тройничных ганглиях; способен вызывать энцефалит.
- **Вирус простого герпеса 2-го типа** (*Herpes simplex virus 2*, ВПГ-2) поражает главным образом слизистые оболочки половых органов — генитальная герпетическая инфекция. Вирус также нейротропен, латентность подерживается в крестцовых ганглиях.
- **Вирус ветряной оспы** (*Varicella-zoster virus*, ВВО) — возбудитель ветряной оспы (ВО) у детей; при реактивации в зрелом возрасте вызывает опоясывающий лишай; характеризуется латентностью в спинальных и черепных ганглиях.
- **Вирус Эпштейна–Барр** (*Epstein–Barr virus*, ВЭБ) обладает лимфотропностью, вызывает инфекционный мононуклеоз (ИМ) и ассоциирован с развитием лимфом, назофарингеальной карциномы и ряда других опухолей.
- **Цитомегаловирус** (*Human cytomegalovirus*, ЦМВ) преимущественно поражает моноциты и клетки костного мозга; у иммунокомпетентных лиц обычно протекает бессимптомно, однако у пациентов с иммунодефицитом может вызывать тяжёлые генерализованные инфекции; один из ведущих возбудителей внутриутробных инфекций.
- **Вирус герпеса человека 6А типа** (ВГЧ-6А) — нейротропный вирус, возможна ассоциация с рассеянным склерозом и другими аутоиммунными заболеваниями; способен интегрироваться в хромосомы хозяина.
- **Вирус герпеса человека типа 6В** (ВГЧ-6В) — основной возбудитель внезапной экзантемы (розеолы) у детей раннего возраста; также способен к латентной персистенции и реактивации при иммунодефиците.
- **Вирус герпеса человека 7-го типа** (ВГЧ-7) — близок по биологии к HHV-6В, ассоциирован с развитием розеолы и фебрильных судорог у детей; роль в патологии изучена недостаточно.
- **Вирус, ассоциированный с саркомой Капоши** (ВГЧ-8) — обладает онкогенным потенциалом; связан с развитием саркомы Капоши, первичной эффузионной лимфомы и болезни Кастлемана.

Все перечисленные вирусы герпеса имеют общую морфологию вириона и жизненный цикл, определяющий развитие у человека хронического инфекцион-

ного процесса, течение которого сопряжено с формированием большого спектра патологических состояний.

1.2. БИОЛОГИЯ И СВОЙСТВА ВИРУСОВ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА

Вирион герпесвируса человека имеет размер 150–200 нм и многослойную структуру: ДНК заключена в капсид, окружённый тегументом, который, в свою очередь, покрыт внешней липидной оболочкой, имеющей на поверхности гликопротеиды (рис. 1.2).

ДНК ВГЧ содержит от 125 до 290 тыс. пар нуклеотидов и кодирует синтез более 200 белков, участвующих в строении вирусных частиц и их репродукции. Почти все герпесвирусы имеют геномную архитектуру, включающую области инвертированных повторов, которые приводят к образованию изомеров, одновременно присутствующих в клетках человека. Функция этих изомеров, как и ряда других белков вирусов герпеса, до сих пор недостаточно изучена. Геном герпесвируса расположен внутри двадцатигранного (икосаэдрического) белкового капсида, диаметр которого составляет приблизительно 110–125 нм [3]. Капсид окружен тегументом, содержащим около 20 вирусных белков, принимающих непосредственное участие в сборке и выходе вирусных частиц из клетки [4].

Снаружи тегумент покрыт липидной оболочкой, сформированной из фрагментов ядерной и цитоплазматической мембран клеток хозяина и имеющей на своей поверхности ряд гликопротеидов, набор которых варьирует у разных вирусов герпеса. При этом такие гликопротеиды, как gB и комплекс gH/gL, присутствуют у всех ВГЧ [5]. ВПГ-1 имеет на своей поверхности дополнительный гликопротеид gD [6]. Высокогомологичный ему гликопротеид gD представлен и на поверхностной оболочке ВПГ-2 [7]. В перечень поверхностных гликопротеидов

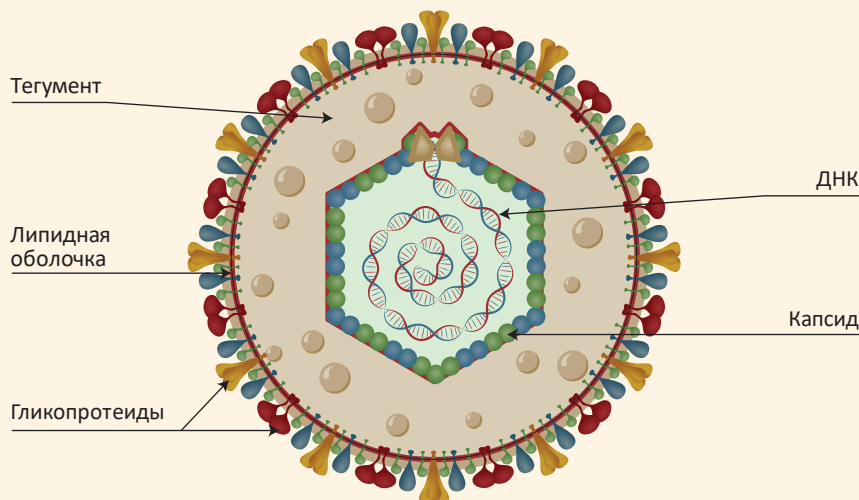


Рис. 1.2. Строение вириона герпесвируса человека.

ВВО, помимо gB и gH/gL, входит также gE [8]. Отличительной особенностью ВЭБ является наличие одновременно 2 дополнительных гликопротеидов: gp42 и gp350 [9]. Поверхностные гликопротеиды ЦМВ многочисленны и представлены гомо- или гетеромультимерами gM/gN, gB, gH/gL/gO, gH/gL/gpUL128/gpUL130/gpUL131 и gH/UL116, из которых общими с другими ВГЧ являются только gB и gH/gL [10]. Уникальным гликопротеидом ВГЧ-6А/6В является gp96 [11]. Для ВГЧ-7 установлено наличие по крайней мере одного дополнительного поверхностного гликопротеида — gp65 [12]. Информация об уникальных поверхностных гликопротеидах для ВГЧ-8 в доступной литературе на настоящий момент отсутствует.

Проведёнными исследованиями установлено, что для проникновения герпесвирусов в клетку требуется скоординированное взаимодействие одновременно нескольких гликопротеидов, особенности строения которых определяют возможность взаимодействия с различными клетками организма хозяина. Так, ВПП-1 и -2, а также ВВО обладают тропностью к эпителиоцитам и нейронам, ВЭБ — преимущественно к эпителиальным и В-клеткам [13]. ЦМВ поражает эпителиальные и эндотелиальные клетки, клетки слюнных желез, нейроны, фибробласты и гладкомышечные клетки [14]. Основными мишенями ВГЧ-6А/6В, а также ВГЧ-7 являются В- и Т-клетки, а также эпителиоциты [15]. ВГЧ-8 может инфицировать широкий спектр клеток, включая эпителиальные, эндотелиальные и В-клетки [16].

Несмотря на общее сходство строения ВГЧ, каждый из них имеет свои особенности, которые определяют их устойчивость в окружающей среде, чувствительность к специфическим противовирусным препаратам и средствам дезинфекции.

В научной литературе приводятся сведения о низкой устойчивости вирусов герпеса к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды: они быстро инактивируются под действием ультрафиолетового излучения, высоких температур, колебаний pH, а также органических растворителей. Однако большинство из них сохраняют инфекционную активность при длительном хранении в замороженном или лиофильно высушенном состоянии [17].

Вирусы подсемейств семейства *Orthoherpesviridae* различаются по проявлению устойчивости. Так, например, вирусы подсемейства *Alphaherpesvirinae* весьма чувствительны к физико-химическим воздействиям, что связано с их относительно коротким циклом репликации и особенностями структуры вириона. Вирусы подсемейства *Betaherpesvirinae* характеризуются большей устойчивостью, поскольку их длительный цикл репликации и способность к латентному пребыванию в различных тканях коррелируют с повышенной сохранностью в окружающей среде. Вирусы подсемейства *Gammaherpesvirinae* демонстрируют преимущественно промежуточные уровни устойчивости, однако в литературе отмечается их высокая сохранность при низких температурах и лиофилизации. Следовательно различия в биологических свойствах подсемейств герпесвирусов определяют не только их эпидемиологическое значение, но и подходы к обеззараживанию объектов внешней среды, а также к разработке противовирусных средств [17].

ВПГ-1 и -2 сохраняют свою жизнеспособность на различных объектах внешней среды. Установлено, что на сухих абиотических поверхностях при комнатной температуре они могут сохраняться от 4,5 ч до 8 нед [24], на инфицированных зубных щетках — до суток [19], в пробах водопроводной воды — в течение 4 ч, а в дистиллированной воде — до 24 ч [20].

Сведения о сохранении ВВО на предметах обихода получены при проведении исследований с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Вирусные геномы были выявлены в смывах с поверхностей стульев, столов, дверных ручек, а также с фильтров кондиционеров в жилых помещениях, где находились пациенты с ВО и опоясывающим лишаем [21, 22]. Однако достоверные данные о продолжительности сохранения инфекционно-активных частиц вируса на этих поверхностях в настоящее время отсутствуют, что ограничивает возможность количественной оценки эпидемиологического риска.

До настоящего момента никто из исследователей не задавался вопросом изучения способностей ВЭБ к выживанию в условиях внешней среды. Единственная работа, датированная 1978 г., описывает способность воспроизводства отдельных вирусных белков после облучения его ультрафиолетом. Результаты проведенного эксперимента показали, что даже после воздействия на вирус ультрафиолетового излучения (доза и экспозиция воздействия не указаны) в культуре клеток продолжается синтез капсидного и раннего белков вируса [23].

В ходе экспериментальных исследований было установлено, что ЦМВ человека способен сохраняться на неодушевленных поверхностях в течение 8 ч [24]. На коже рук его жизнеспособность ограничена временным промежутком более 15 мин, что оказывается достаточным для реализации пути передачи инфекции при непосредственных бытовых или профессиональных контактах [25]. Важно отметить, что продолжительность сохранения вируса во многом определяется типом поверхности. Например, на гладких материалах (металл, пластик) вирусные частицы могут оставаться активными дольше, чем на пористых поверхностях, таких как ткань или дерево. С эпидемиологической точки зрения эти данные представляют интерес, поскольку ЦМВ человека является одним из наиболее распространенных герпесвирусов, передающихся контактно-бытовым путём, а также через биологические жидкости (слюну, кровь, мочу, грудное молоко). Способность вируса сохраняться на коже и предметах обихода создаёт реальные предпосылки для его распространения в медицинских учреждениях и быту, что подтверждает необходимость строгого соблюдения правил личной гигиены и обработки предметов, которые могут быть загрязнены биологическими выделениями человека [25].

В доступной отечественной и зарубежной научной литературе отсутствуют достоверные данные о способности ВГЧ-6А, -6В, -7 и -8 сохранять жизнеспособность вне организма хозяина. В связи с этим в настоящее время невозможно объективно оценить их устойчивость в окружающей среде. Недостаток сведений по этому вопросу затрудняет понимание эпидемиологических особенностей этих инфекций и вероятных механизмов их передачи через абиотические поверхности. Изучение способности к выживанию и сохранению инфекционной активности этих вирусов в будущем позволит глубже охарактеризовать их биологические свойства и разработать эффективные меры профилактики, направленные

на разрыв путей передачи и контроль эпидемического процесса. Это особенно важно с практической точки зрения, учитывая различия в клиническом значении рассматриваемых возбудителей.

Эффективным методом элиминации вирусов из объектов окружающей среды является проведение дезинфекционных мероприятий. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях (Москва, 2015) ВГЧ обладают низкой устойчивостью к химическим дезинфицирующим средствам. Они быстро инактивируются при воздействии препаратов на основе активного хлора, активного кислорода, альдегидов, фенольных соединений, третичных аминов, гуанидинов, четвертичных аммониевых соединений и спиртов. Следует отметить, что большинство сведений о чувствительности герпесвирусов к указанным препаратам носит косвенный характер и основывается на данных об инаktivации других оболочечных вирусов — вирусов гепатитов В и С, а также вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [26]. Это объясняется общими структурными характеристиками этих вирусов, прежде всего наличием липопротеидной оболочки, которая определяет их относительную нестойкость к физико-химическим воздействиям. Таким образом, в практических условиях обработка объектов и поверхностей современными средствами дезинфекции имеет высокую эффективность, что делает данный подход ключевым звеном в профилактике контактно-бытовой передачи вирусов герпеса [26].

Экспериментальные исследования, посвященные оценке чувствительности ВГЧ к действию химических дезинфицирующих средств, пока немногочисленны. Установлено, что хлоргексидин, 50% пропанол, а также рабочий раствор комбинированного препарата на основе пропанола и четвертичных аммониевых соединений при нанесении на контаминированные поверхности эффективно инактивируют ВПГ-1 [17, 27, 28]. Дополнительно было показано, что средство на основе надуксусной кислоты в концентрации 0,1% с экспозицией 30 с также обладает выраженным противовирусным эффектом в отношении данного возбудителя [29]. Высокая активность продемонстрирована и у дезинфектантов на основе четвертичных аммониевых соединений: при их применении как в суспензионных тестах, так и при обработке абиотических поверхностей наблюдалось значительное снижение концентрации инфекционно-активного ВПГ-1 [30, 31].

Вместе с тем данные по другим представителям семейства остаются противоречивыми. Так, при использовании рабочего раствора препарата на основе четвертичных аммониевых соединений в культуре клеток, зараженных возбудителем ВО, вирус сохранял свои инфекционные свойства [32].

Различия в результатах могут быть обусловлены несколькими причинами: особенностями строения отдельных представителей семейства *Orthoherpesviridae*, различиями в устойчивости их липопротеидной оболочки, условиями проведения экспериментов (тип используемой поверхности, наличие органических загрязнений, концентрация и экспозиция дезинфицирующего средства). Существенное значение имеют и методы, применяемые для определения инфекционной активности вируса. Эти факторы в совокупности указывают на необходимость проведения

дальнейших сравнительных исследований для выработки более точных рекомендаций по дезинфекции в отношении разных типов герпесвирусов.

Результаты собственных исследований выявили особенности чувствительности ВЭБ к средствам химической дезинфекции, разрешённым к применению в России. Установлено, что 0,1% раствор комбинированного дезинфицирующего средства на основе комплекса четвертичных аммониевых соединений и третичного амина при экспозиции 60 мин не разрушает ДНК вируса, что ограничивает применение средства в отношении этого патогена. В то же время средства на основе альдегидов, гуанидинов и хлора в режимах, используемых для дезинфекции многоцветного медицинского инструментария, показали свою эффективность в отношении ВЭБ [33].

Сведения о чувствительности ЦМВ к химическим дезинфицирующим средствам в настоящее время крайне ограничены. Имеются единичные данные, согласно которым обработка кожи рук, контаминированной ЦМВ, 65% этиловым спиртом приводит к инаktivации возбудителя [25]. Однако систематические исследования, посвящённые оценке эффективности различных классов дезинфектантов (спиртов, хлорсодержащих соединений, альдегидов, четвертичных аммониевых соединений и др.) в отношении ЦМВ, отсутствуют. Это значительно осложняет формирование практических рекомендаций по выбору наиболее действенных средств для обеззараживания объектов внешней среды при этой инфекции.

Ещё более выраженным является дефицит информации о чувствительности к химическим дезинфектантам ВГЧ-6А, -6В, -7 и -8. В современной отечественной и зарубежной литературе не приводятся сведений о результатах экспериментальных исследований по этой проблеме. Отсутствие данных не позволяет судить о степени устойчивости этих типов вируса во внешней среде и о том, какие группы дезинфицирующих средств могут быть наиболее эффективны в отношении этих возбудителей.

Дальнейшие исследования в данном направлении представляются крайне актуальными для уточнения свойств малоизученных представителей семейства *Orthoherpesviridae*, выявления особенностей их взаимодействия с различными химическими агентами и разработки рекомендаций по дезинфекционной практике, направленной на предупреждение контактно-бытовой передачи этих инфекций.

Существенно большее число публикаций посвящено результатам исследования чувствительности ВГЧ к синтетическим аналогам пуриновых нуклеозидов (синтетические нуклеозиды), таким как ацикловир, ганцикловир, валацикловир, фамцикловир, фоскарнет и др. Так, ВПГ-1 и -2, а также ВВО *in vitro* проявляют чувствительность практически ко всем перечисленным соединениям [34, 35], в то время как представители бетагерпесвирусов человека более эффективно поддаются воздействию ганцикловира, валацикловира и фоскарнета [36]. Убедительные доказательства эффективности большинства синтетических нуклеозидов в отношении ВЭБ и возбудителя саркомы Капоши в научной литературе на настоящий момент не приводятся [37, 38].

Так как синтетические нуклеозиды способны подавлять репликацию ДНК, но не приводят к её разрушению, ВГЧ со временем адаптируются к негативному

воздействию путём формирования устойчивости к используемым химическим соединениям. На настоящий момент описана устойчивость ВПГ и ВВО к ацикловиру [35], ЦМВ — к ганцикловиру и фоскарнету [39].

Этот процесс связан преимущественно с возникновением мутаций в генах, кодирующих ферменты-мишени (вирусные тимидинкиназы, ДНК-полимеразы), что приводит к снижению эффективности противовирусных препаратов.

Поиск химических соединений, эффективных в отношении ВГЧ, а также возможности их использования в качестве средств химической дезинфекции и этиотропной терапии продолжается.

Следует подчеркнуть, что случаи формирования лекарственной устойчивости наиболее часто регистрируются среди пациентов с выраженными иммунодефицитными состояниями, в частности среди реципиентов органов и костного мозга, а также ВИЧ-инфицированных лиц. У этих больных отмечается высокая вирусная нагрузка, необходимость длительного и многократного применения противовирусных препаратов, что создаёт условия для формирования резистентных штаммов. В результате терапевтическая эффективность стандартных схем существенно снижается, что затрудняет контроль инфекции и повышает риск тяжёлых генерализованных форм заболевания. В связи с этим проблема резистентности герпесвирусов приобретает особое клиническое значение, стимулируя активный поиск новых противовирусных молекул, разработку препаратов с альтернативными механизмами действия, а также внедрение стратегий комбинированной и ротационной терапии, направленных на снижение вероятности возникновения устойчивых вариантов вируса.

1.3. ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСОВ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА И ПАТОГЕНЕЗ ВЫЗЫВАЕМЫХ ИМИ БОЛЕЗНЕЙ

Жизненный цикл ВГЧ делится на две основные фазы: литическую и латентную [2].

Литическая фаза характеризуется активной репликацией вирусного генома в ядре инфицированной клетки. На этом этапе происходит каскадная экспрессия вирусных генов: сначала синтезируются ранние белки, обеспечивающие подготовку клетки к репликации, затем белки, непосредственно участвующие в синтезе ДНК, и, наконец, структурные белки, формирующие вирион. Из вновь синтезированных высококонсервативных вирусных белков в ядре собираются капсиды, в которые упаковывается геномная ДНК. Однако из-за значительных размеров капсида его выход в цитоплазму не может происходить через ядерные поры. Для преодоления этого барьера используется сложный многоступенчатый механизм, включающий первичное почкование капсида во внутреннюю мембрану ядерной оболочки с последующим его «раздеванием» и высвобождением в перинуклеарное пространство. Ключевую роль в этом процессе играет взаимодействие вирусных белков UL31 и UL34, формирующих гетеродимерный ядерный комплекс выхода, который организует перестройку ядерной мембраны и обеспечивает транслокацию капсидов в цитоплазму [40].

В цитоплазме клетки вирусный капсид приобретает тегумент. Этот процесс у разных представителей ВГЧ протекает по-разному. Например, образование тегумента ЦМВ происходит в цитоплазматическом комплексе сборки вирионов [41], в то время как ВГЧ-1 получает тегумент из аппарата Гольджи [42]. Поверх тегумента формируется оболочка, которая во время выхода вириона в межклеточное пространство сливается с плазматической мембраной клетки хозяина. Зрелые вирионы отправляются на поиски новых мишеней, которыми могут быть как клетки этого же, так и нового хозяина. Таким образом, литическая фаза жизненного цикла ВГЧ является ключевым событием, обеспечивающим поддержание популяции патогена.

Проникновение вируса в новую клетку инициируется взаимодействием его поверхностных гликопротеинов с соответствующими клеточными рецепторами. На первом этапе осуществляется адсорбция вируса: гликопротеины gB и gC связываются с гепарансульфатными протеогликанами на поверхности клетки-хозяина, после чего гликопротеин gD активирует механизм слияния мембран. Комплекс гликопротеинов gH/gL совместно с gB обеспечивает непосредственное слияние вируса с клеточной мембраной, после чего капсид и ассоциированные с ним белки поступают в цитоплазму [43, 44]. С помощью клеточного транспортного аппарата, включая микротрубочки и моторные белки динеинового комплекса, капсид направляется к ядерной мембране. На завершающем этапе через ядерные поры происходит высвобождение вирусной ДНК в ядро клетки, где запускается экспрессия ранних генов и начинается литическая фаза инфекции [45].

Следует отметить, что механизмы проникновения варьируют у разных представителей семейства *Orthoherpesviridae*. Так, ВЭБ использует для прикрепления к В-лимфоцитам взаимодействие гликопротеина gp350/220 с рецептором CD21, а процесс слияния мембран обеспечивается белками gp42, gH/gL и gB. ЦМВ, напротив, обладает более сложным набором гликопротеиновых комплексов (gH/gL/gO и гексамерный комплекс gH/gL/UL128-131), что позволяет ему инфицировать широкий спектр клеток, включая фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Эти различия в механизмах взаимодействия с клеточными рецепторами определяют тканевую тропизм и особенности патогенеза различных герпесвирусов [43–45].

Завершение литической фазы связано с подавлением экспрессии генов, отвечающих за активную репликацию, и переходом вируса в латентное состояние. Латентная инфекция является характерной и принципиально важной особенностью жизненного цикла всех представителей семейства *Orthoherpesviridae*. Во время фазы латенции новые вирусные частицы не образуются, вирус сохраняется в клетке хозяина в виде эписомальной ДНК, локализованной в ядре. В таком состоянии он практически не распознается иммунной системой, что обеспечивает пожизненную персистенцию инфекции. В отличие от литической фазы, для латенции характерна экспрессия лишь ограниченного набора вирусных генов. Эти гены кодируют так называемые латентные транскрипты и белки, которые препятствуют апоптозу клетки и регулируют её метаболическую активность, создавая условия для длительного существования вируса без выраженного цитопатического эффекта [99].

Для разных герпесвирусов характерны собственные стратегии латентности. Так, у ВПГ экспрессируются латентные транскрипты, которые играют ключевую роль в поддержании неактивного состояния вируса в сенсорных нейронах [45]. У ВЭБ латентная инфекция сопровождается экспрессией набора латентных мембранных белков (LMP1, LMP2) и ядерных антигенов (EBNA), обеспечивающих выживание и пролиферацию В-лимфоцитов [99]. ЦМВ в фазе латенции сохраняется преимущественно в клетках костного мозга и моноцитах, где экспрессирует минимальное количество белков, подавляющих активацию иммунного ответа [43]. Следовательно, латентность можно рассматривать как стратегический механизм выживания герпесвирусов, позволяющий им уклоняться от иммунного контроля и при воздействии провоцирующих факторов (стресс, иммунодефицит) возобновлять литическую репликацию.

В настоящий момент рассматривают два варианта присутствия вирусной ДНК в ядре клетки: в виде кольцевой эписомы или в форме интеграции в ДНК хозяина. Образование эписом было продемонстрировано для ВГЧ-1 и -2, ВВО, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и -7. Прикрепление эписомы к хромосоме хозяина обеспечивает передачу генома герпесвируса при делении инфицированных клеток дочерним. Также установлено, что ВГЧ-6А и -6В содержат теломероподобные повторы в концевых участках своих геномов, которые способствуют интеграции в теломеры хозяина. Это определяет наследственную передачу генетического материала вируса в человеческой популяции [47]. Интеграция в ДНК хозяина описана и для ВЭБ, который, в отличие от ВГЧ-6А/6В, интегрируется преимущественно в гетерохроматических областях генома хозяина, которые богаты повторяющимися последовательностями и не содержат функциональных генов [48].

Таким образом, особенности жизненного цикла ВГЧ обеспечивают им пожизненную персистенцию в организме хозяина и поддержание численности популяции за счёт периодического перехода от одной фазы к другой. Регуляция перехода от латентности к активной репликации осуществляется на генетическом уровне и связана с активацией определённых вирусных генов-триггеров. Так, у ВЭБ инициатором выхода из латентного состояния выступает ген *BZLF1*, кодирующий белок ZEBRA, который функционирует как транскрипционный активатор. Его экспрессия запускает каскадную активацию вирусных промоторов, что приводит к синтезу новых копий вирусной ДНК и продукции полного набора вирусных белков, необходимых для сборки инфекционных вирионов [49–51]. Сходные механизмы выявлены и у других представителей семейства *Orthoherpesviridae*. У ЦМВ человека ключевую роль в индукции литического цикла играют ранние гены *IE1* и *IE2*, продукты которых активируют экспрессию целого спектра вирусных и клеточных генов, необходимых для репликации. У ВГЧ-8 запуск репликативного цикла инициируется экспрессией гена *ORF50*, кодирующего транскрипционный активатор RTA (Replication and Transcription Activator). У ВПГ аналогичную функцию выполняют белки ICP0, ICP4 и ICP27, относящиеся к группе немедленно-ранних (immediate-early, IE) белков, которые координируют запуск транскрипции последующих генов. При этом в качестве основных причин активации генов-переключателей называются различные триггерные факторы внешней и внутренней среды организма.

Проведённые исследования показали, что в перечень этих факторов входят химические стрессоры, которые влияют на определённые внутриклеточные сигнальные каскады и/или на эпигенетическую регуляцию; внешнее физическое воздействие (ионизирующее и ультрафиолетовое излучение и др.); гипоксия, воспаление, высокий уровень активности вегетативной нервной системы; иные патогенные биологические агенты [52, 53]. В частности, установлено, что реактивация герпесвирусной инфекции происходит в результате заражения вирусом гепатита С [54], SARS-CoV-2 [55], воздействия ионизирующего излучения [56], табачного дыма [57] и др. Угнетение иммунной системы на фоне приёма иммуносупрессивной терапии [58] и при такой патологии, как туберкулёз, ВИЧ-инфекция, также служит триггером реактивации герпесвирусной инфекции [59, 60].

Активация генов-переключателей, инициирующих выход герпесвирусов из латентного состояния, является сложным многофакторным процессом, как уже указывалось выше, зависящим от воздействия различных внешних и внутренних триггеров. Существенную роль играют химические стрессоры, которые изменяют работу внутриклеточных сигнальных каскадов и эпигенетическую регуляцию, в частности уровень ацетилирования и метилирования гистонов. Эти изменения создают условия для активации ранее «молчаливых» вирусных промоторов, что, например, запускает экспрессию гена *BZLF1* у ВЭБ и переводит инфекцию в литическую фазу [49–51].

Физические факторы, такие как ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, вызывают повреждения ДНК клетки-хозяина и активацию репарационных механизмов, что также способствует выходу вируса из латентности. Так, ультрафиолет способен индуцировать реактивацию ВПГ в сенсорных ганглиях, а радиационное облучение стимулирует выход ЦМВ из неактивного состояния [56].

Важными триггерами являются гипоксия и воспалительные процессы. Недостаток кислорода активирует транскрипционный фактор HIF-1 α , влияющий на экспрессию как клеточных, так и вирусных генов, тогда как воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерферон- γ (ИФН- γ)) создают среду, благоприятную для возобновления вирусной репликации. Аналогичный эффект оказывают нейрогенные факторы: стресс, гипертермия, повышенная активность вегетативной нервной системы сопровождаются выбросом катехоламинов и глюкокортикоидов, которые напрямую или опосредованно стимулируют экспрессию вирусных транскрипционных активаторов [58].

Существенное значение имеют и сопутствующие биологические агенты. Установлено, что коинфекция вирусом гепатита С способствует активации ЦМВ, а SARS-CoV-2 — реактивации ВЭБ у пациентов с COVID-19, что связывают как с цитокиновым штормом, так и с воздействием на сигнальные пути клетки [54, 55].

Наконец, одним из наиболее значимых условий реактивации является иммунодефицит. Угнетение иммунной системы при применении иммуносупрессивной терапии и при таких заболеваниях, как туберкулёз и ВИЧ-инфекция, происходит за счёт снижения активности цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, что устраняет главный барьер, препятствующий репликации вируса [59, 60].

Таким образом, реактивация герпесвирусной инфекции является результатом комплексного воздействия разнообразных факторов, нарушающих баланс между вирусом и иммунной системой хозяина, и может происходить в самых различных клинических ситуациях — от стрессовых состояний и облучения до тяжёлых сопутствующих инфекций и иммунодефицита.

Свойства разных ВГЧ, особенности их жизненного цикла и тропность к клеткам хозяина определяют патогенез вызываемых ими болезней. Необходимо отметить, что α - и β -герпесвирусы в основном реализуют свой патогенный потенциал за счёт литической репродукции, в то время как фаза их латентного существования обычно оказывает минимальное воздействие на организм хозяина. Отличительной особенностью γ -герпесвирусов является их способность участвовать в злокачественной трансформации клеток хозяина как на этапе литической репродукции, так и в фазу латенции [61].

Входными воротами ВПГ-1 и -2 являются кожа и слизистые оболочки, в клетках которых происходит литическая репродукция патогена. Возникает очаг воспаления, попадающий под контроль иммунной системы хозяина, от состоятельности которой зависит дальнейшее течение инфекции: развитие виремии и генерализованного поражения органов и тканей или локализации возбудителя, при которой высвободившиеся из клеток вирионы проникают в волокна сенсорных нейронов и путём ретроградного аксонального транспорта достигают нервной клетки. В нейронах вирус остаётся в латентном состоянии до момента реактивации. Установлено, что основными резервуарами ВПГ-1 являются тройничный и дорсальные корешковые ганглии, ВПГ-2 — дорсальные корешковые и вегетативные ганглии. Под воздействием триггерных факторов вирус переходит из латентного состояния к активной репродукции. На настоящий момент механизмы перехода ВПГ от состояния латенции к реактивации изучены недостаточно. Высказываются предположения, что механизмы регуляции заключаются во взаимодействии между инфицированными нейронами и компонентами иммунной системы. Процесс реактивации начинается с воспроизводства вирусных частиц в нейронах с последующим их транспортом (антероградный аксональный транспорт) к месту первичного инфицирования. В литературе описаны два сценария антероградной миграции ВПГ. Первый предполагает, что капсиды, содержащие геномы вируса, и гликопротеиды вируса перемещаются по отдельности, а полноценные вирусные частицы формируются на концах аксонов. При втором сценарии от тела нейрона к нервным окончаниям транспортируются полноценные вирионы. В клетках кожи и слизистых оболочек начинаются новые циклы репродукции ВПГ, приводящие к развитию видимых клинических проявлений. В период реактивации, как и при первичной инфекции покинувшие клетку вирионы способны заражать другие эпителиальные и нервные клетки хозяина, а также других индивидуумов [62–64].

Входными воротами ВВО являются преимущественно клетки слизистой дыхательных путей и конъюнктивы, в которых происходит репродукция вируса. Вновь образовавшиеся вирусные частицы достигают лимфоглоточного кольца, где происходит их встреча с Т-лимфоцитами, которые попадают в кровоток и доставляют вирус к эпителиальным клеткам. Дальнейшее воспроизводство вирусного потомства осуществляется в клетках кожи и слизистых оболочек, что

сопровождается появлением характерной везикулярной сыпи, эрозий и язвочек. Инволюция поверхностных элементов сопряжена с переходом вируса от литической репродукции к стадии латенции под воздействием иммунной системы хозяина. Образовавшиеся в клетках кожи и слизистых оболочек вирионы, по аналогии с ВПГ, по волокнам сенсорных нейронов достигают нервной клетки, где длительное время сохраняются в латентном состоянии. Основным местом локализации ВВО в стадии латенции являются ганглии задних корешков спинного мозга и черепномозговых нервов. При реактивации вирус распространяется по аксонам чувствительных нервов, достигает кожных покровов. Клинически реактивация проявляется в форме опоясывающего лишая. Снижение иммунологического контроля на этапе первичной инфекции или реактивации приводит к генерализации процесса с поражением различных органов и тканей [65, 66].

Особенности патогенеза ЦМВ-инфекции зависят от способа инфицирования. В научной литературе широко описано инфицирование плода через плаценту, приводящее к развитию врождённой ЦМВ-инфекции, проявляющейся микроцефалией, судорожными расстройствами, когнитивными нарушениями, задержкой развития, а также нейросенсорной тугоухостью, формирующейся примерно у 10% инфицированных новорождённых [67]. Заражение младенцев может происходить и в послеродовом периоде: установлена передача возбудителя от матери ребёнку при грудном вскармливании и при тесном бытовом контакте, при которой входными воротами вируса являются клетки слизистых оболочек пищеварительного или дыхательного трактов. При таком способе заражения патологический процесс может приобретать генерализованный характер с множественным поражением органов-мишеней, а может протекать бессимптомно [68]. Приводятся сведения о случаях ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантатов органов и тканей [69]. В отличие от представителей α -герпесвирусов, в месте внедрения которых формируются видимые изменения кожных покровов и слизистых, проникновение ЦМВ в организм хозяина не сопровождается локальными проявлениями. Возбудитель захватывается макрофагами, которые присутствуют в барьерных тканях. В сформировавшийся очаг воспаления устремляются естественные киллеры (НК-клетки), составляющие первую линию защиты и способные атаковать инфицированные макрофаги без предварительной сенсibilизации [70]. Важным феноменом, который наблюдается только при ЦМВ-инфекции, является способность патогена встраиваться в рецепторы НК-клеток, что приводит к увеличению количества и разнообразия последних и, вероятно, играет одну из ключевых ролей в патогенезе этой инфекции [71]. Последующее проникновение вируса в кровоток сопровождается инфицированием эндотелиальных клеток, репродукция вируса в которых способствует его дальнейшему системному распространению: поражаются клетки костного мозга, фибробласты, миоциты, гепатоциты, клетки протоков слюнных желёз и др. [72]. Попадая в центральную нервную систему (ЦНС), ЦМВ поражает все клетки головного мозга, что приводит к формированию обширной гистопатологии, развитию которой, помимо самого вируса, могут способствовать и аутоиммунные механизмы [73].

Несмотря на многочисленные данные о тропности ЦМВ к различным типам клеток организма хозяина, сведения о сохранении патогена во время латентной

фазы в научной литературе ограничены. Приводятся данные о том, что вирус вызывает и поддерживает латентную инфекцию в миелоидных клетках костного мозга и может реактивироваться под воздействием триггерных факторов. Присутствие миелоидных клеток в крови и лимфоидной ткани способствует быстрой диссеминации патогена при его реактивации [74].

Особенностью патогенеза инфекции, вызванной ВГЧ-6А и -6В, является наличие у этих возбудителей способности к хромосомной интеграции. Это позволяет вирусам передаваться по наследству от одного поколения человека другому. При этом, в отличие от вертикальной передачи, когда инфицирование плода происходит в результате наличия у матери первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции, наследование происходит независимо от фазы инфекционного процесса. Поскольку вирус интегрируется в том числе в половые клетки, его наследование ребёнком может происходить с равной вероятностью от обоих родителей [75]. Хромосомная интеграция — не единственный путь проникновения ВГЧ-6А и -6В в организм хозяина. Как и в случае с ЦМВ, описано инфицирование ими плода через плаценту от матери с первичной или реактивированной инфекцией и новорождённого при грудном вскармливании, а также лиц, находящихся в тесном бытовом, половом контакте, и реципиентов органов и тканей [76].

На настоящий момент остаётся множество нерешённых вопросов, касающихся тропности ВГЧ-6А и -6В типов к различным клеткам. Клиническое проявление в виде розеолёзной сыпи указывает на вовлечение в патогенетический процесс эпителиоцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов кожи. В то же время результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о способности этих вирусов инфицировать широкий спектр клеток, включая клетки глии и нейроны, что подтверждает их нейротропный потенциал и возможную роль в развитии неврологических нарушений [77]. После первичной виремии вирус способен переходить в латентное состояние, персистируя преимущественно в клетках головного мозга, а также в лимфоидных органах, таких как миндалины, и в слюнных железах [78]. Такая локализация латентного резервуара делает инфекцию трудноустранимой и может объяснять её связь с хроническими и рецидивирующими заболеваниями.

Ещё менее изученным остаётся патогенез инфекции, вызванной ВГЧ-7. Доступные данные литературы носят фрагментарный характер и указывают лишь на его схожесть с патогенезом, характерным для ВГЧ-6А и -6В, включая возможность инфицирования CD4⁺-Т-лимфоцитов и длительной персистенции в лимфоидной ткани. Однако убедительных сведений о способности ВГЧ-7 к хромосомной интеграции, которая является ключевой особенностью ВГЧ-6А и -6В и определяет возможность вертикальной передачи вирусного генома, в настоящее время не представлено [79, 80]. Это создаёт дополнительные трудности для понимания биологии ВГЧ-7 и требует дальнейших исследований, направленных на выявление его латентных резервуаров, потенциальных механизмов реактивации и роли в развитии хронической патологии.

Входными воротами ВЭБ, как правило, являются клетки слизистой дыхательного тракта. Также описаны случаи заражения реципиентов органов и тканей, не исключён половой путь передачи патогена. После проникновения в организм человека возбудитель устремляется в регионарные лимфоузлы, где

его мишенью становятся В-клетки. В результате гематогенной диссеминации ВЭБ в патогенетический процесс вовлекаются Т- и НК-клетки, клетки гладкой мускулатуры, дендритные клетки (ДК) [81]. В них вирус воспроизводит своё потомство, тем самым нарушая нормальное функционирование поражённых органов и систем (селезёнка, печень, желудочно-кишечный тракт, сердце, почки и др.) [16]. Однако латентная фаза жизненного цикла патогена проходит в В-клетках. В этот период вирусное потомство не воспроизводится, а генетический материал возбудителя находится в ядре клетки хозяина либо в виде кольцевой эписомы, либо в хромосомно-интегрированном виде. Персистенция ВЭБ в В-клетках является первопричиной формирования таких онкологических заболеваний, как лимфомы Беркитта и Ходжкина, назофарингеальной карциномы, рака желудка [82].

ВГЧ-8, также известный как вирус, ассоциированный с саркомой Капоши, наряду с ВЭБ, является одним из немногих патогенов, признанных прямыми канцерогенами. Он участвует в патогенезе саркомы Капоши, первичной выпотной лимфомы и мультицентрической болезни Кастлемана, развитие которых неразрывно связано с вирусными белками, чья экспрессия происходит во время литического и латентного циклов [83]. Многочисленными исследованиями показана роль ВГЧ-8 в изменении метаболизма глюкозы, приводящего к развитию сахарного диабета 2-го типа [84]. Мишенями для этого патогена являются преимущественно ДК, моноциты и В-клетки, а также эпителиальные клетки полости рта [85]. Об участии вируса в развитии лимфопролиферации свидетельствует выделение его ДНК из В-клеток, в которых он сохраняется в латентном состоянии, подавляя процессы апоптоза и способствуя формированию атипичных клеток [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 1

Современные представления о биологии и патогенезе ВГЧ позволяют заключить, что чередование литической и латентной фаз является ключевой особенностью их жизненного цикла, обеспечивающего уникальную способность к пожизненной персистенции в организме хозяина.

Центральным элементом этого механизма является генетическая регуляция переключения фаз с участием специфических вирусных генов-триггеров, а также влияние многочисленных внешних и внутренних факторов, запускающих реактивацию инфекции.

Разнообразие стратегий латентности и клеточной тропности среди представителей семейства *Orthoherpesviridae* определяет широкий спектр клинических проявлений герпесвирусных инфекций — от нейротропных форм, характерных для ВПГ-1 и -2 и ВВО, до онкогенных потенциалов ВЭБ и ВГЧ-8, а также связи ВГЧ-6А, -6В и -7 с неврологическими и аутоиммунными нарушениями.

Таким образом, способность к латентной персистенции, реактивации и широкая клеточная тропность делают герпесвирусы одними из наиболее жизнеспособных и опасных для человека патогенов. Анализ современных данных подчёркивает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на детальное изучение молекулярных механизмов их жизненного цикла, патогене-

за и взаимодействия с иммунной системой для поиска новых терапевтических стратегий.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 1

1. Brito A.F., Baele G., Nahata K.D. et al. Intrahost speciations and host switches played an important role in the evolution of herpesviruses. *Virus Evol.* 2021;7(1):veab025.
2. Dotto-Maurel A., Arzul I., Morga B. et al. Herpesviruses: overview of systematics, genomic complexity and life cycle. *Virol J.* 2025;22:155. doi: 10.1186/s12985-025-02779-7
3. Iwaisako Y., Fujimuro M. The terminase complex of each human Herpesvirus. *Biol Pharm Bull.* 2024;47(5):912–916. doi: 10.1248/bpb.b23-00717
4. Guo H., Shen S., Wang L., Deng H. Role of tegument proteins in herpesvirus assembly and egress. *Protein Cell.* 2010;1(11):987–998. doi: 10.1007/s13238-010-0120-0
5. Gonzalez-Del Pino G.L., Heldwein E.E. Well put together — a guide to accessorizing with the Herpesvirus gH/gL complexes. *Viruses.* 2022;14(2):296. doi: 10.3390/v14020296
6. Pataki Z., Rebolledo Viveros A., Heldwein E.E. Herpes simplex virus 1 entry glycoproteins form complexes before and during membrane fusion. *mBio.* 2022;13(5):e0203922. doi: 10.1128/mbio.02039-22
7. Li C., Zhang M., Guan X., Hu H. et al. Herpes simplex virus type 2 glycoprotein D inhibits NF- κ B activation by interacting with p65. *J Immunol.* 2021;206(12):2852–2861. doi: 10.4049/jimmunol.2001336
8. Oliver S.L., Zhou M., Arvin A.M. Varicella-zoster virus: molecular controls of cell fusion-dependent pathogenesis. *Biochem Soc Trans.* 2020;48(6):2415–2435. doi: 10.1042/BST20190511
9. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др. Вирус Эпштейна–Барр: разработка вакцин. *Иммунология.* 2020;41(4):381–390. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390
10. Shang Z., Li X. Cytomegalovirus: pathogenesis, prevention, and treatment. *Mol Biomed.* 2024;5(1):61. doi: 10.1186/s43556-024-00226-7
11. Ma J., Jia J., Jiang X. et al. gp96 Is Critical for both Human Herpesvirus 6A (HHV-6A) and HHV-6B Infections. *J Virol.* 2020;94(13):e00311–20. doi: 10.1128/JVI.00311-20
12. Skrinicosky D., Willis R.A., Hocknell P.K. et al. Epitope mapping of human herpesvirus-7 gp65 using monoclonal antibodies. *Arch Virol.* 2001;146(9):1705–1722. doi: 10.1007/s007050170058
13. Connolly S.A., Jardetzky T.S., Longnecker R. Structural basis of herpesvirus entry. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(2):110–121. doi: 10.1038/s41579-020-00448-w
14. Beuclet M.J., Miller W.E. Rescue of pentamer-null strains of human cytomegalovirus in epithelial cells by use of histone deacetylase inhibitors reveals an additional postentry function for the pentamer complex. *J Virol.* 2022; 96(8):e0003122. doi: 10.1128/jvi.00031-22
15. Agut H., Bonnafe P., Gautheret-Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0007-2015
16. Yu C.J., Damania B. Molecular mechanisms of Kaposi sarcoma-associated Herpesvirus (HHV8)-related lymphomagenesis. *Cancers (Basel).* 2024;16(21):3693. doi: 10.3390/cancers16213693
17. Носик Д.Н., Носик Н.Н. Борьба с вирусами. Дезинфекция. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2018. 160 с.
18. Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006;(6):130. doi: 10.1186/1471-2334-6-130
19. Suissa C.A., Upadhyay R., Dabney M.D. et al. Investigating the survival herpes simplex virus on toothbrushes and surrogate phallic devices. *Int J STD AIDS.* 2023;34(3):152–158. doi: 10.1177/09564624221142380

20. Nerurkar L.S., West F., May M. et al. Survival of herpes simplex virus in water specimens collected from hot spa facilities and on plastic surfaces. *J. Am. Med. Assoc.* 1983;250:3081–3083.
21. Yoshikawa T., Ihira M., Suzuki K. et al. Rapid contamination of the environments with varicella-zoster virus DNA from a patient with herpes zoster. *J Med Virol.* 2001;63(1):64–66.
22. Suzuki K., Yoshikawa T., Ihira M. et al. Spread of varicella-zoster virus DNA to the environment from varicella patients who were treated with oral acyclovir. *Pediatr Int.* 2003;45(4):458–460. doi: 10.1046/j.1442-200x.2003.01746.x
23. Sairenji T., Hinuma Y. Ultraviolet inactivation of Epstein–Barr virus: effect on synthesis of virus-associated antigens. *Int J Cancer.* 1975;16(1):1–6. doi: 10.1002/ijc.2910160102
24. Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006;(6):130. doi: 10.1186/1471-2334-6-130
25. Stowell J.D., Forlin-Passoni D., Radford K. et al. Cytomegalovirus survival and transferability and the effectiveness of common hand-washing agents against cytomegalovirus on live human hands. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(2):455–461. doi: 10.1128/AEM.03262-13
26. Шестопалов Н.В., Пантелева Л.Г., Соколова Н.Ф. и др. Федеральные клинические рекомендации по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях. Москва, 2015.
27. Wood A., Payne D. The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses. *J Hosp Infect.* 1998;38(4):283–295. doi: 10.1016/s0195-6701(98)90077-9
28. Junk A.K., Chen P.P., Lin S.C. et al. Disinfection of tonometers: a report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology.* 2017;124(12):1867–1875. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.033
29. Durisić S., Milosević V., Visacki M., Luka G. Study of viral sensitivity to the disinfectant Peral-S using the “floating technique”. *Med Pregl.* 1990;43(7-8):293–294.
30. Thevenin T., Lobert P.E., Hober D. Inactivation of coxsackievirus B4, feline calicivirus and herpes simplex virus type 1: unexpected virucidal effect of a disinfectant on a non-enveloped virus applied onto a surface. *Intervirology.* 2013;56(4):224–230. doi: 10.1159/000350556
31. Zivna N., Hympanova M., Dolezal R. et al. Synthesis and broad-spectrum biocidal effect of novel gemini quaternary ammonium compounds. *Bioorg Chem.* 2024;151:107646. doi: 10.1016/j.bioorg.2024.107646
32. Soukup O., Benkova M., Dolezal R. et al. The wide-spectrum antimicrobial effect of novel N-alkyl monoquaternary ammonium salts and their mixtures; the QSAR study against bacteria. *Eur J Med Chem.* 2020;206:112584. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112584
33. Соломай Т.В., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н. и др. Оценка эффективности средств химической дезинфекции в отношении вируса Эпштейна–Барр. *Дезинфекционное дело.* 2021;(3):40–48. doi: 10.35411/2076-457X-2021-3-40-48
34. Andrei G., Snoeck R. Advances and perspectives in the management of Varicella Zoster virus infections. *Molecules.* 2021;26(4):1132. doi: 10.3390/molecules26041132
35. De S.K., Hart J.C., Breuer J. Herpes simplex virus and varicella zoster virus: recent advances in therapy. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(6):589–595. doi: 10.1097/QCO.0000000000000211
36. Santos C.A. Cytomegalovirus and other beta-herpesviruses. *Semin Nephrol.* 2016;36(5):351–361. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.012
37. Walling D.M., Flaitz C.M., Nichols C.M. Epstein–Barr virus replication in oral hairy leukoplakia: response, persistence, and resistance to treatment with valacyclovir. *J Infect Dis.* 2003;188(6):883–890. doi: 10.1086/378072

38. Coen N., Duraffour S., Topalis D. et al. Spectrum of activity and mechanisms of resistance of various nucleoside derivatives against gammaherpesviruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7312–7323. doi: 10.1128/AAC.03957-14
39. Drew W.L., Miner R.C., Marousek G.I., Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol.* 2006;37(2):124–127. doi: 10.1016/j.jcv.2006.07.010
40. Draganova E.B., Thorsen M.K., Heldwein E.E. Nuclear egress. *Curr Issues Mol Biol.* 2021;41:125–170. doi: 10.21775/cimb.041.125
41. Naghavi M.H., Walsh D. Microtubule regulation and function during virus infection. *J Virol.* 2017;91(16):e00538–e617.
42. Knipe D.M., Howley P.M., Cohen J.I. et al. Fields virology 6th edition. 2013.
43. Gerna G., Kabanova A., Lilleri D. Human cytomegalovirus cell tropism and host cell receptors. *Vaccines (Basel).* 2019;7(3):70.
44. Wofford A.S., McCusker I., Green J.C. et al. Chapter Ten — betaherpesvirus assembly and egress: recent advances illuminate the path. In: Kielian M., Mettenleiter T.C., Roossinck M.J. (eds.). *Advances in Virus Research.* Academic Press; 2020:337–392.
45. Liashkovich I., Hafezi W., Kühn J.M. et al. Nuclear delivery mechanism of herpes simplex virus type 1 genome. *J Mol Recognit.* 2011;24(3):414–421.
46. van Zyl D.G., Mautner J., Delecluse H.J. Progress in EBV vaccines. *Front Oncol.* 2019;9:104. doi: 10.3389/fonc.2019.00104
47. Cohen J.I. Herpesvirus latency. American society for clinical investigation; 2020.
48. Pantry S.N., Medveczky P.G. Latency, integration, and reactivation of Human Herpesvirus-6. *Viruses.* 2017;9(7):194. doi: 10.3390/v9070194
49. Lestou V.S., De Braekeleer M., Strehl S. et al. Non-random integration of Epstein–Barr virus in lymphoblastoid cell lines. *Genes Chromosom Cancer.* 1993;8(1):38–48.
50. Pena-Francesch M., Vanoaica L.D., Zhu G.F. et al. The autophagy machinery interacts with EBV capsids during viral envelope release. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120(34):e2211281120.
51. Buschle A., Hammerschmidt W. Epigenetic lifestyle of Epstein–Barr virus. *Semin Immunopathol.* 2020;42(2):131–142.
52. Aneja K.K., Yuan Y. Reactivation and lytic replication of Kaposi’s sarcoma-associated Herpesvirus: an update. *Front. Microbiol.* 2017;8:613.
53. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. *Вопросы вирусологии.* 2021;66(2):152–161. doi: 10.36233/0507-4088-40
54. Shimozuma Y., Ito T., Inokuchi M. et al. Reactivation of Epstein–Barr virus in B cells of patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 2010;82(12):2064–2072.
55. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И. и др. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. *Актуальные вопросы.* 2021;11(2):55–62. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55–62
56. Mehta S.K., Bloom D.C., Plante I. et al. Reactivation of latent Epstein–Barr virus: a comparison after exposure to gamma, proton, carbon, and iron radiation. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):e2961.
57. He Y.Q., Liao X.Y., Xue W.Q. et al. Association between environmental factors and oral Epstein–Barr virus DNA loads: a multicenter cross-sectional study in China. *J Infect Dis.* 2019;219(3):400–409.

58. Hatayama Y., Hashimoto Y., Motokura T. Frequent co-reactivation of Epstein–Barr virus in patients with cytomegalovirus viremia under immunosuppressive therapy and/or chemotherapy. *J Int Med Res.* 2020;48(11):300060520972880.
59. Dai L., Jung B.G., Chen J. et al. The potential impacts of early secreted antigenic target of 6 kDa of *Mycobacterium tuberculosis* on KSHV-infected cells. *J Med Virol.* 2021;93(6):4028–4032. doi: 10.1002/jmv.26291
60. McNamara P., Kiely B.M., Zekan S. et al. Bilateral brachial neuritis secondary to varicella reactivation in an HIV-positive man. *Int J STD AIDS.* 2012;23(2):145–146. doi: 10.1258/ijsa.2009.008520
61. Adler B., Sattler C., Adler H. Herpesviruses and their host cells: a successful liaison. *Trends Microbiol.* 2017;25:229–241.
62. Duarte L.F., Reyes A., Fariás M.A. et al. Crosstalk between epithelial cells, neurons and immune mediators in HSV-1 skin infection. *Front Immunol.* 2021;12:662234. doi: 10.3389/fimmu.2021.662234
63. Tognarelli E.I., Palomino T.F., Corrales N. et al. Herpes simplex virus evasion of early host antiviral responses. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:127. doi: 10.3389/fcimb.2019.00127
64. Pieknik J.R., Bertke A.S., Krause P.R. Herpes Simplex Virus 2 in autonomic ganglia: evidence for spontaneous reactivation. *J Virol.* 2019;93(11):e00227-19. doi: 10.1128/JVI.00227-19
65. Gershon A.A., Gershon M.D., Breuer J. et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of Herpes zoster. *J Clin Virol.* 2010;48 Suppl 1(Suppl 1):S2–S7. doi: 10.1016/S1386-6532(10)70002-0
66. Kennedy P.G., Rovnak J., Badani H., Cohrs R.J. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol.* 2015;96(Pt 7):1581–1602. doi: 10.1099/vir.0.000128
67. Fowler K.B., Boppana S.B. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018;42(3):149–154. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.002
68. Osterholm E.A., Schleiss M.R. Impact of breast milk-acquired cytomegalovirus infection in premature infants: pathogenesis, prevention, and clinical consequences? *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1–11. doi: 10.1002/rmv.2117
69. Ljungman P., Boeckh M., Hirsch H.H. et al. Definitions of Cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. Disease definitions working group of the Cytomegalovirus drug development forum. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):87–91. doi: 10.1093/cid/ciw668
70. Baasch S., Giansanti P., Kolter J. et al. Cytomegalovirus subverts macrophage identity. *Cell.* 2021;184(14):3774–3793.e25. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.009
71. Barnes S., Schilizzi O., Audsley K.M. et al. Deciphering the immunological phenomenon of adaptive natural killer (NK) cells and Cytomegalovirus (CMV). *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8864. doi: 10.3390/ijms21228864
72. Adler B., Sinzger C. Endothelial cells in human cytomegalovirus infection: one host cell out of many or a crucial target for virus spread? *Thromb Haemost.* 2009;102(6):1057–1063. doi: 10.1160/TH09-04-0213
73. Krstanović F., Britt W.J., Jonjić S., Brizić I. Cytomegalovirus infection and inflammation in developing brain. *Viruses.* 2021;13(6):1078. doi: 10.3390/v13061078
74. Cheung A.K., Abendroth A., Cunningham A.L., Slobedman B. Viral gene expression during the establishment of human cytomegalovirus latent infection in myeloid progenitor cells. *Blood.* 2006;108(12):3691–3699. doi: 10.1182/blood-2005-12-026682

75. Gravel A., Hall C.B., Flamand L. Sequence analysis of transplacentally acquired human herpesvirus 6 DNA is consistent with transmission of a chromosomally integrated reactivated virus. *J Infect Dis.* 2013;207(10):1585–1589. doi: 10.1093/infdis/jit060
76. Yamanishi K. Pathogenesis of human herpesvirus 6 (HHV-6). *Infect Agents Dis.* 1992;1(3):149–155.
77. Bahramian E., Furr M., Wu J.T., Ceballos R.M. Differential impacts of HHV-6A versus HHV-6B infection in differentiated human neural stem cells. *Front Immunol.* 2022;13:847106. doi: 10.3389/fimmu.2022.847106
78. Bartolini L., Theodore W.H., Jacobson S., Gaillard W.D. Infection HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2019;153:34–39. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2019.03.016
79. Krumina A., Chapenko S., Kenina V. et al. The role of HHV-6 and HHV-7 infections in the development of fibromyalgia. *J Neurovirol.* 2019;25(2):194–207. doi: 10.1007/s13365-018-0703-8
80. Komaroff A.L., Boeckh M., Eliason E. et al. Summary of the 10th International Conference on Human Herpesviruses-6 and -7 (HHV-6A, -6B, and HHV-7). *J Med Virol.* 2018;90(4):625–630. doi: 10.1002/jmv.25004
81. Kerr J.R. Epstein–Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol.* 2019;72(10):651–658.
82. Kempkes B., Robertson E.S. Epstein–Barr virus latency: current and future perspectives. *Curr Opin Virol.* 2015;14:138–144.
83. Iftode N., Rădulescu M.A., Aramă Ș.S., Aramă V. Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) — review. *Rom J Intern Med.* 2020;58(4):199–208. doi: 10.2478/rjim-2020-0017
84. Ma F., Fa C., Aj N. et al. Contribution of carbohydrate-related metabolism in Herpesvirus infections. *Curr Res Microb Sci.* 2023;4:100192. doi: 10.1016/j.crmicr.2023.100192
85. Melikyan A.L., Egorova E.K., Julhakyan H.L. et al. Human Herpesvirus type 8-positive Multicentric Castleman disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16 Suppl:S159-165. doi: 10.1016/j.clml.2016.03.009
86. Szymula A., Samayoa-Reyes G., Ogolla S. et al. Macrophages drive KSHV B cell latency. *Cell Rep.* 2023;42(7):112767. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112767

Глава 2

Врождённый и адаптивный иммунитет при инфекциях, вызванных вирусами герпеса человека

Согласно последней классификации Международного комитета по таксономии вирусов на сегодняшний день выделяют 9 видов ВГЧ, при этом вирусы ВГЧ-6А и -6В рассматриваются как отдельные таксономические единицы [1, 2].

Несмотря на различия в биологических свойствах и структуре генома, все виды ВГЧ обладают общей особенностью: возможностью индуцировать литическую инфекцию в перmissive клетках, обеспечивая репликацию вируса, и входить в латентное состояние в специализированных клеточных популяциях организма хозяина. Для α -герпесвирусов такими клетками служат нейроны, для β -герпесвирусов — миелоидные предшественники и/или лимфоциты, для γ -герпесвирусов — преимущественно В-лимфоциты. Латентность определяет хронический характер инфекции и возможность её реактивации, что лежит в основе рецидивирующего течения заболеваний.

Контроль над герпесвирусными инфекциями осуществляется иммунной системой организма посредством врождённого и адаптивного иммунитета, которые выполняют взаимодополняющие функции в ограничении репликации вируса, предотвращении его диссеминации и сдерживании реактивации из латентного состояния.

Врождённый иммунный ответ представляет собой первую линию защиты, активирующуюся сразу после проникновения герпесвирусов. Он определяет вирусные структуры при помощи рецепторов распознавания образов (Pattern Recognition Receptors, PRR) врождённого иммунитета, инициирует выработку ИФН и провоспалительных цитокинов, активирует макрофаги, естественные клетки-киллеры (NK) и дендритные клетки (ДК). Эти процессы замедляют раннюю стадию вирусной репликации и подготавливают условия для запуска специфического адаптивного иммунного ответа, который формирует более направленный и прочный контроль над инфекцией на длительный срок. Ведущая роль здесь принадлежит $CD8^+$ -цитотоксическим Т-лимфоцитам, уничтожающим инфицированные

клетки, и CD4⁺-Т-хелперам, регулирующим работу клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Важное значение имеет и продукция В-лимфоцитами антител, нейтрализующих внеклеточные вирусные частицы. Скоординированное взаимодействие врождённых и адаптивных механизмов иммунной системы является ключевым фактором, определяющим течение и исход герпесвирусных инфекций. От эффективности этих механизмов зависит, будет ли герпесвирусная инфекция протекать бессимптомно, ограничится ли локальными рецидивами или приведёт к тяжёлым и угрожающим жизни осложнениям. Понимание механизмов взаимодействия герпесвирусов с иммунной системой чрезвычайно важно для разработки инновационных подходов к профилактике и терапии этих инфекций, включая создание вакцин и иммуномодулирующих препаратов.

2.1. ALPHAHERPESVIRINAE

2.1.1. Вирусы простого герпеса

ВПГ вызывают инфекции, которые чаще всего встречаются в лабиальной форме (ВПГ-1) и в виде поражения аногенитальной области (ВПГ-2). Распознавание ВПГ-1 и ВПГ-2 начинается с активации рецепторов распознавания образов (PRR), которые запускают первую фазу ИФН-ответа. Их стимуляция приводит к активации сигнальных каскадов и транскрипционных факторов ИФН, обеспечивая продукцию ИФН- α/β [4]. PRR способны реагировать как на вирусные белки и ДНК, так и на промежуточные продукты репликации, включая двухцепочечную РНК, однако именно вирусная нуклеиновая кислота считается наиболее мощным индуктором врождённого иммунитета [3, 5–7].

К числу наиболее изученных PRR относятся Toll-подобные рецепторы (TLR). Мембранные TLR2 распознают вирусные гликопротеины, тогда как эндосомальный TLR9 реагирует на ДНК ВПГ. Установлено, что TLR2, TLR3 и TLR9 играют критически важную роль в контроле репликации ВПГ-1, хотя их вклад зависит от типа клеток [8, 9]. Так, продукция ИФН-I в плазмацитоидных ДК строго зависит от TLR9, а нарушение функции TLR3 связано с развитием герпетического энцефалита [10, 11].

Среди врождённых эффекторов важное место занимают естественные киллерные Т-клетки (NKT-клетки), сочетающие свойства врождённого и адаптивного иммунитета. Они активируются через CD1d-зависимую презентацию гликолипидов и быстро продуцируют цитокины, ограничивающие распространение вируса. Их фармакологическая активация снижает восприимчивость к ВПГ-2 в моделях генитальной инфекции [12, 13], а формирование долгоживущей памяти позволяет NKT-клеткам быстро мобилизоваться при повторной встрече с вирусом [14].

Значительный вклад вносят макрофаги, которые сочетают фагоцитарную активность с регуляцией воспалительных процессов. При этом ВПГ способен использовать их в качестве мишеней, подавляя продукцию ИФН-I путем ингибирования фундаментального механизма врождённого иммунитета — каскада cGAS–STING–TBK1 [15, 16]. Кроме того, оба типа вируса демонстрируют избирательное взаимодействие с различными фенотипами макрофагов. Было показано, что при инфицировании макрофагов M1 (классически активированных)

как ВПГ-1, так и ВПГ-2 индуцируют усиленную продукцию провоспалительных цитокинов (например, ФНО- α и ИЛ-6), тогда как макрофаги М2 (альтернативно активированные) продуцируют преимущественно противовоспалительные медиаторы, прежде всего ИЛ-10. Это функциональное различие имеет клиническое значение. Так, при герпетическом кератите популяция М1-макрофагов усиливает воспалительный ответ и повреждение тканей, тогда как поляризация в сторону М2-фенотипа ассоциирована с более мягким течением заболевания и ослаблением воспалительного компонента [17]. В контексте генитальной ВПГ-2-инфекции также нужно учитывать двойственную роль макрофагов, поскольку, наряду с защитным действием, они могут служить резервуаром вируса в тканях. По этой причине целенаправленное воздействие на макрофагальные функции и их поляризацию рассматривается как потенциальная стратегия для иммунотерапии или профилактики рецидивирующих герпетических поражений слизистых оболочек.

Важное значение имеют также ДК, которые являются связующим звеном между врождённым и адаптивным иммунитетом, т. к. они презентуют вирусные антигены Т-лимфоцитам. Однако ВПГ-1 и ВПГ-2 нарушают их способность мигрировать из очага инфекции в региональные лимфатические узлы, что ослабляет активацию CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток [18]. Несмотря на значимость ДК, в целом ВПГ эффективно подавляет их функциональную активность, что ограничивает развитие полноценного адаптивного ответа.

Адаптивный иммунитет играет ключевую роль в контроле ВПГ-1 и ВПГ-2, ограничивая их репликацию при первичной инфекции и препятствуя реактивации из латентного состояния. Основными эффекторными клетками являются CD8⁺-цитотоксические Т-лимфоциты, распознающие антигены ВПГ в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I) и уничтожают инфицированные клетки с помощью перфорина, гранзимов и Fas-лиганд-зависимых механизмов [19]. Их активность особенно значима для контроля латентного вируса в сенсорных ганглиях. CD4⁺-Т-хелперы регулируют иммунный ответ, секретируя ИФН- γ и ИЛ-2, укрепляя функцию CD8⁺-клеток, активируя макрофаги и поддерживая В-лимфоциты [20]. Нарушение активности Т-хелперов ведёт к снижению контроля над вирусом и реактивации его латентных форм.

Гуморальный иммунитет при ВПГ обеспечивается антителами, продуцируемыми В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Антитела нейтрализуют внеклеточные вирионы, препятствуют их проникновению в клетки и опсонизируют вирус, облегчая его уничтожение фагоцитами [21]. Однако их роль ограничена, поскольку ВПГ способен распространяться напрямую из клетки в клетку, минуя внеклеточную фазу. При ВПГ-инфекции формируется долговременная иммунологическая память, обеспеченная CD8⁺- и CD4⁺-Т-лимфоцитами и долгоживущими плазматическими клетками, которые дают быстрый и локализованный ответ при реактивации вируса, особенно в сенсорных ганглиях и коже [22]. Несмотря на эффективность адаптивного иммунитета, ВПГ обладает множеством механизмов ускользания: они снижают экспрессию МНС-I; ингибируют антигенпрезентацию; блокируют цитокиновые сигналы [23]. Эти механизмы позволяют вирусу избегать уничтожения CD8⁺-Т-клетками и сохранять латентное состояние.

Таким образом, иммунный ответ против ВПГ-1 и ВПГ-2 представляет собой динамическое взаимодействие врождённого и адаптивного звеньев иммунной системы. Врождённый иммунитет обеспечивает быструю первую линию обороны, однако именно адаптивные механизмы, опирающиеся на Т- и В-клетки, формируют долговременную защиту и иммунологическую память. Активность иммунной защиты и способность вируса уклоняться от неё определяют характер клинического течения болезни — от бессимптомной до тяжёлых форм.

2.1.2. Возбудитель ветряной оспы

Взаимодействие ВВО, являющегося возбудителем ВО и опоясывающего лишая, с организмом человека также определяется последовательной активацией врождённых и адаптивных механизмов иммунной защиты, которые обеспечивают контроль над инфекцией, но при этом не препятствуют пожизненной персистенции вируса в сенсорных ганглиях.

Первая линия защиты против ВВО формируется за счёт врождённого иммунитета. Как и в случае с ВПГ, ключевую роль здесь играют PRR, которые реагируют на вирусные компоненты и инициируют выработку ИФН и провоспалительных цитокинов. Рецептор TLR2 способен улавливать вирусные частицы, тогда как TLR9 откликается преимущественно на вирусную ДНК [3]. Предполагается, что промежуточные вирусные РНК распознаются внутриклеточными сенсорами, а вирусная ДНК активирует молекулярный путь cGAS и РНК-полимеразы III, что в итоге приводит к включению транскрипционных факторов IRF3 и IRF7 и запускает продукцию ИФН-I [24].

В формировании врождённого иммунного ответа участвует широкий спектр клеточных популяций. Гранулоциты и тучные клетки способствуют быстрому развитию воспаления. Макрофаги выполняют двойную функцию: с одной стороны, они поглощают вирусные частицы, а с другой — выделяют провоспалительные медиаторы. Распознавание вируса и передачу информации адаптивной системе осуществляют ДК, особенно их плазмацитоидная популяция, отличающаяся способностью продуцировать в значительном количестве ИФН-α [25]. Среди врождённых лимфоидных клеток важны NK-клетки и NKT-клетки, которые ограничивают размножение вируса путём выделения ИФН-γ и других цитотоксических молекул либо прямого разрушения инфицированных клеток. Нарушения в работе NK связаны с более тяжёлой клинической картиной течения инфекции, а недавно открытые популяции клеток памяти среди них оказались способны усиливать долговременный контроль над вирусом [26].

Локальные механизмы врождённого иммунитета особенно важны в коже, где ВВО-инфекция проявляет себя в первую очередь. Кератиноциты в очагах поражения начинают активно синтезировать ИФН-α, создавая неблагоприятную среду для репликации вируса. Одновременно в кожу мигрируют ДК, тогда как клетки Лангерганса быстро покидают эпидермис, предположительно перемещаясь в региональные лимфатические узлы для инициации Т-клеточного ответа. В ранних очагах высыпаний преобладают инфильтраты из нейтрофилов и макрофагов, а позже к ним присоединяется небольшое число NK [27].

Не менее важную роль врождённый иммунный ответ играет в сенсорных ганглиях, где вирус способен находиться в латентном состоянии. Здесь защиту обеспечивают как собственные клетки нервной ткани (нейроны) и сателлитные глиальные клетки, так и инфильтрирующие элементы — макрофаги и НК. Репликация вируса в ганглиях обычно носит кратковременный характер и остаётся под контролем локально синтезируемого ИФН-I [28]. При этом сателлитные глиальные клетки экспрессируют молекулы МНС и выделяют такие цитокины, как ФНО- α , ИЛ-6, что дополнительно ограничивает активность вируса. Макрофаги и НК поддерживают локальный воспалительный процесс, препятствуя генерализации инфекции [29].

Таким образом, врождённый иммунитет при ВВО-инфекции во многом повторяет закономерности, описанные для ВПГ, в их числе активация PRR, индукция ИФН и включение в процесс защиты врождённых лимфоидных клеток. Однако он имеет и свои особенности, связанные со специфическим репертуаром активируемых сенсоров, разнообразием клеточных мишеней и спецификой локальных воспалительных реакций, развивающихся в коже и нервных ганглиях.

Следующим этапом противовирусной защиты становится активация адаптивного иммунитета, который формируется позже, но обеспечивает более длительный и высокоспецифичный контроль над инфекцией. Центральное место здесь занимают цитотоксические CD8⁺-Т-клетки, которые распознают вирусные антигены в комплексе с молекулами МНС-I и уничтожают инфицированные клетки. Это особенно важно для ограничения репликации вируса и предотвращения его распространения [30]. В то же время CD4⁺-Т-хелперы играют координирующую роль: они выделяют цитокины, поддерживают активность цитотоксических лимфоцитов, стимулируют макрофаги и обеспечивают помощь В-лимфоцитам и регулируют функциональное состояние других клеток иммунной системы.

Гуморальный ответ при ВВО-инфекции проявляется продукцией антител, которые В-лимфоциты и плазматические клетки вырабатывают в ответ на вторжение вируса. Антитела нейтрализуют внеклеточные вирусные частицы, препятствуют их проникновению в новые клетки и облегчают уничтожение вируса фагоцитами. Благодаря этому снижается тяжесть течения первичной инфекции. Однако парадокс заключается в том, что гуморальный ответ не способен предотвратить латентное сохранение вируса в нервных ганглиях, где он остаётся вне досягаемости антител [30].

Ключевым элементом адаптивного ответа является формирование иммунологической памяти. После перенесённой ВО в организме сохраняются долгоживущие Т-лимфоциты памяти и плазматические клетки, обеспечивающие быстрый ответ при повторной встрече с вирусом. Такая память может сохраняться десятилетиями, что объясняет низкую вероятность повторного заболевания ВО. Однако с возрастом эффективность Т-клеточного звена иммунитета снижается, и это повышает риск реактивации ВВО-инфекции, проявляющийся в форме опоясывающего лишая. Вакцинация против ВВО способствует поддержанию активности Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов и существенно снижает вероятность реактивации инфекции у людей пожилого возраста [31].

Несмотря на эффективность адаптивного ответа, ВВО, как и другие герпес-вирусы, обладает множеством вариантов ухода от иммунитета. Вирус способен снижать экспрессию молекул МНС-I, нарушать процессы антигенпрезентации и вмешиваться в сигнальные пути ИФН [30]. Всё это позволяет ему избегать уничтожения цитотоксическими Т-клетками и сохраняться в латентной форме на протяжении всей жизни хозяина. Способность ВВО к уклонению от иммунного надзора в сочетании с возрастным снижением активности Т-клеток создаёт благоприятные условия для его реактивации, что находит клиническое выражение в развитии опоясывающего лишая.

Врождённый и адаптивный иммунитет при α -герпесвирусных инфекциях (ВПГ-1 и ВПГ-2; ВВО) образуют единую систему защиты, когда врождённые механизмы обеспечивают раннее распознавание вируса и продукцию ИФН, а адаптивные — формируют долговременный и антиген-специфичный контроль за счёт Т- и В-лимфоцитов [30]. При этом общими чертами для всех α -герпес-вирусов являются активация PRR, участие NK и ДК, ведущая роль цитотоксических Т-лимфоцитов и формирование иммунологической памяти [31]. В то же время каждый вирус использует собственные стратегии уклонения от иммунного надзора, что позволяет ему сохраняться в латентном состоянии и реактивироваться при ослаблении иммунитета. Таким образом, исход заболевания зависит от баланса между эффективностью иммунного ответа и способностью вируса обходить защитные механизмы организма, что определяет весь спектр клинических проявлений — от лёгкого течения первичной формы инфекции до тяжёлых рецидивирующих проявлений.

2.2. BETAHERPESVIRINAE

2.2.1. Цитомегаловирус

ЦМВ является наиболее изученным представителем β -герпесвирусов человека. Он представляет собой повсеместно распространённый патоген. По данным эпидемиологических исследований, латентное носительство формируется у ~80% взрослых старше 40 лет, а в развивающихся странах приближается к 100% [32]. Реактивация вируса, как правило, происходит при выраженном снижении активности иммунной системы, что наблюдается у реципиентов трансплантатов, пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, а также при синдроме приобретённого иммунодефицита. Врождённая ЦМВ-инфекция является наиболее частой причиной врождённых пороков развития в США и ассоциирована с поражением ЦНС, нарушениями слуха и другими долговременными осложнениями [33]. Подобно ВПГ, ЦМВ выработал широкий спектр механизмов уклонения от врождённой иммунной защиты хозяина, включая модуляцию активности интерфероновых путей, подавление функций NK-клеток и интерференцию с TLR-сигналингом.

Подобно другим герпесвирусам, белки оболочки ЦМВ содержат как собственно вирусные, так и заимствованные у хозяина компоненты, которые активируются сразу после инфицирования клетки. Попав в цитоплазму, вирусная ДНК распознаётся сенсором cGAS (Cyclic GMP-AMP Synthase), который синтезирует

cGAMP (Cyclic guanosine monophosphate adenosine monophosphate) и активирует STING (STimulator of INterferon Genes) на мембране эндоплазматического ретикула [34]. Каскад cGAS–STING–IRF3 индуцируется в эндотелиальных [35] и фибробластных [36] клетках и необходим как для продукции ИФН, так и для ограничения вирусной репликации [37].

Одновременно белки оболочки ЦМВ развили сложную систему противодействия врожденным защитным реакциям хозяина. Наиболее изучен pp65, который представляет собой структурный компонент вирионов [38]. Включаясь в зрелую вирусную частицу, pp65 не теряет активности и при попадании в клетку немедленно блокирует олигомеризацию сенсора IFI16, тем самым перекрывая путь к дальнейшей активации противовирусных каскадов [37]. Несмотря на эти механизмы уклонения, задействованный сигнальный путь STING успевает запустить активацию транскрипционного фактора IRF3. Это приводит к экспрессии ИФН-I, которые действуют в аутокринном и паракринном режимах, индуцируя устойчивое антивирусное состояние в окружающих клетках и координируя работу различных компонентов врожденного иммунитета [39, 40]. ИФН-I выполняют функцию молекулярных медиаторов тревоги, они усиливают резистентность соседних клеток к инфицированию и одновременно способствуют рекрутированию к очагу инфекции таких ключевых эффекторных клеток, как НК, макрофаги и ДК, которые играют центральную роль в раннем контроле репликации ЦМВ у человека.

Помимо cGAS–STING, важную роль в распознавании ЦМВ также играют TLR, являющиеся ключевыми белками врожденного иммунитета, которые запускают быстрый ответ на внедрившиеся патогены, включая воспаление и активацию адаптивного иммунитета. Так, TLR2 реагирует на вирусные гликопротеины оболочки, TLR3 — на вирусные двухцепочечные РНК-посредники репликации, а TLR9 — на метилированные мотивы в самой ДНК ЦМВ. Их активация усиливает продукцию ИФН и провоспалительных цитокинов, что способствует быстрому формированию антивирусного состояния.

Одними из первых на ЦМВ-инфекцию реагируют НК, способные уничтожать инфицированные клетки без предварительной антигенной сенсibilизации. Их активация обусловлена снижением экспрессии молекул МНС-I, характерным для ЦМВ-инфицированных клеток, поскольку вирус целенаправленно подавляет эти молекулы для уклонения от цитотоксических Т-лимфоцитов. НК распознают такой «молчаливый» фенотип и приводят в действие перфорин-гранзимовый механизм цитотоксичности, одновременно секретируя ИФН- γ , усиливающий активность макрофагов и формирование адаптивного иммунного ответа [41]. Несмотря на экспрессию ЦМВ иммуномодулирующих белков, имитирующих МНС-I (например, UL18), это не помогает вирусу полностью избежать контроля со стороны НК, и их функционально активные субпопуляции сохраняют способность ограничивать вирусную репликацию [42]. Более того, у людей описан феномен вирус-специфической «врожденной памяти» НК, которая обусловлена эпигенетическими модификациями и обеспечивает более быстрый и эффективный ответ при повторной встрече с ЦМВ [43].

В формировании врожденного иммунного ответа значительную роль играют также макрофаги, участвующие в распознавании вируса, продукции медиаторов

воспаления и элиминации инфицированных клеток. Через активацию сенсоров врождённого иммунитета, включая cGAS и TLR, макрофаги секретируют широкий спектр цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) и ИФН, что в итоге формирует противовирусную микросреду [44]. Фагоцитоз вирусных частиц и апоптотических телец являются ещё одной важной функцией макрофагов, поскольку при этом включается механизм антигенпрезентации и, как следствие, активируются Т-лимфоциты. Однако ЦМВ способен инфицировать макрофаги и направлять их дифференцировку в сторону М2-подобного фенотипа, связанного скорее с иммунорегуляцией и тканевой репарацией, а не с противовирусной активностью. К тому же вирусный аналог ИЛ-10 (кодируемый геном *UL111A*) снижает воспалительный потенциал макрофагов, что приводит к нарушению барьерных функций, усилению иммуносупрессии и персистенции ЦМВ [45, 46].

В условиях ослабленной активности макрофагов особое значение приобретает функция ДК, которые играют ключевую роль в интерфейсе между врождённым и адаптивным иммунитетом. Они осуществляют захват антигенов и презентуют их на МНС-I/II, тем самым инициируя активацию Т-лимфоцитов, включая наивные CD8⁺- и CD4⁺-популяции [47]. Однако ЦМВ может инфицировать ДК, нарушая их созревание путём снижения экспрессии костимулирующих молекул (CD80, CD86) и ингибиции секреции ключевых цитокинов, таких как ИЛ-12 и ИФН- α [48, 49]. Это приводит к подавлению антигенпрезентации и нарушению транспорта вирусных пептидов, что, в конечном итоге, задерживает формирование эффективного адаптивного иммунного ответа. Несмотря на эти вирус-опосредованные вмешательства, ДК сохраняют определённую функциональность, особенно при активации альтернативными путями или на фоне иммунокомпетентного статуса [49].

Таким образом, при первичном инфицировании ЦМВ врождённый иммунный ответ представляет собой скоординированную реакцию и формируется поэтапно: от сенсорного распознавания вирусной ДНК до активации таких ключевых эффекторных клеток, как НК, макрофаги и ДК. В ходе совместной эволюции с человеком ЦМВ выработал обширный набор белков, подавляющих врождённый иммунитет, в том числе блокируя путь cGAS–STING [44]. Эти механизмы обеспечивают вирусу широкие возможности для уклонения от врождённого иммунного контроля и способствуют его долговременной персистенции в организме хозяина.

Однако, несмотря на значимость механизмов врождённого иммунитета, именно адаптивное звено играет решающую роль в долговременном контроле инфекции. В частности, эффекторные Т- и В-лимфоциты обеспечивают ограничение вирусной репликации, формирование иммунологической памяти и поддержание латентного состояния [50]. Характерной особенностью ЦМВ является то, что он формирует мощный и длительно сохраняющийся Т-клеточный ответ, который у иммунокомпетентных лиц способен эффективно сдерживать вирус, тогда как при иммунодефиците его нарушение приводит к реактивации и развитию тяжёлых клинических осложнений.

Т-клеточное звено адаптивного иммунитета, прежде всего ЦМВ-специфические CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоциты, рассматривается как основной механизм проти-

вовирусного контроля. Накопленные данные убедительно демонстрируют тесную связь между эффективностью Т-клеточного ответа и риском развития ЦМВ-инфекции [50]. В клинической практике для профилактики заболевания используют два основных подхода: универсальную противовирусную терапию и превентивный мониторинг вирусной репликации [51]. Проблема заключается в том, что ни одна из этих стратегий не учитывает динамическое состояние ЦМВ-специфического иммунитета конкретного пациента, что ограничивает их точность и не позволяет индивидуализировать выбор и продолжительность профилактики.

Хотя формирование длительного гуморального иммунитета к первичной ЦМВ-инфекции является общепризнанным, вклад антител в контроль за ней всё ещё остаётся предметом научных дискуссий. Данные, полученные в ходе экспериментальных моделей, указывают на ключевую роль В-клеток в выработке специфических антител, которые участвуют в ограничении распространения вируса и снижении тяжести развивающегося заболевания [52]. Нейтрализующие антитела к ЦМВ появляются обычно в течение первых 4 нед после первичного инфицирования и направлены в основном против гликопротеина В ЦМВ, а также белков Н, L и рUL128-131, вовлечённых в прикрепление, проникновение и слияние вирусной оболочки с мембраной клетки человека [53]. Примечательно, что многие люди остаются в группе высокого риска заражения ЦМВ, несмотря на определяемый уровень гуморального иммунитета, что свидетельствует либо о низкой avidности, либо о слабой нейтрализующей способности антител. Обнаружение сероконверсии IgM и IgG не позволяет с уверенностью прогнозировать наличие защиты от развития ЦМВ-инфекции [54]. Уже на начальных этапах первичной ЦМВ-инфекции CD8⁺-Т-клетки демонстрируют ранний дифференцировочный фенотип (CD27⁺CD28⁺CD45RO⁺), обладая высокой цитотоксичностью. После элиминации вируса у здоровых лиц они способны занимать существенную долю всего пула клеток памяти, вплоть до 10% CD8⁺-клеток. Это явление описывается в литературе как феномен «инфляция памяти» [55]. Среди них выделяют две основные субпопуляции: центральные клетки памяти с низким цитотоксическим, но высоким пролиферативным потенциалом и терминально дифференцированные клетки эффекторной памяти (TEMRA), характеризующиеся высокой цитотоксичностью при ограниченной пролиферации. Когда же инфекция переходит в хроническую форму, популяция CD8⁺-Т-клеток приобретает олигоклональность, формируясь из нескольких эпитоп-специфических клонов.

CD4⁺-Т-клетки появляются уже на ранних этапах инфекции (через неделю после возникновения ЦМВ-ДНКемии у иммунокомпрометированных пациентов) [56]. В хронической фазе они могут составлять до 9% пула клеток памяти, имея эффекторный фенотип (CD27⁻CD28⁻CD45RA⁺). Эти клетки играют центральную роль в контроле инфекции: они элиминируют инфицированные клетки, способствуют формированию гуморального ответа и поддерживают эффекторные функции CD8⁺-Т-лимфоцитов [57].

Таким образом, адаптивный иммунный ответ при ЦМВ-инфекции обеспечивается кооперацией Т- и В-клеточных звеньев иммунной системы. ЦМВ-специфические CD8⁺-Т-лимфоциты выполняют основную роль в элиминации инфицированных клеток, тогда как CD4⁺ Т-клетки поддерживают их активность и

способствуют формированию гуморального ответа. Антитела противодействуют распространению вируса, однако их значение в предотвращении реактивации остаётся ограниченным. Ключевым фактором долговременного контроля является Т-клеточный иммунитет, тогда как гуморальный играет вспомогательную роль. Нарушение баланса между клеточным и гуморальным звеньями иммунитета, особенно в условиях иммуносупрессии, ведёт к реактивации вируса и развитию клинически значимых осложнений.

Многочисленные исследования показали, что ЦМВ использует широкий арсенал иммуномодулирующих функций, которые отражают естественную историю вируса, позволяя ему сохраняться пожизненно и даже вызывать реинфекцию у лиц с уже сформированным иммунным ответом, несмотря на значительный пул ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов [58, 59]. Иммунные гены ЦМВ блокируют презентацию антигена молекулами МНС-I и -II, используют цитокиновую мимикрию для влияния на иммунные клетки и кодируют белки, которые противодействуют врождённым механизмам противовирусной защиты [9, 60]. Тем не менее у иммунокомпетентных лиц первичная инфекция или реактивация ЦМВ редко приводят к клинической манифестации. Это свидетельствует о том, что арсенал вирусных стратегий уклонения необходим для его долговременного персистирования, но остаётся недостаточным для полного уклонения от иммунного надзора [61].

2.2.2. Вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов

ВГЧ-6 и -7 относятся к β -герпесвирусам и обладают сходными биологическими свойствами: оба имеют близкую геномную организацию, схожий клеточный тропизм (к клеткам иммунной системы и прежде всего к CD4⁺-Т-лимфоцитам), а также используют аналогичные другим герпесвирусам механизмы уклонения от иммунного надзора [62]. Эти особенности определяют общность в развитии врождённых и адаптивных иммунных реакций при персистирующей инфекции. Именно поэтому описание иммунитета при ВГЧ-6 и -7 целесообразно рассматривать совместно, с акцентом как на общие механизмы противовирусной защиты, так и на различия в степени их иммуномодулирующего действия [62].

Наибольший интерес в контексте патогенеза ВГЧ-6 и -7 представляет реакция врождённого иммунитета, задающая вектор взаимодействия организма с вирусом и во многом определяющая дальнейшее течение инфекции. Она формируется за счёт усиления PRR-опосредованных сигнальных путей и мобилизации эффекторных клеток врождённого иммунитета, среди которых главную роль играют NK и макрофаги [63]. Ведущая роль принадлежит TLR7 и TLR9, расположенных на плазматоидных ДК, активация которых индуцирует продукцию ИФН-I (ИФН- α , ИФН- β) и провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β). Дополнительно вирусная ДНК активирует сигнальный путь cGAS-STING, что способствует экспрессии ИФН-стимулируемых генов и запуску противовирусных программ [64].

В процессе коэволюции ВГЧ-6 и -7 сформировали мощный набор механизмов для противодействия врождённой иммунной системе и реализуют широкий спектр иммуномодулирующих стратегий, включая подавление PRR-сигна-

лов, деградацию молекул, необходимых для активации NK- и CD8⁺-Т-клеток, индукцию цитотоксичности соседних клеток и локальное угнетение иммунного ответа. Однако между вирусами имеется и существенное различие в их потенциале противодействия иммунному надзору. Белки ВГЧ-6 эффективно ингибируют TLR9-зависимую продукцию ИФН и нарушают функционирование cGAS–STING-каскада, тогда как ВГЧ-7 вмешивается в эти процессы реже, что отражается в течении инфекции с менее интенсивными клиническими проявлениями и ослабленным иммуномодулирующим эффектом [65]. Наряду с этим оба вируса индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов. Особенно активная секреция ИЛ-6 характерна для ВГЧ-6В, которая связана с гипертермией и системным воспалительным процессом при экзантеме у детей. ВГЧ-6 активно модифицирует экспрессию молекул МНС-I, снижая доступность как для CD8⁺-Т-клеток, так и для ингибирующих рецепторов NK-клеток. В отношении ВГЧ-7 имеются лишь фрагментарные данные, однако известно, что он в меньшей степени влияет на экспрессию МНС-I, чем ВГЧ-6. Это обстоятельство предопределяет менее интенсивное развёртывание NK-опосредованного ответа и отчасти объясняет, почему у ВГЧ-7 менее выраженный патогенный потенциал и почему он реактивируется значительно реже у иммунокомпетентных лиц [66]. Макрофаги и ДК также играют важную роль в раннем иммунном ответе, выступая сенсорами и ключевым звеном антигенпрезентации. Взаимодействие ВГЧ-6 с рецептором CD46 на этих клетках приводит к изменению их функций, хотя продуктивная репликация вируса в макрофагах и ДК происходит ограниченно, наблюдаются выраженные иммуномодулирующие эффекты, включая подавление продукции ИЛ-12, что критично для индукции Т-хелперного ответа 1-го типа [67]. После инфицирования, в зависимости от типа клетки-мишени, ВГЧ-6А, ВГЧ-6В и ВГЧ-7 способны либо реплицироваться, либо переходить в латентное состояние. Одним из механизмов установления латентности является интеграция вирусного генома в хромосомы хозяина [68].

Как следует из представленных выше материалов, контроля над герпесвирусными инфекциями невозможно достичь без активного участия адаптивных механизмов защиты. Переходя к основным характеристикам адаптивного иммунного ответа при инфекциях, вызванных ВГЧ-6 и -7, следует отметить, что после первичного инфицирования, которое в большинстве случаев происходит в возрасте до 2 лет, формируется гуморальный и клеточный иммунный ответ. Наличие ВГЧ-специфических нейтрализующих антител, несомненно, ограничивает распространение вируса, однако не предотвращает его реактивацию [63]. Тем не менее серологические маркеры перенесённой инфекции, представленные IgG, прочно вошли в клиническую практику и активно применяются при проведении сероэпидемиологических исследований [66]. Таким образом, гуморальный ответ играет вспомогательную роль, тогда как основной контроль над ВГЧ-6 и -7 обеспечивается Т-клеточными механизмами. CD8⁺-Т-лимфоциты распознают вирусные антигены в комплексе с молекулами МНС-I и уничтожают инфицированные клетки. Эффективность этого процесса может снижаться за счёт вирусных белков, модифицирующих экспрессию МНС-I (например, U21 у ВГЧ-6) [67]. CD4⁺-Т-хелперы регулируют секрецию цитокинов (ИФН-γ, ИЛ-2), поддержива-

ют активацию цитотоксических Т-клеток и способствуют формированию гуморального ответа, однако их функция может быть ограничена вследствие прямого тропизма вируса к CD4⁺-клеткам [63]. ВГЧ-6А и -6В реплицируются преимущественно в Т-лимфоцитах, однако различаются по используемым клеточным рецепторам. Установлено, что основным рецептором для ВГЧ-6А является CD46, экспрессируемый на всех ядросодержащих клетках человека. Согласно данным последних исследований, ключевым рецептором для ВГЧ-6В является CD134, относящийся к семейству ФНО-α и экспрессируемый преимущественно активированными Т-лимфоцитами [67].

Различие в рецепторном взаимодействии определяет особенности тропизма и патогенеза вирусов. ВГЧ-6А, используя CD46, обладает более широким спектром клеток-мишеней и связан с нейроинфекциями, рассеянным склерозом и поражением ЦНС. ВГЧ-6В, напротив, демонстрирует более избирательный тропизм к активированным Т-клеткам, что коррелирует с типичной клинической картиной: внезапной экзантемой и лихорадочными состояниями у детей раннего возраста. Таким образом, различия в рецепторном профиле во многом определяют биологические особенности этих двух подтипов вируса [68, 69]. Клинические и экспериментальные данные подтверждают, что ВГЧ-6 и -7 обладают широким спектром механизмов уклонения от адаптивного иммунного ответа. Ключевыми среди них являются подавление экспрессии молекул МНС-I, что снижает эффективность CD8⁺-Т-клеточного надзора, частичное угнетение экспрессии МНС-II и нарушение антигенпрезентации [70]. Как ВГЧ-6А, так и ВГЧ-6В могут инфицировать несколько типов иммунных клеток либо с репликацией вируса, либо без неё. Основной мишенью репликации являются CD4⁺-Т-лимфоциты, особенно важные для формирования как гуморального, так и клеточного иммунного ответа. В отличие от ВГЧ-6В, вариант ВГЧ-6А способен реплицироваться также в цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитах, γδ-Т- и НК-клетках [63].

Кроме того, вирусы ещё и продуцируют цитокиновые аналоги, т. е. молекулы, которые модулируют работу иммунной системы в нужном для патогена направлении. Интерференция с сигнальными путями ИФН также способствует пожизненной персистенции ВГЧ-6/7 в организме хозяина [70, 71].

Таким образом, ЦМВ и ВГЧ-6/7, как представители β-герпесвирусов, обладают общими принципами взаимодействия с иммунной системой хозяина, однако степень и направленность этих процессов оказываются различными. ЦМВ отличается более мощным и долговременным вовлечением Т-клеточного звена иммунитета (так называемая «инфляция памяти») и при этом обладает развитым арсеналом уклонения от врождённого иммунитета, включая синтез МНС-подобных белков и цитокиновую мимикрию [71]. Именно это обеспечивает ему столь широкое распространение в популяции и способность к пожизненной персистенции в организме.

ВГЧ-6 и -7, обладая сходными механизмами иммунного взаимодействия, демонстрируют менее выраженную иммуномодуляцию, особенно это касается ВГЧ-7. Именно этим объясняются их клинические особенности и, в конечном счёте, относительно скромный патогенный потенциал у людей с нормально функционирующим иммунитетом. У иммунокомпетентных лиц латентное состояние инфекции удерживается благодаря согласованной работе Т-клеток и

синтезу специфических антител. Основным резервуаром служат CD4⁺-Т-лимфоциты, где вирус сохраняется в неактивной форме. Однако при развитии иммунодефицитных состояний, вызванных разными причинами, баланс нарушается и снижение Т-клеточного контроля неминуемо ведёт к реактивации ВГЧ-6/7, что проявляется энцефалитами, пневмонитами, развитием миелосупрессии [71]. В связи с этим мониторинг специфического Т-клеточного ответа рассматривается как перспективный прогностический маркер риска реактивации ВГЧ-6/7.

2.3. GAMMAHERPESVIRINAE

2.3.1. Вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса человека 8-го типа

Известны два γ-герпесвируса, патогенные для человека, — это ВЭБ и ВГЧ-8, взаимодействие которых с иммунной системой хозяина отличается многоуровневой организацией и значительной сложностью. Для сдерживания и элиминации этих патогенов иммунная система хозяина использует свои самые мощные защитные механизмы. В свою очередь ВЭБ и ВГЧ-8 располагают обширным арсеналом стратегий, позволяющих избегать иммунного контроля — от подавления распознавания вирусных антигенов до блокады интерфероновых каскадов и целенаправленной модуляции деятельности эффекторных лимфоцитов [72]. В связи с этим рассмотрение иммунного ответа на ВЭБ и ВГЧ-8 целесообразно проводить в едином контексте, поскольку это позволяет выявить как общие механизмы противовирусной защиты, так и универсальные принципы иммунной модуляции, которые в конечном итоге определяют их патогенный потенциал. В отличие от α- и β-герпесвирусов, γ-герпесвирусы обладают онкогенными свойствами и связаны с развитием лимфопролиферативных заболеваний (включая лимфомы и лейкомии), а также множество других видов злокачественных опухолей [73]. Как и другие вирусы герпеса, после первичного заражения ВЭБ и ВГЧ-8 переходят в латентное состояние, характеризующееся минимальной экспрессией вирусных генов и отсутствием синтеза вирусных частиц *de novo*. Нарушения в работе иммунной системы могут вызвать реактивацию вируса и переход его из латентного состояния в литический цикл репликации, что приводит к образованию нового потомства вирусов с их последующей диссеминацией [74]. Как и при других герпесвирусных инфекциях, врождённый иммунитет при заражении ВЭБ и ВГЧ-8 инициируется специализированными сенсорами PRR, которые экспрессируются в разных клеточных компартментах, где они реагируют на молекулярные структуры вторгающихся патогенов или улавливают изменения в инфицированных клетках [72]. Гамма-герпесвирусы распознаются несколькими классами PRR, которые активируют нисходящие сигнальные каскады, приводящие к запуску противовирусного воспалительного ответа. Этот процесс включает секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α) и ИФН-I и -III (ИФН-α, ИФН-β и ИФН-λ), что приводит к вовлечению клеток врождённого иммунитета, в том числе моноцитов, ДК и НК-клеток [72, 75].

При ВЭБ-инфекции основным сенсором служит TLR9, распознающий CpG-последовательности вирусной ДНК в плазматидоидных ДК, а вирусные малые РНК активируют путь RIG-I через полимеразу III, усиливая секрецию ИФН-α/β и ФНО-α [76].

ВГЧ-8, в свою очередь, распознаётся с помощью TLR3 и TLR9, а также cGAS–STING-системой, которая детектирует вирусные нуклеиновые кислоты и инициирует ИФН-ответ [77]. Значительную роль здесь играют НК-клетки, определяющие при ВЭБ-инфекции снижение экспрессии МНС-I на инфицированных В-лимфоцитах, препятствуя трансформации клеток [78]. Продукция ИФН-I и ИЛ-12 усиливает цитотоксическую активность НК-клеток, способствуя лизису инфицированных клеток ещё до формирования полноценного адаптивного иммунного ответа. При инфекции, вызванной ВГЧ-8, поражённые эндотелиальные клетки экспрессируют стресс-индуцированные лиганды MIC-A/B, что делает их уязвимыми для НК-опосредованной цитотоксичности. Плазмодитоидные ДК вносят существенный вклад в ограничение репликации обоих вирусов за счёт мощной продукции ИФН-I [79].

Как уже указывалось выше, ВЭБ и ВГЧ-8 выработали за годы эволюции целый арсенал механизмов, позволяющих им ускользать от врождённого иммунитета. ВЭБ синтезирует белки BPLF1 и BGLF5, которые по своей функции напоминают вирусный ИЛ-10 и успешно подавляют ключевые сигнальные пути cGAS–STING, а также снижают активность НК-клеток и продукцию ИФН- γ [80]. Кроме того, ВЭБ может опосредованно воздействовать на дифференцировку и экспрессию рецепторов НК-клеток, ослабляя их функциональный потенциал.

ВГЧ-8 выбирает другой путь: его белки блокируют транскрипционную активность IRF3 и IRF7 — молекул, критически важных для запуска противовирусного ответа, индуцируют деградацию молекул МНС-I и МНС-II, что препятствует презентации антигенов [81]. Кроме того, оба γ -герпесвируса способны нарушать функцию ДК и усиливать экспансию миелоидных супрессорных клеток, подавляя секрецию ИФН и ослабляя активацию адаптивного иммунитета [82]. Таким образом, вирусные белки ВЭБ и ВГЧ-8 действуют на различных уровнях врождённого иммунного ответа — от распознавания до продуктивной передачи сигнала — обеспечивая иммуномодуляцию, благоприятную для установления и поддержания латентной инфекции. Несмотря на такие способы уклонения, врождённый иммунитет остаётся важным барьером для ВЭБ и ВГЧ-8, ограничивая их репликацию, способствуя формированию противовирусной среды и определяя баланс между латентной инфекцией, реактивацией и развитием ассоциированных опухолевых заболеваний [72, 75, 76].

Запустив врождённые механизмы защиты, иммунная система мобилизует один из своих наиболее интенсивных адаптивных ответов, определяющих исход инфекций, вызванных γ -герпесвирусами [83]. Основными эффекторными звеньями являются Т-лимфоциты, в частности CD8⁺-цитотоксические Т-клетки, а также В-клетки, синтезирующие нейтрализующие антитела. При ВЭБ-инфекции, в сравнении с другими вирусными инфекциями, формируется один из самых мощных Т-клеточных ответов: в острой фазе ИМ до половины циркулирующих CD8⁺-клеток могут быть ВЭБ-специфичными, распознавая как латентные (EBNA3, LMP2), так и литические антигены (BZLF1, BMLF1) [84]. Такой ответ ограничивает репликацию вируса и переводит его в латентное состояние, однако ВЭБ пытается уклоняться от цитотоксического действия путём снижения эффективности презентации МНС-I, используя для этого белки EBNA1, BNLF2a и LMP1 [82, 83]. В случае ВГЧ-8-инфекции CD8⁺-клетки реагируют иначе: они

распознают латентные белки (LANA, vCyclin, vFLIP) и литические антигены, контролируя инфицированные эндотелиальные и В-клетки. Но эффективность этого ответа значительно ограничивается вирусными белками К3 и К5, которые разрушают молекулы МНС-I, а иммуномодуляторы (vIRF, vBcl-2) способствуют персистенции вируса и усиливают риск онкогенной трансформации клеток [85].

Адаптивный иммунный ответ при инфекциях, вызванных γ -герпесвирусами, является многогранным и включает не только цитотоксические действие $CD8^+$ -Т-лимфоцитов, но и координирующую роль $CD4^+$ -Т-клеток (Т-хелперов), а также иммуnoreгуляторную функцию Treg-клеток. Именно $CD4^+$ -Т-лимфоциты являются центральным звеном адаптивного иммунного ответа, обеспечивая регуляцию как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета [82]. При развитии ВЭБ-инфекции $CD4^+$ -Т-клетки сталкиваются с разнообразным антигенным репертуаром — от латентных белков (EBNA1, LMP1) до продуктов литического цикла. Реагируя на них, Т-хелперы 1-го типа включают продукцию цитокинов ИФН- γ , ИЛ-2 и ФНО- α [86], которые усиливают цитотоксическую активность $CD8^+$ -Т-лимфоцитов.

Одновременно Т-хелперы 2-го типа поддерживают В-лимфоциты, запускают переключение изотипов иммуноглобулинов и способствуют образованию высокоаффинных нейтрализующих антител (включая IgG против gp350 и прочих гликопротеинов оболочки). При хронической ВЭБ-инфекции добавляется ещё вовлечение Т-хелперов, секретирующих ИЛ-17 и ИЛ-22, что, как показано, поддерживает воспалительный процесс и может способствовать формированию опухоли [87].

Аналогичные процессы характерны и для ВГЧ-8. $CD4^+$ -Т-хелперы распознают латентный ядерный антиген LANA и литические белки, после чего начинают секретировать цитокины, необходимые для активации $CD8^+$ -цитотоксических Т-клеток и формирования гуморального ответа [88]. При этом Т-хелперы 1-го типа обеспечивают прямую противовирусную активность, тогда как Т-хелперы 2-го типа оказывают опосредованную поддержку В-клеткам, необходимую для продукции антител против капсидных и оболочечных белков вируса. Необходимо также упомянуть участие фолликулярных Т-хелперов, которые важны для генерации высокоаффинных антител [85], обеспечивая устойчивый гуморальный контроль над обоими вирусами. В целом от того, насколько активны $CD4^+$ -Т-хелперы, зависит эффективность контроля вируса, длительность латентной персистенции, а главное, риск развития опухолевых заболеваний.

Оба представителя γ -герпесвирусов прошли длительную эволюцию развития вместе с человеком и выработали способы подавлять не только врождённый, но и адаптивный иммунный ответ [72]. Как описано выше, ВЭБ синтезирует собственный аналог ИЛ-10, который блокирует выработку ИЛ-12 в антигенпрезентирующих клетках [80]. В результате Т-хелперы 1-го типа не активируются должным образом и секреция ИФН- γ снижается. ВГЧ-8 действует по другому сценарию, его вирусный гомолог ИЛ-6 (vИЛ-6) способствует поляризации иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2-го типа [89]. Как следствие, снижается продукция ИФН- γ и ИЛ-2, ослабляется активация $CD8^+$ -цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток, что ведёт к нарушению клеточного надзора над инфи-

цированными клетками. Такое ослабление Т-хелпер-опосредованного контроля создаёт благоприятные условия для персистенции ВЭБ и ВГЧ-8, их уклонения от иммунной системы и, как следствие, существенно повышает риск онкогенной трансформации и развития ассоциированных злокачественных новообразований [72, 75, 76, 90]. Регуляторные Т-клетки (Treg, CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) играют двойственную роль: они необходимы для ограничения чрезмерного воспаления, но их усиленная активация способствует персистенции вируса. Количество Treg увеличивается, особенно в условиях хронической ВЭБ-инфекции и у пациентов с вирус-ассоциированными лимфомами. Эти клетки подавляют пролиферацию и цитотоксическую активность CD8⁺-Т-лимфоцитов и снижают продукцию ИФН-γ CD4⁺-Т-хелперами, создавая условия для латентной персистенции вируса [72, 91]. Аналогичные данные получены и для ВГЧ-8: в образцах ткани саркомы Капоши обнаруживается высокий уровень Treg, которые через секрецию ИЛ-10 и TGF-β подавляют Т-эффекторные ответы и поддерживают уклонение вируса от иммунной защиты [92]. Таким образом, Treg-клетки становятся пособниками вируса, способствуя формированию иммунной толерантности и микроокружения, благоприятного для развития опухолей.

Смещение баланса между эффекторными Т-хелперами и Treg-клетками является общей стратегией онкогенных вирусов. Подобные механизмы описаны при инфекциях, вызванных вирусом Т-клеточного лейкоза человека 1-го типа, вирусом папилломы человека и вирусом гепатита В [93–95], где усиление Treg и подавление ответа Т-хелперов 1-го типа способствуют развитию хронической инфекции, пролиферации инфицированных клеток и опухолевой трансформации. В этом смысле ВЭБ и ВГЧ-8 используют универсальный путь вирусного онкогенеза, основанный на манипулировании адаптивным иммунным ответом. ВЭБ и ВГЧ-8 обладают высокой степенью адаптации к организму хозяина и демонстрируют сложные механизмы уклонения от иммунного ответа. Несмотря на различия в клеточном тропизме и патогенезе, оба вируса демонстрируют схожие механизмы врождённого иммунного распознавания и активации ИФН-I через TLR и cGAS–STING. При этом адаптивный контроль над ними существенно различается. ВЭБ способен вызывать один из самых мощных CD8⁺-ответов среди всех известных герпесвирусов человека, тогда как ВГЧ-8 связан с ослаблением Т-клеточного надзора, что становится особенно заметно при дефиците CD4⁺-лимфоцитов. Гуморальный ответ у обоих вирусов ограничивает распространение инфекции, но не способен помешать переходу в латентную форму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 2

Иммунный ответ при герпесвирусных инфекциях человека представляет собой многоуровневую систему, формируемую за счёт тесного взаимодействия врождённых и адаптивных механизмов. Врождённый иммунитет обеспечивает раннее распознавание вируса посредством активации PRR-сигнальных путей (TLR, cGAS–STING), индукцию ИФН I типа и активацию эффекторных клеток (NK-клеток, макрофагов, ДК), ограничивая первичную репликацию вируса и инициируя развитие специфического иммунного ответа. Адаптивное звено обеспечивает анти-

ген-специфический контроль, при этом ключевая роль принадлежит Т-клеточному иммунитету: CD8⁺-Т-лимфоциты осуществляют элиминацию инфицированных клеток, тогда как CD4⁺-Т-клетки координируют противовирусные реакции и поддерживают гуморальный ответ. В-клетки и нейтрализующие антитела ограничивают распространение вируса, однако их вклад в предотвращение реактивации, как правило, вторичен по сравнению с Т-клеточным контролем.

Несмотря на общность базовых принципов иммунного ответа, подсемейства герпесвирусов демонстрируют существенные различия в механизмах взаимодействия с иммунной системой. Так α-герпесвирусы формируют динамическое равновесие между иммунным контролем и реактивацией, определяющее спектр клинических проявлений. β-Герпесвирусы характеризуются более выраженным иммуномодулирующим потенциалом: ЦМВ отличается мощным и длительным Т-клеточным ответом (включая «инфляцию памяти») и развитым арсеналом уклонения от врождённых и адаптивных механизмов, тогда как ВГЧ-6 и ВГЧ-7 демонстрируют сходные, но менее выраженные стратегии иммунного воздействия. В свою очередь γ-герпесвирусы сочетают эффективное уклонение от иммунного надзора со способностью к трансформации инфицированных клеток, что определяет их онкогенный потенциал.

В целом, для всех герпесвирусов характерна способность к формированию пожизненной персистенции, обусловленная сложным балансом между эффективностью иммунного ответа и множественными вирусными механизмами уклонения. Нарушение этого равновесия, особенно при иммунодефиците, ведёт к реактивации и развитию клинически значимых осложнений. Понимание этих процессов имеет принципиальное значение для совершенствования диагностических, прогностических и терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 2

1. Davison A.J., Eberle R., Ehlers B. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Herpesviridae. *J Gen Virol.* 2021;102(1):001673. doi: 10.1099/jgv.0.001673
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Herpesviridae: Virus Taxonomy Report. ICTV; 2021. URL: <https://ictv.global/report/chapter/orthoh herpesviridae/orthoh herpesviridae>
3. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A., Fitzgerald K.A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):143–154. doi: 10.1038/nri2937
4. Chew T., Taylor K.E., Mossman K.L. Innate and adaptive immune responses to herpes simplex virus. *Viruses.* 2009;(1):979–1002. doi: 10.3390/v1030979
5. Knipe D.M. Nuclear sensing of viral DNA, epigenetic regulation of herpes simplex virus infection, and innate immunity. *Virology.* 2015;47:153–159. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.009
6. Komatsu T., Nagata K., Wodrich H. The role of nuclear antiviral factors against invading DNA Viruses: the immediate fate of incoming viral genomes. *Viruses.* 2016;8:E290.
7. Alandijany T. Host intrinsic and innate intracellular immunity during Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Infection. *Front Microbiol.* 2019;10:2611. doi: 10.3389/fmicb.2019.02611
8. Uyanga E., Choi J.Y., Patil A.M. et al. Dual TLR2/9 recognition of herpes simplex virus infection is required for recruitment and activation of monocytes and NK cells and restriction of viral dissemination to the central nervous system. *Front Immunol.* 2018;9:905. doi: 10.3389/fimmu.2018.00905

9. Ma Y., He B. Recognition of herpes simplex viruses: toll-like receptors and beyond. *J Mol Biol.* 2014;426:1133–1147. doi: 10.1016/j.jmb.2013.11.012
10. Rasmussen S.B., Sorensen L.N., Malmgaard L. et al. Type I interferon production during herpes simplex virus infection is controlled by cell-type-specific viral recognition through Toll-like receptor 9, the mitochondrial antiviral signaling protein pathway, and novel recognition systems. *J Virol.* 2007;81:13315–13324. doi: 10.1128/jvi.01167-07
11. Mielcarska M.B., Bossowska-Nowicka M., Toka F.N. Functional failure of TLR3 and its signaling components contribute to herpes simplex encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2018;316:65–73. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.12.011
12. Godfrey D.I., Pellicci D.G., Patel O. et al. Antigen recognition by CD1d-restricted NKT T cell receptors. *Semin Immunol.* 2010;22:61–67. doi: 10.1016/j.smim.2009.10.004
13. Iversen M.B., Jensen S.K., Hansen A.L. et al. NKT cell activation by local alphagalactosylceramide administration decreases susceptibility to HSV-2 infection. *Immunobiology.* 2015;220:762–768. doi: 10.1016/j.imbio.2014.12.019
14. Liu Y., Li M., Zhang D. et al. HSV-2 glycoprotein gD targets the CC domain of tetherin and promotes tetherin degradation via lysosomal pathway. *Virol J.* 2016;13:154. doi: 10.1186/s12985-016-0610-7
15. Christensen M.H., Jensen S.B., Miettinen J.J. et al. HSV-1 ICP27 targets the TBK1-activated STING signalsome to inhibit virus-induced type I IFN expression. *EMBO J.* 2016;35:1385–1399. doi: 10.15252/embj.201593458
16. Deng L., Xu Z., Li F. et al. Insights on the cGAS-STING Signaling Pathway During Herpesvirus Infections. *Front Immunol.* 2022;13:931885. doi: 10.3389/fimmu.2022.931885
17. Lee D.H., Ghiasi H. Roles of M1 and M2 macrophages in herpes simplex virus 1 infectivity. *J Virol.* 2017;91:e00578-17. doi: 10.1128/JVI.00578-17
18. Grosche L., Kummer M., Steinkasserer A. What goes around, comes around — HSV-1 replication in monocyte-derived dendritic cells. *Front Microbiol.* 2017;8:2149. doi: 10.3389/fmicb.2017.02149
19. Whitney P.G., Makhlof C., Macleod B. et al. Effective priming of herpes simplex virus-specific CD8(+) T cells in vivo does not require infected dendritic cells. *J Virol.* 2018;92:e01508-17. doi: 10.1128/JVI.01508-17
20. Chew T., Taylor K.E., Mossman K.L. Innate and adaptive immune responses to herpes simplex virus. *Viruses.* 2009;1(3):979–1002. doi: 10.3390/v1030979
21. Sutter J., Hope J.L., Wigdahl B. et al. Immunological control of Herpes simplex virus type 1 infection: a non-thermal plasma-based approach. *Viruses.* 2025;17(5):600. doi: 10.3390/v17050600.
22. Zhu S., Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence.* 2021;12(1):2670–2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373
23. Zhu H., Zheng C. The Race between host antiviral innate immunity and the immune evasion strategies of Herpes simplex virus 1. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020;84(4):e00099-20. doi: 10.1128/MMBR.00099-20.
24. Laing K.J., Ouwendijk W.J.D., Koelle D.M. et al. Immunobiology of Varicella-Zoster virus infection. *J Infect Dis.* 2018;218(suppl_2):S68–S74. doi: 10.1093/infdis/jiy403
25. Ariza M.E., Glaser R., Williams M.V. Human herpesviruses-encoded dUTPases: a family of proteins that modulate dendritic cell function and innate immunity. *Front Microbiol.* 2014;5:504. doi: 10.3389/fmicb.2014.00504
26. Beaulieu A.M., Madera S., Sun J.C. Molecular programming of immunological memory in natural killer cells. *Adv Exp Med Biol.* 2015;850:81–91. doi: 10.1007/978-3-319-15774-0_7

27. Jones D., Como C.N., Jing L. et al. Varicella zoster virus productively infects human peripheral blood mononuclear cells to modulate expression of immunoinhibitory proteins and blocking PD-L1 enhances virus-specific CD8+ T cell effector function. *PLoS Pathog.* 2019;15(3):e1007650. doi: 10.1371/journal.ppat.1007650
28. Kennedy P.G. The spectrum of neurological manifestations of Varicella-Zoster virus reactivation. *Viruses.* 2023;15(8):1663. doi: 10.3390/v15081663
29. Gershon A.A., Breuer J., Cohen J.I. et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15016. doi: 10.1038/nrdp.2015.16
30. Asada H. VZV-specific cell-mediated immunity, but not humoral immunity, correlates inversely with the incidence of herpes zoster and the severity of skin symptoms and zoster-associated pain. *Vaccine.* 2019;37(44):6776–6781. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.031
31. Sadaoka T., Mori Y. Vaccine development for Varicella-Zoster virus. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1045:123–142. doi: 10.1007/978-981-10-7230-7_.
32. Adland E., Klenerman P., Goulder P., Matthews P.C. Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era. *Front Microbiol.* 2015;6:1016. doi: 10.3389/fmicb.2015.0101.
33. Bonavita C.M., Cardin R.D. Don't go breaking my heart: MCMV as a model for HCMV-associated cardiovascular diseases. *Pathogens.* 2021;10(5):619. doi: 10.3390/pathogens10050619.
34. Huérfano S., Šroller V., Brušítková K. et al. The interplay between viruses and host DNA sensors. *Viruses.* 2022;14(4):666. doi: 10.3390/v14040666
35. Lio C.W., McDonald B., Takahashi M. et al. cGAS-STING signaling regulates initial innate control of cytomegalovirus infection. *J Virol.* 2016;90(17):7789–97. doi: 10.1128/JVI.01040-16
36. Biolatti M., Dell'Oste V., Pautasso S. et al. Human cytomegalovirus tegument protein pp65 (pUL83) dampens type I interferon production by inactivating the DNA sensor cGAS without affecting STING. *J Virol.* 2018;92(6):e01774–1717. doi: 10.1128/JVI.01774-17
37. Carty M., Guy C., Bowie A.G. Detection of viral infections by innate immunity. *Biochem Pharmacol.* 2021;183:114316. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114316
38. Tomtishen J.P. 3rd. Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150, pp28). *Virol J.* 2012;9:22. doi: 10.1186/1743-422X-9-22
39. Erttmann S.F., Swacha P., Aung K.M. et al. The gut microbiota prime systemic antiviral immunity via the cGAS-STING-IFN-I axis. *Immunity.* 2022;55(5):847–861.e10. doi: 10.1016/j.immuni.2022.04.006
40. Li S., Xie Y., Yu C. et al. The battle between host antiviral innate immunity and immune evasion by cytomegalovirus. *Cell Mol Life Sci.* 2024;81(1):341. doi: 10.1007/s00018-024-05369-y
41. Lee S., Doualeh M., Affandi J.S. et al. Functional and clinical consequences of changes to natural killer cell phenotypes driven by chronic cytomegalovirus infections. *J Med Virol.* 2019;91(6):1120–1127. doi: 10.1002/jmv.25401
42. Riddell P., Juvet S. Natural killer cells, CMV infection, and antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42(3):315–316. doi: 10.1016/j.healun.2022.12.017
43. Vietzen H., Jaksch P., Puchhammer-Stöckl E. The human cytomegalovirus-specific and UL40-mediated imprint in the natural killer cell repertoire is associated with antibody-mediated rejection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42(3):305–314. doi: 10.1016/j.healun.2022.10.014
44. Baasch S., Ruzsics Z., Henneke P. Cytomegaloviruses and macrophages-friends and foes from early on? *Front Immunol.* 2020;11:793. doi: 10.3389/fimmu.2020.00793

45. Mihalić A., Železnjak J., Lisnić B. et al. Immune surveillance of cytomegalovirus in tissues. *Cell Mol Immunol.* 2024;21(9):959–981. doi: 10.1038/s41423-024-01186-2
46. Baasch S., Giansanti P., Kolter J. et al. Cytomegalovirus subverts macrophage identity. *Cell.* 2021;184(14):3774–3793.e25. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.00.
47. Costa B., Becker J., Krammer T. et al. Human cytomegalovirus exploits STING signaling and counteracts IFN/ISG induction to facilitate infection of dendritic cells. *Nat Commun.* 2024;15(1):1745. doi: 10.1038/s41467-024-45614-3
48. Kasmapour B., Kubsch T., Rand U. et al. Myeloid dendritic cells repress human cytomegalovirus gene expression and spread by releasing interferon-unrelated soluble antiviral factors. *J Virol.* 2017;92(1):e01138–17. doi: 10.1128/JVI.01138-17
49. Rölle A., Olweus J. Dendritic cells in cytomegalovirus infection: viral evasion and host countermeasures. *APMIS.* 2009;117(5-6):413–426. doi: 10.1111/j.1600-463.2009.02449.x
50. Zangger N., Oxenius A. T cell immunity to cytomegalovirus infection. *Curr Opin Immunol.* 2022;77:102185. doi: 10.1016/j.coi.2022.102185
51. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M. et al. The Third International Consensus Guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900–931. doi: 10.1097/TP.0000000000002191
52. Jonjić S., Pavić I., Polić B. et al. Antibodies are not essential for the resolution of primary cytomegalovirus infection but limit dissemination of recurrent virus. *J Exp Med.* 1994;179(5):1713–1717. doi: 10.1084/jem.179.5.1713
53. Genini E., Percivalle E., Sarasini A. et al. Serum antibody response to the gH/gL/pUL128-131 five-protein complex of human cytomegalovirus (HCMV) in primary and reactivated HCMV infections. *J Clin Virol.* 2011;52(2):113–118. doi: 10.1016/j.jcv.2011.06.018
54. Bestard O., Kaminski H., Couzi L. et al. Cytomegalovirus cell-mediated immunity: ready for routine use? *Transpl Int.* 2023;36:11963. doi: 10.3389/ti.2023.11963
55. Sylwester A.W., Mitchell B.L., Edgar J.B. et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med.* 2005;202(5):673–685. doi: 10.1084/jem.20050882
56. van Leeuwen E., Remmerswaal E., Vossen M. et al. Emergence of a CD4+CD28- granzyme B+, cytomegalovirus-specific T cell subset after recovery of primary cytomegalovirus infection. *J Immunol.* 2004;173(3):1834–1841. doi: 10.4049/jimmunol.173.3.1834
57. Sylwester A.W., Mitchell B.L., Edgar J.B. et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med.* 2005;202(5):673–685. doi: 10.1084/jem.20050882
58. Patel M., Vlahava V.M., Forbes S.K. et al. HCMV-Encoded NK Modulators: Lessons From in vitro and in vivo Genetic Variation. *Front Immunol.* 2018;9:2214. doi: 10.3389/fimmu.2018.02214
59. Berry R., Watson G.M., Jonjić S. et al. Modulation of innate and adaptive immunity by cytomegaloviruses. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(2):113–127. doi: 10.1038/s41577-019-0225-5
60. Ebert S., Böhm V., Büttner J.K. et al. Cytomegalovirus inhibitors of programmed cell death restrict antigen cross-presentation in the priming of antiviral CD8 T cells. *PLoS Pathog.* 2024;20(8):e1012173. doi: 10.1371/journal.ppat.1012173
61. Griffiths P., Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(12):759–773. doi: 10.1038/s41579-021-00582-z
62. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0007-2015

63. Yasukawa M. Immune response to HHV-6 and HHV-7. *Nihon Rinsho*. 2006; 64(Suppl 3):415–420.
64. Stempel M., Chan B., Brinkmann M.M. Coevolution pays off: Herpesviruses have the license to escape the DNA sensing pathway. *Med Microbiol Immunol*. 2019;208(3-4):495–512. doi: 10.1007/s00430-019-00582-0
65. Liu Q., Rao Y., Tian M. et al. Modulation of innate immune signaling pathways by herpesviruses. *Viruses*. 2019;11(6):572. doi: 10.3390/v11060572
66. Mori Y., Yamanishi K. HHV-6A, 6B, and 7: pathogenesis, host response, and clinical disease. In: *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge University Press; 2007. Chapter 46. PMID: 21348085.
67. Tang H., Mori Y. Determinants of human CD134 essential for entry of Human Herpesvirus 6B. *J Virol*. 2015;89(19):10125–10129. doi: 10.1128/JVI.01606-15
68. Flamand L. Chromosomal integration by Human Herpesviruses 6A and 6B. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1045:209–226. doi: 10.1007/978-981-10-7230-7_10
69. Pantry S.N., Medveczky P.G. Latency, integration, and reactivation of Human Herpesvirus-6. *Viruses*. 2017;9(7):194. doi: 10.3390/v9070194
70. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol*. 2006;37(Suppl 1):S4–S10. doi: 10.1016/S1386-6532(06)70004-X
71. Sumala S., Ekalaksananan T., Pientong C. et al. The Association of HHV-6 and the $\Phi\text{HO-}\alpha$ (-308G/A) promotor with major depressive disorder patients and healthy controls in Thailand. *Viruses*. 2023;15(9):1898. doi: 10.3390/v15091898
72. Rex V., Zargari R., Stempel M. et al. The innate and T-cell mediated immune response during acute and chronic gammaherpesvirus infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1146381.
73. Wen K.W., Wang L., Menke J.R., Damania B. Cancers associated with human gammaherpesviruses. *FEBS J*. 2022;289(24):7631–7669. doi: 10.1111/febs.16206
74. Cohen J.I. Herpesvirus latency. *J Clin Invest*. 2020;130(7):3361–3369. doi: 10.1172/JCI136225
75. Guy C., Bowie A.G. Recent insights into innate immune nucleic acid sensing during viral infection. *Curr Opin Immunol*. 2022;78:102250. doi: 10.1016/j.coi.2022.102250
76. Chijioke O., Azzi T., Nadal D., Münz C. Innate immune responses against Epstein–Barr virus infection. *J Leukoc Biol*. 2013;94(6):1185–1190. doi: 10.1189/jlb.0313173
77. Broussard G., Ni G., Zhang Z. et al. Barrier-to-autointegration factor 1 regulates cGAS-STING signaling and gammaherpesvirus reactivation. *Nat Commun*. 2023;14:5413. doi: 10.1038/s41467-023-35898-2
78. Münz C. Role of human natural killer cells during Epstein–Barr virus infection. *Crit Rev Immunol*. 2014;34(6):501–507. doi: 10.1615/critrevimmunol.2014012312
79. van der Meulen E., Anderton M., Blumenthal M.J. et al. Cellular receptors involved in KSHV infection. *Viruses*. 2021;13(1):118. doi: 10.3390/v13010118
80. Siu K.L., Kok K.H., Ng M.H. et al. Epstein–Barr virus-encoded BGLF5 protein antagonizes toll-like receptor 3 signaling in human epithelial cells. *J Virol*. 2008;82(15):7683–7688. doi: 10.1128/JVI.00069-08
81. Paulsen K., Chan R., Gay L., Ma Z. KSHV microRNAs target STING to evade innate immunity. *Cell Rep*. 2025;44(6):110230. doi: 10.1016/j.celrep.2025.110230
82. Lange P.T., White M.C., Damania B. Activation and evasion of innate immunity by Gammaherpesviruses. *J Mol Biol*. 2022;434(6):167214. doi: 10.1016/j.jmb.2021.167214
83. Münz C. Innate and adaptive immune control of EBV infection. *Semin Cancer Biol*. 2014;26:72–79. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.01.003

84. Silva J.M., Alves C.E.C., Pontes G.S. Epstein–Barr virus: the mastermind of immune chaos. *Front Immunol.* 2024;15:1297994. doi: 10.3389/fimmu.2024.1297994
85. Niu D., Ma Y., Ren P. et al. Methylation of KSHV vCyclin by PRMT5 contributes to cell cycle progression and cell proliferation. *PLoS Pathog.* 2024;20(9):e1012535. doi: 10.1371/journal.ppat.1012535
86. Meckiff B.J., Ladell K., McLaren J.E. et al. Primary EBV infection induces an acute wave of activated antigen-specific cytotoxic CD4⁺ T cells. *J Immunol.* 2019;203(5):1276–1287. doi: 10.4049/jimmunol.1900377
87. Xu M., Li Y., Cao M. et al. Expression and clinical significance of peripheral blood IL-17A, IL-22, Tim-3, and gal-9 in children with infectious mononucleosis. *Viral Immunol.* 2023;36(7):458–465. doi: 10.1089/vim.2022.0203
88. Roshan R., Labo N., Trivett M. et al. T-cell responses to KSHV infection: a systematic approach. *Oncotarget.* 2017;8(65):109402–109416. doi: 10.18632/oncotarget.22683
89. Rensing M.E., van Gent M., Gram A.M. et al. Immune evasion by Epstein–Barr virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;391:355–381. doi: 10.1007/82_2015_435
90. Iwakiri D. Host immune responses against EBV infection for the control of its oncogenesis. *Front Microbiol.* 2015;6:1206. doi: 10.3389/fmicb.2015.01206
91. Huo S., Luo Y., Deng R. et al. EBV-EBNA1 constructs an immunosuppressive microenvironment for nasopharyngeal carcinoma by promoting the chemoattraction of Treg cells. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001588. doi: 10.1136/jitc-2020-001588
92. Lepone L.M., Rappocciolo G., Piazza P.A. et al. Regulatory T cell effect on CD8⁺ T cell responses to Human Herpesvirus 8 infection and development of Kaposi’s sarcoma. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017;33(7):668–674. doi: 10.1089/AID.2016.0155
93. Ono M., Satou Y. Spectrum of Treg and self-reactive T cells: single cell perspectives from old friend HTLV-1. *Discov Immunol.* 2024;3(1):kyae006. doi: 10.1093/discim/kyae006
94. Bashaw A.A., Zhou C., Yu M. et al. Regulatory T cells but not IL-10 impair cell-mediated immunity in Human Papillomavirus E7+ hyperplastic epithelium. *J Invest Dermatol.* 2021;141(5):1264–1273.e3. doi: 10.1016/j.jid.2020.10.011
95. Jung M.K., Shin E.C. Regulatory T cells in hepatitis B and C virus infections. *Immune Netw.* 2016;16(6):330–336. doi: 10.4110/in.2016.16.6.330

Глава 3

Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций человека

Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций основана на комплексном использовании специфических методов, позволяющих с высокой достоверностью определить присутствие патогена или антител к нему в различных тканях, биологических жидкостях и экскретах больного. В перечень таких методов входят:

- вирусологический, или культуральный (воспроизводство вируса в культуре клеток);
- иммунологический, или серологический (определение антигенов вируса и антител к ним; оценка клеточного звена иммунного ответа хозяина);
- молекулярно-биологический (идентификация генетического материала вируса, установление принадлежности патогена к определённому генотипу, определение генетических последовательностей ДНК герпесвирусов).

Сочетание указанных методов позволяет решить следующие задачи:

- изучить биологические свойства патогена;
- установить стадию и фазу заболевания;
- выявить источники инфекции;
- провести диагностику ассоциированных с герпесвирусной инфекцией патологических состояний.

3.1. ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ (КУЛЬТУРАЛЬНЫЙ) МЕТОД

Воспроизводство вирусов герпеса в культурах клеток позволяет накопить живой патоген, который может быть использован для последующего изучения его биологических свойств, оценки чувствительности к химическим соединениям, в том числе используемым в качестве средств этиотропной терапии. Этот метод считается золотым стандартом вирусологии, поскольку открывает широкие исследовательские возможности. Однако в рутинной диагностической практике культуральный метод практически не используется, т. к. ему присущи высокая

цена, трудоёмкость, длительность процесса до получения результата, необходимость наличия специальных навыков и оборудования.

Успешное применение культурального метода исследования ВГЧ основано на знаниях о тропности каждого из патогенов к определённым типам клеток. При этом не всегда способность инфицирования клеток хозяина *in vivo* может быть идентично воспроизведена *in vitro*.

Анализ воспроизводства α -герпесвирусов человека в лабораторных условиях показал, что ВПГ-1 и -2 культивируются в клетках Vero, а ВВО — в фибробластах (табл. 3.1). Для всех представителей этого подсемейства характерны короткий цикл репродукции (24–48 ч) и выраженный цитопатический эффект [1].

ЦМВ, как и ВВО, воспроизводится в культурах фибробластов, однако у него это самый длительный из всех герпесвирусов человека цикл репродукции, который в среднем длится 72–96 ч, а в отдельных случаях достигает 21 дня. Результатом воспроизводства ЦМВ в культуре клеток является гибель последних, но цитопатический эффект менее выражен, чем у α -герпесвирусов [2, 3]. Данное наблюдение характерно для всех представителей β -герпесвирусов человека. При этом ВГЧ-6А и -6В воспроизводятся в Т-лимфоцитах, моноцитарно-макрофагальных мегакариоцитах, глиальных клетках, клетках тимуса, а ВГЧ-7 — в культурах лимфоцитов. Цикл репродукции в обоих случаях длится 4–5 дней [1, 4].

Отличительными особенностями γ -герпесвирусов человека являются их высокая избирательность к культурам клеток *in vitro*, а также отсутствие цитопатического эффекта. Так, ВЭБ в лабораторных условиях воспроизводится исключительно в культуре В-клеток, а вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (ВГЧ-8), крайне плохо поддаётся культивированию, описаны единичные случаи его репродукции в культурах Т- и В-клеток с продолжительностью цикла 72 ч. При этом оба вируса не обладают в отношении этих клеток цитопатическим действием, напро-

Таблица 3.1. Культуральные свойства ВГЧ

Подсемейство	ВГЧ	Культуры клеток	Длительность цикла репродукции	Цитопатический эффект
<i>Alphaherpesvirinae</i>	ВПГ-1	Клетки Vero	24–48 ч	Выраженный
	ВПГ-2			
	ВВО	Фибробласты		
<i>Betaherpesvirinae</i>	ЦМВ	Фибробласты	Более 21 сут	Присутствует
	ВГЧ-6А	Т-лимфоциты, моноцитарно-макрофагальные мегакариоциты, глиальные клетки, клетки тимуса	4–5 сут	
	ВГЧ-6В			
	<i>Gammaherpesvirinae</i>	ВЭБ		
ВГЧ-8		Т- и В-клетки	72 ч	

тив — активируют клеточную пролиферацию, что затрудняет использование одного только культурального метода и требует подтверждения присутствия антигена или генетического материала. Кроме того, клеточная культура изначально с высокой вероятностью может быть инфицирована вирусами. В связи с этим однозначно утверждать, что выявленные особенности относятся к исследуемому, а не ранее присутствующему в клетках возбудителю, невозможно [5].

3.2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ (СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ) МЕТОД

Специфический иммунологический метод диагностики герпесвирусных инфекций включает:

- идентификацию антигенов вируса;
- обнаружение антител (специфических IgM и IgG) к основным белкам ВГЧ;
- оценку avidности специфических IgG.

3.2.1. Выявление антигенов герпесвирусов

Идентификация антигенов герпесвирусов человека осуществляется путём постановки непрямой реакции иммунофлюоресценции. Поскольку оценка флюоресценции происходит визуально, этот метод является достаточно трудоёмким и не может быть использован в скрининговых исследованиях. В то же время наличие антигена в крови или слюне свидетельствует о присутствии возбудителя, и, в особых случаях, при отсутствии возможности проведения молекулярно-биологических исследований, непрямая реакция иммунофлюоресценции может быть применима для диагностики первичной герпесвирусной инфекции или её реактивации.

В последние годы развитие методов быстрого определения возбудителя «у кровати больного» вновь обратило внимание исследователей на возможности идентификации антигенов ВГЧ. Так, китайскими учёными был разработан метод экспресс-диагностики ВВО с помощью иммунохроматографической полоски, основанный на выявлении белка gE [6]. Подобные тест-полоски были разработаны для выявления антигена ЦМВ [7]. Однако этот метод имеет ограниченное внедрение и не нашёл широкого применения в медицинской и научной практике.

3.2.2. Выявление специфических иммуноглобулинов к белкам вирусов герпеса человека

Более доступным для массовых исследований и простым в постановке является метод иммуноферментного анализа (ИФА), который используется для обнаружения антител к различным белкам вирусов герпеса. Однако данный метод имеет свои ограничения, т. к. не может быть использован для выявления первичной и реактивированной инфекции на ранних стадиях её проявления ввиду наличия так называемого «серологического окна» — времени, необходимого для выработки специфических иммуноглобулинов. При этом ИФА успешно используется для ретроспективной оценки наличия или отсутствия герпесвирусной инфекции, а также определения фазы и стадии её течения (первичная, латентная, реактивированная).

При определении стадии течения герпесвирусной инфекции необходимо руководствоваться данными о сочетании специфических иммуноглобулинов в разные периоды болезни (табл. 3.2). Так, в большинстве случаев IgM начинают определяться в крови с 4–6-го дня от момента проникновения вируса в организм и достигают максимальной концентрации к концу 2-й недели. Затем происходит постепенное снижение их количества в крови, и спустя 30–45 дней IgM уже могут не идентифицироваться доступными методами лабораторной диагностики. При этом, начиная со 2-й недели от момента инфицирования, запускается выработка специфических IgG, которые в течение 1-го месяца обладают низкой прочностью связи с антигеном (низкоавидные). Постепенно происходит их «обучение», и уровень авидности IgG повышается. Необходимо отметить, что у лиц, перенёсших первичную герпесвирусную инфекцию, высокоавидные IgG обнаруживаются в крови, как правило, в течение всей жизни [8].

Несмотря на общее сходство в критериях оценки результатов серологических исследований, для отдельных герпесвирусных инфекций имеют место особенности, на которые следует обратить внимание. Например, подразделение ВПГ на два типа основано на различиях в строении гликопротеида G (gG-1 и gG-2). Существующие наборы реагентов позволяют определить IgG к gG-1 и gG-2, тем самым разграничить инфекцию, вызванную ВПГ-1 и -2. Однако это применимо только в том случае, если у пациента латентная инфекция, а также первичная или реактивированная инфекция, обусловленная только одним типом вируса из указанных. При наличии в сыворотке крови IgG одновременно к gG-1 и gG-2 и положительном результате исследования на IgM определить, каким из вирусов вызвана реактивация, не представляется возможным, т. к. идентификация IgM к ВПГ основана на других группах гликопротеинов (gA-gI) и не предполагает дифференцировки на 1-й и 2-й типы [9, 10].

Проблемы специфической иммунологической диагностики инфекции, вызванной ВВО, сопряжены в первую очередь с необходимостью разграничения иммуноглобулинов, выработанных в результате инфицирования или вакцинации: в современных наборах реагентов, как правило, используется гликопротеид E (gE), который также является основным компонентом вакцины для профилактики этой инфекции [11].

Таблица 3.2. Интерпретация результатов обнаружения специфических иммуноглобулинов к белкам ВПГ-1 и -2, ВВО, ЦМВ, ВГЧ-6 и -8

Стадия инфекции	IgM*	IgG		
	наличие (+) или отсутствие (–)	наличие (+) или отсутствие (–)	низкоавидные (при наличии IgG)	высокоавидные
Первичная	+	+/-	+	–
Латентная	–	+	–	+
Реактивированная	+	+	–	+

Примечание. *Для ВГЧ-8 наборы реагентов для идентификации IgM в России не зарегистрированы.

Специфическая иммунологическая диагностика инфекции, вызванной ВЭБ, отличается от таковой для других вирусов герпеса наличием широкого спектра маркеров и включает определение антител к капсидному (IgM VCA и IgG VCA), нуклеарному и раннему (IgG EBNA и IgG EA) антигенам вируса, а также индекса авидности IgG VCA (табл. 3.3) [12].

Наиболее ранним маркером первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции является присутствие в крови IgM VCA, максимум продукции которых приходится на 2-ю неделю болезни, затем концентрация постепенно снижается, и к 4–6-й неделе данные антитела перестают идентифицироваться. С 1–2-й недели и до 3–6 мес болезни с максимумом на 3–4-й неделе в крови выявляются IgG EA. Третьими по очередности обнаружения являются IgG VCA, которые пожизненно сохраняются в организме человека, при этом концентрация данных антител может изменяться в динамике, что связано с периодическим развитием реактивации ВЭБ-инфекции. Ещё одним специфическим маркером являются IgG EBNA, которые продуцируются на этапе полного разрешения клинических проявлений первичной ВЭБ-инфекции и также способны сохраняться в крови на протяжении всей жизни. Важную роль играют IgG EBNA в дифференциальной диагностике первичной инфекции и реактивации, т. к. при первичной инфекции данный маркер всегда отсутствует [13, 14].

О недавно перенесённой первичной ВЭБ-инфекции может свидетельствовать показатель авидности IgG VCA — параметр, характеризующий прочность связи антиген–антитело (в %). При первичной инфекции IgG VCA имеют низкую авидность (менее 60%). В ходе развития иммунного ответа они эволюционируют, сродство с капсидным антигеном вируса увеличивается. Поэтому к исходу клинических проявлений первичной инфекции и далее на протяжении всей жизни (хроническая латентная ВЭБ-инфекция и реактивация) показатель авидности превышает 70%. Необходимо подчеркнуть, что реактивация ВЭБ-инфекции сопровождается ростом продукции IgG VCA, но не изменением показателя авидности. Использование этого показателя может быть полезным на этапе, когда IgM VCA и IgG EA уже не определяются [15, 16].

Для специфической иммунологической диагностики ЦМВ-инфекции используется определение IgM и IgG к разным белкам вируса. При первичной инфекции IgM обнаруживаются в сыворотке крови в течение первых 2 мес, затем их количество постепенно снижается, и через 6–12 мес после заражения маркеры в крови уже не определяются. Выработка специфических IgG начинается на 2–4 нед позднее, чем IgM, обнаружение последних на фоне отсутствия IgG явля-

Таблица 3.3. Интерпретация результатов выявления иммуноглобулинов к белкам ВЭБ

Стадия инфекции	IgM VCA	IgG VCA	Авидность IgG VCA, %	IgG EA	IgG EBNA
Первичная	+/-	+/-	< 60 (при наличии IgG VCA)	+	–
Латентная	–	+	> 70	–	+/-
Реактивированная	+/-	+	> 70	+	+

ется диагностическим признаком первичной ЦМВ-инфекции. В течение первых 2 мес после заражения IgG характеризуются низкой avidностью, которая к 4-му месяцу достигает среднего или высокого уровня. В отличие от IgM, высокоавидные IgG присутствуют в организме хозяина на протяжении всей жизни, что указывает на наличие у него хронической ЦМВ-инфекции. Реактивация ЦМВ-инфекции может сопровождаться одновременным присутствием в крови как IgM, так и высокоавидных IgG [17].

Несмотря на то что ВГЧ-6А и -6В признаны обособленными патогенами, их разграничение методами специфической иммунологической диагностики на настоящий момент недоступно. Существующие наборы реагентов позволяют идентифицировать IgM и IgG в целом к ВГЧ-6 без подразделения на А и В. Кроме того, при определении IgM к ВГЧ-6, как правило, применяется не ИФА, а метод иммунофлюоресценции, используемый для качественного (но не количественного) анализа. При этом оценка результатов проводится визуально по наличию «свечения», что делает исследование достаточно трудоёмким и менее точным по сравнению с автоматизированной диагностикой. Дополнительным фактором, снижающим специфичность такой диагностики, является наличие перекрёстного реагирования IgM с таковыми к ВГЧ-7, сходство генома с которым достигает 42,5% [18, 19]. Как правило, обнаружение IgM к ВГЧ-6 при отсутствии IgG будет указывать на наличие у пациента первичного инфицирования, а в сочетании с последним — на реактивированную инфекцию. Однако реактивация наследуемой хромосомно-интегрированной ВГЧ-6-инфекции может не сопровождаться выработкой IgM, что существенно ограничивает диагностические возможности этого метода в отношении указанной патологии [68]. Определение IgG на практике нашло применение в эпидемиологии для оценки серопревалентности к ВГЧ-6 [8].

Возможности идентификации IgM и IgG к ВГЧ-7 в сыворотке крови в настоящий момент существенно ограничены. В ряде стран разработаны и внедрены в практику наборы реагентов для детекции указанных иммуноглобулинов методом иммунофлюоресценции, который имеет ряд вышеописанных ограничений [21]. Единичные публикации указывают на проведение исследований по разработке подходов к ИФА для серологической диагностики инфекции, вызванной ВГЧ-7. Так, в России в 2019 г. было заявлено об успешной разработке тест-системы, предназначенной для выявления IgG к ВГЧ-7 методом твердофазного ИФА [22]. В зарубежной литературе в 2020 г. опубликованы результаты исследования бразильских учёных, указывающие на разработку аналогичного набора реагентов для идентификации IgG к ВГЧ-7 [23]. Данные о регистрации диагностикумов для иммуноферментного определения IgM к ВГЧ-7 в доступной отечественной и иностранной литературе отсутствуют.

Современная серологическая диагностика инфекции, вызванной ВГЧ-8, основана на выявлении специфических IgM и IgG методом твердофазного ИФА. Первичное инфицирование ВГЧ-8 сопровождается выработкой IgM, концентрация которых постепенно нарастает и достигает максимума в интервале от 1 до 4 нед, после чего происходит её постепенное снижение. Примерно через 1 мес от заражения в организме хозяина начинается выработка IgG, которые, как правило,

присутствуют в крови пожизненно и являются маркером хронической инфекции. Как и для других герпесвирусных инфекций, для инфекции, вызванной ВГЧ-8, характерна периодическая реактивация, при которой IgM могут обнаруживаться на фоне присутствия IgG [24–26].

Таким образом, выявление специфических иммуноглобулинов является важным компонентом диагностики герпесвирусных инфекций человека. Эти методы исследований нашли широкое практическое применение в большинстве стран. В России зарегистрированы и используются отечественные и зарубежные наборы реагентов для идентификации в сыворотке крови IgM и IgG, а также определения авидности IgG к ВПГ-1 и -2, ВВО, ВЭБ, ВГЧ-6 и -8, ЦМВ [26, 27].

3.3. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

Клеточный иммунный ответ, наряду с продукцией нейтрализующих антигенов, имеет важное значение для защиты от герпесвирусной инфекции, однако его определение является дорогостоящим, трудоёмким процессом и требует высокой квалификации специалистов. Тем не менее оценка клеточного звена иммунитета необходима для понимания патогенеза герпесвирусных инфекций, прогнозирования их течения и выбора терапевтических стратегий. В первую очередь оценивают активность антиген-специфических CD8⁺-цитотоксических Т-лимфоцитов, CD4⁺-Т-хелперов и NK-клеток, которые составляют основу противовирусной защиты. Появление современных методов детекции, обеспечивающих комплексную характеристику этих клеток, позволяет наиболее точно расшифровать механизмы адаптивного (специфического) клеточного иммунного ответа. Для этого применяются подходы, позволяющие одновременно оценить количество, функциональную активность и специфичность клеточных популяций.

Для выявления Т-клеточного ответа, индуцированного герпесвирусами, необходимы высокочувствительные, специфичные и количественные методы. Ранее применявшиеся подходы для выявления Т-клеточного ответа, индуцированного вирусами герпеса, включали пролиферативные тесты лимфоцитов (лимфо-пролиферативные реакции, оценивающие способность Т-лимфоцитов делиться в ответ на стимуляцию вирусным антигеном) [28] и классические тесты цитотоксичности с высвобождением ⁵¹Cr (используемые для измерения способности антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов разрушать клетки-мишени, меченные радиоактивным хромом) [29]. Однако оба подхода имеют существенные ограничения, поскольку требуют длительного культивирования клеток (6–10 дней), что снижает их применимость для количественной оценки вирус-индуцированных Т-клеточных реакций. Особенно это касается серопозитивных лиц с исходно наличествующим специфическим Т-клеточным ответом на герпесвирусы, например на ВПГ-2 [30].

Современные технологии позволяют преодолеть эти сложности и дают возможность одновременно оценивать функциональную активность и фенотип антиген-специфических Т-клеток без необходимости длительного культивирования. Это делает современные технологии особенно ценными для изучения

клеточного иммунитета при герпесвирусных инфекциях, а также для оценки эффективности вакцинации и терапии. Так, например, для оценки CD8⁺-Т-клеточного ответа широкое распространение получил метод ELISPOT (Enzyme-Linked ImmunoSpot — твёрдофазная модификация метода ИФА), используемый для подсчёта антиген-специфических цитокин-продуцирующих или антителосекретирующих клеток. Преимущество метода заключается в том, что он позволяет визуализировать продукты секреции отдельных активированных клеток и представлять как качественную (тип продуцируемого цитокина или антитела), так и количественную (число активированных клеток) информацию [30–32].

Применение ELISPOT в настоящее время считается одним из наиболее эффективных для выявления и количественного анализа низкочастотных популяций цитокин- или антителопродуцирующих клеток в различных тканях человека, включая периферическую кровь, лимфатические узлы и селезёнку. Принцип метода основан на использовании пар специфических антител для обнаружения и захвата цитокинов, высвобождаемых исследуемыми клетками (например, Т-лимфоцитами), в оптимизированных условиях. В месте секреции формируются видимые пятна (споты), которые можно подсчитать вручную с помощью стереомикроскопа или автоматически с использованием ELISPOT-ридеров, оснащённых программным обеспечением для визуализации. Количество спотов прямо отражает интенсивность антиген-специфического Т-клеточного ответа.

Таким образом, определение числа вирус-специфических Т-клеток с помощью ELISPOT позволяет оценить уровень иммунной защиты на индивидуальном уровне, в том числе у серонегативных лиц. В частности, этот метод успешно применялся для обнаружения и количественной оценки Т-клеточного ответа с использованием моноклеарных клеток периферической крови, направленных против пептидов ВПГ-2, у естественно инфицированных серопозитивных субъектов. Показано, что интенсивность ответа у них достоверно выше, чем у серопозитивных по ВПГ-1, а также у серонегативных по обоим типам вируса [30]. Высокая чувствительность, воспроизводимость и относительная простота метода указывают на целесообразность его широкого применения как в фундаментальных исследованиях, так и в клинической практике [33].

Мультиплексной модификацией метода ELISPOT является FLUOROSPOT. Его принципиальное отличие заключается в том, что для выявления секретируемых клетками аналитов используется флуоресценция, а не ферментативная реакция, что позволяет одновременно детектировать несколько цитокинов или антител в одной и той же лунке планшета. Отдельное направление представляют коммерческие тест-системы QuantiFERON, среди которых QuantiFERON-CMV (QF-CMV) и QuantiFERON-Monitor (QFM). Тест QF-CMV предназначен для выявления ЦМВ-специфического Т-клеточного ответа за счёт измерения продукции ИФН- γ , высвобождаемого CD8⁺-Т-лимфоцитами после стимуляции цельной крови пептидными антигенами ЦМВ [34, 35]. Этот метод позволяет прогнозировать течение и контролировать ЦМВ-инфекцию, что имеет ключевое значение у пациентов после трансплантации костного мозга, особенно у детей, где своевременное выявление дефицита Т-клеточного ответа является критически важным [36]. Таким образом, тест QF-CMV представляет собой удобный и информатив-

ный метод анализа крови, измеряющий силу адаптивного иммунного ответа на ЦМВ. Его применение открывает возможности для мониторинга уровня специфического иммунитета против ЦМВ, прогнозирования риска развития инфекции и оптимизации стратегии противовирусной профилактики.

Тест-система QFM, в свою очередь, даёт возможность количественно оценить продукцию ИФН- γ *in vitro* с помощью ИФА в ответ на стимуляцию Т-клеток митогеном. В отличие от традиционных качественных методов, он обеспечивает количественные данные, позволяя судить об иммунологической компетентности пациента и использовать эту информацию при оценке общего состояния иммунной системы [37].

Для персонификации и учёта индивидуальных особенностей каждого пациента, клинических проявлений заболевания, сопутствующей патологии, а также для определения клинических фенотипов и прогнозирования возможных сценариев развития болезни применяется иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Этот подход позволяет детально анализировать состав и функциональное состояние различных субпопуляций иммунных клеток, включая CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоциты, регуляторные Т-клетки (Treg), NK-клетки, а также экспрессию их активационных маркеров (CD69, HLA-DR, NKG2D). При герпесвирусных инфекциях иммунофенотипирование выявляет экспансию ВЭБ-специфических CD8⁺-Т-лимфоцитов при ИМ; феномен «инфляции памяти» при ЦМВ-инфекции, а также выраженный дефицит CD4⁺-Т-лимфоцитов при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГЧ-8, ведущий к быстрому прогрессированию заболевания [38, 39].

Высокоспецифичным методом детекции антиген-специфических Т-лимфоцитов является использование МНС-тетрамеров. Такой подход основан на применении молекул МНС-I или -II в сочетании с вирусными пептидами, мечеными флуоресцентными красителями [40]. Тетрамер МНС — это комплекс из 4 молекул МНС, которые ассоциированы с определённым пептидом и объединены в мультимерную структуру. Поскольку аффинность взаимодействия мономерного МНС-пептидного комплекса с Т-клеточным рецептором относительно низка, мультимеризация до тетрамера значительно усиливает связывание с Т-клеточным рецептором, что позволяет надёжно идентифицировать и количественно оценивать антиген-специфические Т-клетки. Использование МНС-тетрамеров не только даёт возможность подсчёта числа таких клеток, но и позволяет исследовать их фенотипические характеристики и функциональное состояние. Для ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 уже разработаны панели МНС-тетрамеров, которые применяются как в фундаментальных исследованиях, так и в клинической практике, в частности, для мониторинга состояния пациентов после трансплантации [41, 42]. Несмотря на высокую информативность метода и его широкое использование в научных исследованиях для анализа фенотипа и функций CD8⁺-Т-лимфоцитов [43], внедрение технологии в рутинную медицинскую практику ограничено из-за сложности получения тетрамеров и высокой стоимости коммерчески доступных реагентов.

Развитием классической проточной цитометрии стали мультипараметрические технологии, в частности масс-цитометрия (Cytometry by Time of Flight, CyTOF),

которые обеспечивают принципиально новые возможности для изучения клеточного иммунного ответа. Этот метод сочетает принципы традиционной проточной цитометрии с возможностями масс-спектрометрии для анализа отдельных клеток. В CyTOF применяются антитела, конъюгированные с изотопами редкоземельных металлов, что позволяет избежать спектрального перекрытия, характерного для флуорохромов, и одновременно исследовать значительно большее число маркеров [44].

Метод CyTOF даёт возможность одновременно анализировать десятки параметров, формируя комплексное представление о фенотипе и функциональном состоянии иммунных клеток. Этот подход позволяет, в частности, выявлять признаки функционального истощения Т-лимфоцитов при хронической персистенции герпесвирусов, а также определять редкие клоны Т-клеток, сохраняющих противовирусную активность [45]. Технология CyTOF обеспечивает глубину анализа иммунного ответа и открывает перспективы для персонализированного мониторинга состояния пациентов с герпесвирусными инфекциями.

Таким образом, эволюция методов оценки Т-клеточного ответа значительно расширила возможности анализа клеточного звена иммунитета и позволила не только количественно оценивать антиген-специфические Т-клетки, но и характеризовать их функциональное состояние, фенотип и динамику при герпесвирусных инфекциях. Использование современных технологий формирует основу для диагностики латентной или активной фазы инфекции, прогноза риска реактивации ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6, оценки эффективности противовирусной иммунотерапии (например, при ВЭБ-ассоциированных лимфомах) и др. Интеграция методов оценки гуморального и клеточного звеньев иммунитета и внедрение их в клиническую практику может обеспечить постановку более точного диагноза и оценки прогноза развития герпесвирусной инфекции, особенно у иммунокомпрометированных пациентов.

3.4. МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Использование молекулярно-биологических методов исследования (методы амплификации нуклеиновых кислот) в диагностике герпесвирусных инфекций позволяет качественно и количественно идентифицировать возбудителей, а также изучить их биологические особенности.

3.4.1. Выявление и количественное определение ДНК вирусов герпеса человека в биологических жидкостях, органах и тканях

На современном этапе широкое распространение получил метод ПЦР, обладающий высокой чувствительностью (позволяет выявить ДНК вирусов герпеса в низкой концентрации), специфичностью (нацелена на выявление строго специфичного для каждого вируса участка ДНК) и универсальностью (подходит для выявления ДНК вирусов в любом биологическом материале — крови, моче, слюне, биоптатах тканей и органов). Этот метод исследования позволяет проводить не только идентификацию генетического материала, но и его количественную оценку, что имеет приоритетное значение в эпидемиологической и клинической практике. Важно отметить, что используемые в лабораторной практике чув-

ствительные и специфичные наборы реагентов допускают отдельную количественную идентификацию ДНК ВГЧ-6А и -6В, которые до недавнего времени рассматривались как один патоген [46]. В связи с отсутствием эффективной возможности определения IgM к белкам ВГЧ-7 обнаружение ДНК методом ПЦР является приоритетным в диагностике вызываемой им инфекции [47].

ПЦР позволяет обнаружить ДНК вирусов герпеса в крови на ранней стадии первичного инфицирования, когда специфические иммуноглобулины ещё не идентифицируются, а также при реактивации инфекционного процесса [48]. Однако присутствие в биологической жидкости генетического материала патогенов носит непродолжительный характер — от нескольких часов до нескольких суток. Например, ВВО можно обнаружить в крови примерно за 5 дней до появления симптомов ВО и в течение 4 дней после их появления [53]. Это существенно снижает информативность исследования и требует использования метода ПЦР одновременно с ИФА. По этой причине, при наличии клиники ИМ у лиц с выявленными IgM VCA ВЭБ, ДНК патогена в крови идентифицировалась только в 25–80% случаев [50].

Для анализа клинического статуса пациента, исходя из фазы и тяжести течения инфекционного процесса, в ряде случаев применяется количественное определение ДНК вирусов герпеса в крови, для чего предложены специальные оценочные шкалы. Так, при обнаружении до 10^4 копий ДНК ВЭБ/мл вирусная нагрузка расценивается как низкая, от 10^4 до 10^5 — средняя, более 10^5 — высокая [51, 52]. Результаты исследования, проведённого А.В. Пермяковой, показали, что различия в вирусной нагрузке ДНК ЦМВ в крови у лиц с первичной и реактивированной инфекцией отсутствуют, значение медианы показателя нагрузки в обеих группах были равны и составили 4,5 lg копий ДНК/мл [52].

Существенно более длительное время при первичной и реактивированной герпесвирусной инфекции ДНК патогенов обнаруживается в слюне. Например, ВВО присутствует в слюне больного первичной инфекцией как непосредственно перед появлением сыпи, так и в течение 1–2 нед спустя, что даёт больший шанс лабораторного подтверждения диагноза по сравнению с исследованием крови [53]. Кроме того, с эпидемиологических позиций слюна имеет важное значение в распространении патогенов в организме хозяина, в связи с чем идентификация генетического материала ВГЧ в этой биологической жидкости играет важную роль в принятии решений по проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий. Однако в рутинной клинической практике идентификация ДНК вирусов герпеса в слюне используется редко [54, 55]. При этом в зарубежных исследованиях показано, что у 70% условно здорового населения по крайней мере 1 раз в месяц в слюне обнаруживается ДНК ВПГ-1 — в среднем от 1 до 3 дней, но у 10% пациентов — более 3 сут, а количество генетического материала оценивается как достаточное для реализации передачи вируса [56]. В исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2-го типа частота выявления в слюне ДНК ВЭБ составила 25,4%, ВПГ-1 — 10,4%, ЦМВ — 5,2% [57]. Это создаёт предпосылки для формирования эпидемических очагов герпесвирусных инфекций как в организованных коллективах, так и по месту жительства таких пациентов.

В период активной репродукции вирусов герпеса их ДНК может обнаруживаться в моче [58]. Исследования показали, что определение генетического материала герпесвирусов в моче целесообразно применять для оценки дисфункции трансплантата аллогенной почки, а также у лиц, страдающих тубулоинтерстициальным или гломерулонефритом [59, 60].

Помимо биологических жидкостей, методом ПЦР идентификация ДНК вирусов герпеса может быть проведена в биоптатах тканей печени [61], почек [62], желудочно-кишечного тракта [63] и др. Это позволяет установить этиологию патологического процесса. Так, в исследовании, проведённом в Греции, установлено, что у детей в возрасте 6–14 лет с диагнозом «аппендицит» и проведённой аппендэктомией ДНК вирусов герпеса идентифицирована в тканях аппендикса, сальника и мононуклеарных клетках периферической крови. При этом чаще всего выявлялся ЦМВ (21%), за ним следовал ВГЧ-6 (7,9%). ВЭБ и ВПГ-1 были выявлены, но не во всех 3 типах образцов тканей. Ни один из исследованных образцов не был положительным на ВПГ-2, ВВО или ВГЧ-7. Из всех образцов наиболее часто инфицированной тканью был сальник (63,0%), в то время как аппендикс и образцы периферической крови были инфицированы в 60,5 и 50% случаев соответственно [64].

Результаты подобных исследований нашли применение при отборе доноров органов и тканей, а также для оценки вероятных причин дисфункции трансплантата. В литературе описан случай заражения ЦМВ-инфекцией 3 серонегативных к этому патогену реципиентов при пересадке органов (кишечника/поджелудочной железы, почки, лёгкого) от одного умершего донора. Во всех случаях методом ПЦР в крови реципиентов в разгар клинических проявлений идентифицирована ДНК ЦМВ, а проведённый анализ выявил минимальные различия между пациентами и филогенетическое родство геномов вирусных образцов [65]. По данным ВОЗ, биопсия тканей остаётся золотым стандартом диагностики посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний и различных синдромов, вызванных ВЭБ, после трансплантации органов [66].

Важное значение приобретает ПЦР для определения наличия наследуемой хромосомно-интегрированной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/6В. В ходе жизненного цикла вирус интегрируется в теломерные участки хромосом клеток хозяина, в том числе половых клеток. Таким образом, каждое последующее поколение людей наследует копию интегрированного генома ВГЧ-6А/6В. Наследуемая хромосомно-интегрированная ВГЧ-6А/6В-инфекция сопровождается присутствием вируса в различных тканях и органах, как и приобретённая, может переходить от латентного состояния к реактивации. В ходе оценки возможности наследования хромосомно-интегрированных ВГЧ-6А/6В было выявлено его наличие у 3 поколений членов одной семьи. Исследование основывалось на количественном определении вирусной ДНК в образцах цельной венозной крови, волосных фолликулов и ногтевых пластин методом ПЦР в реальном времени [67]. Обследование 1909 пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» (январь 2021 г. – январь 2023 г.) показало, что ДНК ВГЧ-6 в крови имело место у значительной части пациентов, но только у 6 (0,3%) из них была выявлена наследуемая хромосомно-интегрированная ВГЧ-6-инфекция. В течение всего периода наблюдения у пациентов отме-

чалась высокая вирусная нагрузка в крови и других биологических жидкостях, которая коррелировала с концентрацией ДНК, экстрагированной из ногтевых пластин и волосяных фолликулов [68].

Таким образом, выявление ДНК вирусов герпеса в биологических жидкостях, органах и тканях, наряду с иммунологическими исследованиями, является важным компонентом диагностики герпесвирусных инфекций, позволяет с высокой точностью выявить источники инфекции и провести в отношении них профилактические мероприятия. В России доступны практически все описанные в этом разделе методы исследования. Зарегистрированы и внедрены в практику наборы реагентов для выявления ДНК ВПГ-1 и -2, ВВО, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/6В, -7 и -8.

3.4.2. Определение генотипов вирусов герпеса и анализ последовательностей нуклеотидов в их генах

В ряде случаев, когда недостаточно качественно или количественно идентифицировать патоген, проводится определение генотипа, а также анализ последовательностей нуклеотидов в его генах.

На настоящий момент установлено существенное генетическое разнообразие ВГЧ. Так, α -герпесвирусы даже в культуре клеток воспроизводятся одновременно как несколько популяций с выраженными геномными различиями [69]. Анализ эволюционной истории α -герпесвирусов позволил доказать наличие рекомбинаций как внутри одного вида, так и между видами. Например, доказательства межвидовой рекомбинации были установлены для ВПГ-1 и ВПГ-2: геном ВПГ-2 содержит несколько областей, обладающих высоким сходством с геномами ВПГ-1, в то время как остальная часть генома ВПГ-2 тесно связана с вирусом герпеса шимпанзе [70]. При этом описанные рекомбинации считаются основной причиной того, что на современном этапе отсутствует сложившийся алгоритм генотипирования ВПГ. Так, вариабельность ВПГ-1 оценивают по полиморфизму последовательностей US2, гликопротеина G (gG, US4) и gI (US7), что не позволяет соотнести отдельные геноварианты с данными филогенетического анализа полного генома, в рамках которого выделены 3 основных группы. Первая группа представлена изолятами из Европы и Северной Америки, вторая — из Европы и Азии, третья — исключительно из Африки [71]. Ещё один представитель α -герпесвирусов — возбудитель ВО, согласно международной номенклатуре, подразделяется на 5 основных генотипов (клады 1–5) и 2 предполагаемых генотипа, которые ещё предстоит подтвердить (клады 6 и 7) [72]. В настоящее время для дифференцировки различных кластеров ВВО широко используется метод генотипирования на основе однонуклеотидных полиморфизмов в ORF22 [73].

Генетический полиморфизм характерен и для β -герпесвирусов, в первую очередь для ЦМВ. Так, генотипы ЦМВ различают по последовательностям генов, кодирующих поверхностные гликопротеины. По гену *UL55*, кодирующему гликопротеин gB, выделяют 7 основных генотипов ЦМВ: gB1, gB2, gB3, gB4, gB5, gB6, gB7. Еще 7 генотипов идентифицируют по гену *UL73*, кодирующему гликопротеин gN: gN1, gN2, gN3a, gN3b, gN4a, gN4b, gN4c [74]. По консервативным доменам ЦМВ генетически совпадает с ВГЧ-6А/6В и ВГЧ-7, хотя в его геноме

присутствует много генов, не имеющих аналогов у двух других представителей β -герпесвирусов. Между ВГЧ-6А/В и ВГЧ-7 идентичность аминокислотных последовательностей колеблется от 22 до 75%, а общая идентичность нуклеотидных последовательностей ВГЧ-6А и ВГЧ-6В составляет 90%. Необходимо отметить, что внутривидовая вариабельность генетических последовательностей ВГЧ-6А, ВГЧ-6В и ВГЧ-7 очень мала и, по данным разных авторов, составляет 0,1–0,5%. Поскольку интерпретация этих различий затруднена, в настоящий момент в научной литературе речь о выделении отдельных генотипов этих вирусов не идёт [75].

Из двух представителей γ -герпесвирусов наиболее изучена генетическая вариабельность ВЭБ. Было установлено наличие двух основных типов ВЭБ: 1 (А) и 2 (В), существенно различающихся по гену *EBNA2* (идентичность составляет 51%) и сопряжённому с ним *EBNA3* (идентичность 71%). Тип 1 (А) является преобладающим и распространён в Европе, Азии, Северной и Южной Америке. Тип 2 (В) чаще встречается на Аляске, в Папуа-Новой Гвинее и Центральной Африке (преимущественно в Кении). Также имеет место инфицирование одновременно двумя типами [76]. Для определения генотипа ВЭБ как за рубежом, так и в России применяется метод гнёздной ПЦР.

Помимо основных двух генотипов ВЭБ, выделяют геноварианты белка LMP1. Особое внимание к изучению этого белка вызвано тем, что он играет важную роль в ассоциированном с ВЭБ канцерогенезе [77]. На настоящий момент описаны следующие варианты этого гена: дикий *B95-8*, Аляска (*Ala*), Китай (*Ch1*) и (*Ch2*), Средиземноморье (*Med+* и *Med-*), Северная Каролина (*NC*) [78], Юго-Восточная Азия 1 и 2 (*SEA1* и *SEA2*) [79], Аргентина (*Arg*) [80] и вариант *LMP1*, выделенный от этнических татар Поволжья (*Tat^K*) [81].

В других работах описывается разнообразие генов *EBNA-1* и *BZLF1*. Долгое время интерес к *EBNA1* был обусловлен тем, что он обеспечивает жизнедеятельность вируса в латентной фазе и кодирует единственный белок ВЭБ, воспроизводимый в ассоциированных с вирусом опухолях [82]. Однако результаты исследования, опубликованные в 2018 г., показали, что, помимо *EBNA1*, участие в канцерогенезе принимают и литические гены [83]. Это ослабило интерес исследователей к гену. Тем не менее учёными были описаны несколько филогенетических вариантов *EBNA1*, которые на настоящий момент никак не соотнесены с наличием паталогических состояний и географическим распространением ВЭБ [84].

Незначительное число исследований посвящено изучению вариабельности гена *BZLF1*, играющего ключевую роль в модуляции перехода от состояния латентности к литической репродукции вируса. Выделено несколько геновариантов в зависимости от профиля области *Zp*, наибольшее распространение из которых получили V1 и V3. Распределение *BZLF1* на V1 и V3 отражает его близость к локусу *EBNA3*, который, наряду с *EBNA2*, определяет наличие двух основных типов ВЭБ (1 (А) и 2 (В)) [76].

Взаимосвязь с основными типами ВЭБ описана и для N-концевого фрагмента гена *BLLF1*, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350 [76], при этом исследование вариаций этого белка относительно ВЭБ-ассоциированных опухолей не выявило особенностей по сравнению со здоровыми донорами крови [85].

В то же время изучение изменчивости поверхностного гликопротеина gp350 представляется крайне актуальным, т. к. он используется в качестве целевого антигена при разработке кандидатных вакцин против ВЭБ [86].

А.С. Blazquez и соавт. установлено, что гены ВЭБ, находящиеся под постоянным иммунным контролем, характеризуются более высокой скоростью эволюции по сравнению с другими [80]. Так, с момента развития первичной острой инфекции до её разрешения у одного индивидуума последовательность gp350 претерпевала значительные изменения, однако сайт связывания с В-клетками оставался стабильным. При этом количественные характеристики выявленных мутаций положительно коррелировали с высокой вирусной нагрузкой [87]. Это даёт основание предполагать наличие существенного разнообразия gp350 у населения разных стран и регионов и требует проведения углублённого исследования этой проблемы.

Благодаря разработке и внедрению методов высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS), количество расшифрованных полногеномных последовательностей ВЭБ возросло. На настоящий момент в базе данных GenBank содержатся сведения о более чем 1000 полных геномах ВЭБ, выделенного от людей из разных регионов мира. Накопленные данные позволили провести привязку исследованных геномов к географической местности. Так, в популяции ВЭБ были выделены азиатская и неазиатская клады. Первая популяция из них в дальнейшем была дифференцирована на четыре подклады: Западная Азия, Восточная Азия, Юго-Восточная Азия и Европа–Австралия. Неазиатская клада представлена образцами из Африки, Европы, Северной и Южной Америки [80, 88].

Понимание географического происхождения возбудителя в условиях глобальной миграции населения должно стать обязательным компонентом молекулярно-генетического мониторинга ВЭБ, позволяющего своевременно распознавать риски завоза и распространения ранее не циркулировавших на конкретной территории патогенов.

Тем не менее объективные сложности в сопоставлении данных, полученных разными исследователями при полногеномном секвенировании, до сих пор существуют, т. к. нет единого стандарта для сборки окончательной последовательности генома вируса [80]. Поэтому работы, направленные на анализ нуклеотидных последовательностей отдельных генов, сохраняют свою актуальность.

В России исследования были сконцентрированы на изучении последовательностей *LMP1* и их вероятной связи с онкогенезом, а также на определении генотипов ВЭБ методом гнёздной ПЦР [89]. Вариабельность других генов ВЭБ не анализировалась, полногеномное секвенирование не проводилось, в связи с чем в нашей стране недостаёт сведений о циркулирующих возбудителях. В то же время исследования в этой области могут способствовать решению важных задач по разработке средств специфической профилактики, терапии и диагностики, а также оценке их эффективности в отдельно взятой когорте населения. Кроме того, указанные исследования могут быть полезны при проведении эпидемиологических расследований для установления связей между заболевшими.

Генетическая вариабельность ВГЧ-8 в настоящий момент активно изучается для выявления геновариантов вируса, участвующих в формировании саркомы

Капоши. На основании генетической вариативности открытой рамки считывания ORF K1 были выделены 6 основных генотипов данного вируса, обозначенных латинскими буквами A, B, C, D, E, F [90]. Анализ глобального географического распространения различных генотипов ВГЧ-8 с использованием последовательностей, опубликованных в GenBank в 1997–2020 гг., показал, что генотипы A и C в равной степени встречались в Африке и Европе. Генотипы B и F были распространены в Африке, генотипы D и E встречались значительно реже других. Генотип D ВГЧ-8 выделен от людей, проживающих в Восточной Азии и Океании, а генотип E — в Южной Америке. Самое высокое генотипическое разнообразие было установлено на американском континенте, при этом только в Бразилии зарегистрировано 5 генотипов ВГЧ 8 (A, B, C, E и F) [91].

Значительный объём генетической информации, наличие большого числа повторяющихся последовательностей в геноме всех описанных герпесвирусов затрудняет проведение секвенирования как полного генома, так и отдельных генов. Кроме того, сдерживающим фактором является низкая концентрация ДНК вирусов в клиническом материале, выделенном от пациентов. Поэтому на подготовительном этапе для получения достаточного количества ДНК для подготовки библиотек секвенирования, как правило, применяется вирусологический (культуральный) метод. Однако выращивание вирусов в культуре клеток по своей сути отличается от его воспроизводства *in vivo*, что потенциально может привести к искажению результатов секвенирования [92]. Поэтому наиболее перспективным представляется использование метода обогащения на основе олигонуклеотидов, при котором для гибридизации с небольшим количеством вирусного генома применяются синтетические РНК- или ДНК-зонды с комплементарными последовательностями [93]. На следующем этапе проводится секвенирование коротких перекрывающихся фрагментов, которые затем сшиваются в более длинные и, наконец, в полный геном. Проверка качества считывания осуществляется путём выравнивания (картирования) в соответствии с известными местоположениями в геноме. Геномы с высокой достоверностью могут быть созданы только при большом охвате секвенированием (например, более чем 300-кратном). Кроме того, глубокий охват последовательности также позволяет идентифицировать низкочастотные второстепенные варианты [94]. Таким образом, результаты секвенирования существенно зависят от того, насколько точно отдельные последовательности могут перекрываться для создания каркаса полного генома, а основной проблемой в расшифровке геномов вирусов герпеса на современном этапе является наличие большого числа как длинных, так и коротких tandemных повторов.

Развитие эпидемиологии и диагностики герпесвирусных инфекций вышло на новый уровень благодаря появлению, внедрению и постоянному развитию методов NGS [95, 96]. Эти передовые технологии позволяют с высокой точностью и скоростью получать и анализировать огромные массивы генетической информации и играют большую роль в быстрой идентификации возбудителей, мониторинге их генетической изменчивости и в оперативном реагировании на изменение эпидемической ситуации [97, 98]. Ключевым преимуществом метода NGS является быстрое и точное выявление широкого спектра инфекционных агентов, в том числе инфицирование одновременно несколькими ВГЧ [99]. Более того,

NGS дает возможность обнаруживать клинически значимые генетические мутации патогенов, например, связанные с повышенной вирулентностью [100, 101]. Внедрение NGS в клиническую диагностику открывает новые возможности для быстрой и всесторонней диагностики герпесвирусных инфекций, способствуя поиску методов лечения пациентов и эпидемиологического контроля. При этом данный метод также имеет ряд ограничений, связанный с наличием в геноме вирусов герпеса большого количества повторяющихся областей [102].

Накопление и анализ данных о генетических последовательностях патогенов, в частности вирусов герпеса, было бы невозможно без развития информационных технологий, позволяющих формировать генетические банки данных и проводить филогенетический анализ. Функционал технологий искусственного интеллекта в рамках платформенных решений позволяет глобально увеличить объём данных, используемых для эпидемиологического анализа, скорость их обработки и доступность результатов, повысить уровень требований к точности и качеству проводимого анализа. Данный подход не может быть реализован без тесного междисциплинарного взаимодействия и требует совместной работы специалистов в области эпидемиологии, прикладной математики, биотехнологий, биоинформатики, физики, химии, других смежных наук.

Пандемия COVID-19 явилась мощным стимулом к развитию молекулярно-генетических исследований, что привело к разработке и внедрению ряда платформенных решений. Так, в России в соответствии с распоряжением Правительства РФ от 23.03.2021 № 448 «О необходимости создания единого информационного центра для анализа эпидемической ситуации и отслеживания циркулирующих в стране геновариантов коронавируса» в ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора была создана Российская платформа агрегации информации о геномах вирусов VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia) [103]. В последующем VGARus была адаптирована для работы с геномами других патогенов и к февралю 2025 г. уже содержала свыше 400 тыс. последовательностей геномов SARS-CoV-2, вирусов гриппа А и В, гепатитов А, В, С, D, E, энтеровирусов А, В, С, D, кори, норовируса, ЦМВ, папилломавируса, сальмонелл, ВВО и др. К VGARus подключены 75 секвенирующих организаций различной ведомственной принадлежности. На платформе реализована возможность загрузки последовательностей по 60 различным патогенам, и это число постоянно увеличивается. Пиковое значение загружаемых геномов в сутки по различным патогенам достигло отметки в 6000 последовательностей.

Таким образом, VGARus обеспечивает централизованный сбор геномных последовательностей вместе с данными эпидемиологического характера, предоставляя инструменты анализа загруженных геномов и выступая в качестве площадки для научно-организационного взаимодействия учреждений, осуществляющих молекулярно-генетический мониторинг в рамках эпидемиологического надзора. К приоритетным задачам VGARus относятся агрегация информации о вирусных и бактериальных геномах, централизованный анализ генетического разнообразия, анализ временной динамики выявляемых геновариантов на территории России. Реализация перечисленных задач осуществляется с применением принципов математической статистики и машинного обучения. Например,

для решения проблемы генотипирования нуклеотидных последовательностей вируса гепатита В была обучена модель градиентного бустинга, которая показала весьма достойные результаты на тестовой выборке. Для норовируса лучшие результаты продемонстрировала модель дерева решений. Обученные модели машинного обучения встроены в VGARus таким образом, что после загрузки в него последовательности полного генома вируса происходит её автоматическое генотипирование. Все получаемые в ходе эпидемиологического мониторинга на территории страны геномные последовательности патогенов регистрируются в базе данных VGARus. Система поддерживает как ручную загрузку данных, так и их автоматизированную передачу посредством специализированного программного интерфейса (application programming interface, API), что упрощает добавление большого количества последовательностей одновременно. Каждому образцу, помимо нуклеотидной последовательности, соответствует определённый набор технических данных, также фиксируются информация об организациях, участвующих в заборе материалов и проведении лабораторных исследований, даты получения образца, их регистрация в системе и загрузки геномной последовательности, а также обезличенные сведения о пациенте (пол, возраст).

Помимо своей роли в отслеживании течения эпидемий, VGARus имеет другое практическое значение, заключающееся в создании и оценке эффективности работы диагностических тестов. Так, специалисты ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора регулярно используют данные VGARus для проверки эффективности праймеров и ДНК-зондов, применяемых в тестовых наборах. Таким образом, платформа даёт ценную информацию для разработки и обновления структур олигонуклеотидов для диагностических тест-систем: информацию о циркулирующих в нашей стране вариантах патогенов, вариабельности последовательности патогена в области «посадки» праймеров и зондов [104].

В целом платформа VGARus является заметным достижением совместных усилий многочисленных научных институтов Роспотребнадзора и других ведомств. Расширение перечня представленных на платформе патогенов и использующих этот информационный ресурс научно-исследовательских организаций создало необходимые предпосылки для включения VGARus отдельным модулем в федеральную государственную информационную систему сведений санитарно-эпидемиологического характера — Единую информационно-аналитическую систему Роспотребнадзора¹ с целью широкого и эффективного применения полученных данных для решения научных и прикладных задач биологии и медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 3

Арсенал современных диагностических возможностей позволяет проводить оценку иммунного ответа хозяина на вирусы герпеса, определять стадию инфекционного процесса, быстро и с высокой точностью идентифицировать генетический материал вирусов в биологическом материале, тем самым выявлять источники инфекции. Использование передовых технологий секвенирования и

¹Постановление Правительства РФ от 02.12.2021 № 2178 «Об утверждении Положения о федеральной государственной информационной системе сведений санитарно-эпидемиологического характера».

платформ агрегации генетической информации позволит в обозримом будущем в режиме реального времени осуществлять мониторинг распространения гено-вариантов различных вирусов герпеса на территории России.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 3

1. Каражас Н.В., Мазанкова Л.Н., Рыбалкина Т.Н. и др. Герпесвирусные инфекции у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): методические рекомендации. М.: Спецкнига, 2017. 155 с.
2. Monti C.E., Mokry R.L., Schumacher M.L. et al. Computational modeling of protracted HCMV replication using genome substrates and protein temporal profiles. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(35):e2201787119. doi: 10.1073/pnas.2201787119
3. Nguyen C.C., Kamil J.P. Pathogen at the gates: human cytomegalovirus entry and cell tropism. *Viruses*. 2018;10(12):704. doi: 10.3390/v10120704
4. Black J.B., Burns D.A., Goldsmith C.S. et al. Biologic properties of human herpesvirus 7 strain SB. *Virus Res*. 1997;52(1):25–41. doi: 10.1016/s0168-1702(97)00102-0
5. Ablashi D.V., Chatlynne L.G., Whitman J.E. Jr., Cesarman E. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(3):439–464. doi: 10.1128/CMR.15.3.439-464.2002
6. Wang A., Niu Y., Zhao J. et al. Rapid detection of varicella-zoster virus based on an immunochromatographic strip. *Virology*. 2023;586:35–42. doi: 10.1016/j.virol.2023.07.008
7. Xiang L., Li L. Development and evaluation of an immunochromatographic strip for the detection Human cytomegalovirus. *Lett Appl Microbiol*. 2011;52(3):233–238. doi: 10.1111/j.1472-765X.2010.03002.x
8. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И. и др. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;11(2):55–62. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-62
9. Glinšek Biškup U., Uršič T., Petrovec M. Laboratory diagnosis and epidemiology of herpes simplex 1 and 2 genital infections. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(2):31–35. doi: 10.15570/actaapa.2015.9
10. Liermann K., Schäfler A., Henke A., Sauerbrei A. Evaluation of commercial herpes simplex virus IgG and IgM enzyme immunoassays. *J Virol Methods*. 2014;199:29–34. doi: 10.1016/j.jviromet.2014.01.001
11. Kombe A.J., Xie J., Zahid A. et al. Detection of circulating VZV-glycoprotein E-specific antibodies by chemiluminescent immunoassay (CLIA) for Varicella-Zoster diagnosis. *Pathogens*. 2022;11(1):66. doi: 10.3390/pathogens11010066
12. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. *Вопросы вирусологии*. 2021;66(2):152–161. doi: 10.36233/0507-4088-40
13. Klutts J.S., Ford B.A., Perez N.R. et al. Evidence-based approach for interpretation of Epstein–Barr virus serological patterns. *J Clin Microbiol*. 2009;47(10):3204–3210.
14. Lupo J., Tsoughev M., Blachier S. et al. Comparison of ELECSYS and Liaison immunoassays to determine Epstein–Barr virus serological status using further diagnostic approaches to clarify discrepant results. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28166

15. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Особенности функционального состояния печени при различных вариантах Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни*. 2010;8(2):30–35.
16. Shi T., Huang L., Chen Z. et al. Characteristics of primary Epstein–Barr virus infection disease spectrum and its reactivation in children, in Suzhou, China. *J Med Virol*. 2021;93(8):5048–5057.
17. Zelini P., Fornara C., Furione M. et al. Determination of anti-p52 IgM and anti-gB IgG by ELISA as a novel diagnostic tool for detection of early and late phase of primary human cytomegalovirus infections during pregnancy. *J Clin Virol*. 2019;120:38–43. doi: 10.1016/j.jcv.2019.09.006
18. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. *Архив внутренней медицины*. 2016;1(27):13–19.
19. Yoshida M., Torigoe S., Yamada M. Elucidation of the cross-reactive immunoglobulin M response to human herpesviruses 6 and 7 on the basis of neutralizing antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(2):394–402. doi: 10.1128/cdli.9.2.394-402.2002
20. Солдатова Т.А., Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю. и др. Актуальные проблемы диагностики активной инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6, у пациентов гематологического профиля с наследуемой хромосомно-интегрированной формой вируса. *Гематология и трансфузиология*. 2023;S2:54–55.
21. Ward K.N., Couto Parada X., Passas J., Thiruchelvam A.D. Evaluation of the specificity and sensitivity of indirect immunofluorescence tests for IgG to human herpesviruses-6 and -7. *J Virol Methods*. 2002;106(1):107–113. doi: 10.1016/s0166-0934(02)00141-6
22. Марданлы С.Г., Арсеньева В.А., Авдонина А.С. и др. Первые результаты применения иммуноферментного анализа в серологической диагностике инфекции, вызванной герпесвирусом человека 7 типа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(9):530–535. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-530-535
23. Puglia A.L.P., Peigo M.F., Bomfim F.R.C., Thomasini R.L. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human herpesvirus-7 infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20190181. doi: 10.1590/0037-8682-0181-2019
24. Mwakigonja A.R., Pyakurel P., Kokhaei P. et al. Human herpesvirus-8 (HHV-8) sero-detection and HIV association in Kaposi's sarcoma (KS), non-KS tumors and non-neoplastic conditions. *Infect Agent Cancer*. 2008;3:10. doi: 10.1186/1750-9378-3-10
25. Chiereghin A., Barozzi P., Petrisli E. et al. Multicenter prospective study for laboratory diagnosis HHV8 infection in solid organ donors and transplant recipients and evaluation of the clinical impact after transplantation. *Transplantation*. 2017;101(8):1935–1944. doi: 10.1097/TP.0000000000001740
26. Амелина Е.А., Арсеньева В.А., Марданлы С.С. и др. Новые возможности диагностики инфекции, вызванной HHV-8, с использованием иммуноферментного анализа. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019;9(4):51–57. doi: 10.18565/epidem.2019.9.4.51–7
27. Марданлы С.Г., Авдонина А.С., Ротанов С.В., Готвянская Т.П. Частота выявления серологических маркеров инфекций TORCH-группы у населения города Москвы. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015;(4):44–49.
28. Stanberry L., Spruance S., Cunningham A. et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *NEJM*. 2002;347:1703–1705. doi: 10.1056/NEJMoa011915

29. Cattamanchi A., Posavad C.M., Wald A. et al. Phase I study of a DNA vaccine for herpes simplex virus type 2 (HSV-2) in healthy HSV-2 seronegative adults by a needle-free injection system. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:1638–1643. doi: 10.1128/CVI.00167-08
30. Posavad C.M., Magaret A.S., Zhao L. et al. Development of an interferon-gamma ELISPOT assay to detect human T cell responses to HSV-2. *Vaccine.* 2011;29(40):7058–7066. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.028
31. Ji N., Forsthuber T.G. ELISPOT Techniques. *Methods Mol Biol.* 2016;1304:63–71. doi: 10.1007/7651_2014_111
32. Costa C., Balloco C., Sidoti F. et al. Evaluation of CMV-specific cellular immune response by ELISPOT assay in kidney transplant patients. *J Clin Virol.* 2014;61(4):523–528. doi: 10.1016/j.jcv.2014.09.015
33. Герасимова В.В., Колесник С.В., Кудлай Д.А., Гольдерова А.С. Оценка иммунного ответа SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток методом ELISPOT. *Acta Biomed Sci.* 2022;7(5-2):96–102. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.10
34. Pongsakornkullachart K., Chayakulkeeree M., Vongwiwatana A. et al. QuantiFERON-cytomegalovirus assay for prediction of cytomegalovirus viremia in kidney transplant recipients: study from high cytomegalovirus seroprevalence country. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:893232. doi: 10.3389/fcimb.2022.893232
35. Souan L., Rihani R., Sughayer M.A. Predicting cytomegalovirus infection and graft-versus-host disease using QuantiFERON-CMV and Monitor in pediatric transplants: a proof-of-concept study. *Ther Adv Hematol.* 2025;16:20406207251316680. doi: 10.1177/20406207251316680
36. Lee S.M., Kim Y.J., Yoo K.H. et al. Clinical usefulness of monitoring cytomegalovirus-specific immunity by Quantiferon-CMV in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Ann Lab Med.* 2017;37(3):277–281. doi: 10.3343/alm.2017.37.3.277
37. QIAGEN. QuantiFERON Monitor (QFM) test, <https://www.qiagen.com/de/resources/resource-detail?id=5e0956cd-7679-45ae-9f63-ea61a45b466c&lang=en>
38. Liu L., Chen S. Construction of influencing factors and nomogram prediction model for post-herpetic neuralgia based on T cell function and inflammatory factors. *Front Med.* 2025;12:1619157. doi: 10.3389/fmed.2025.1619157
39. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Иммунофенотипирование как стратегия персонализации терапии для пациентов с атипично протекающими хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Эффективная фармакотерапия.* 2025;21(13):6–12. doi: 10.33978/2307-3586-2025-21-13-6-12
40. Nepom G.T. MHC class II tetramers. *J Immunol.* 2012;188(6):2477–2482. doi: 10.4049/jimmunol.1102398
41. Long H.M., Chagoury O.L., Leese A.M. et al. MHC II tetramers visualize human CD4+ T cell responses to Epstein–Barr virus infection and demonstrate atypical kinetics of the nuclear antigen EBNA1 response. *J Exp Med.* 2013;210(5):933–949. doi: 10.1084/jem.20121437
42. Pomplun N.L., Vosler L., Weisgrau K.L. et al. Immunophenotyping of Rhesus CMV-Specific CD8 T-Cell Populations. *Cytometry A.* 2021;99(3):278–288. doi: 10.1002/cyto.a.24197
43. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В. и др. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018. 720 с.
44. Iyer A., Hamers A.A.J., Pillai A.B. CyTOF® for the Masses. *Front Immunol.* 2022;13:815828. doi: 10.3389/fimmu.2022.815828

45. Maby P., Corneau A., Galon J. Phenotyping of tumor infiltrating immune cells using mass-cytometry (CyTOF). *Methods Enzymol.* 2020;632:339–368. doi: 10.1016/bs.mie.2019.07.025
46. Kim T.Y., Park M.S., Yun S.A. et al. Performance evaluation of the SMG HHV-6 Q Real-Time PCR Kit for quantitative detection and differentiation of human herpesvirus 6A and 6B. *Microbiol Spectr.* 2024;12(4):e0424923. doi: 10.1128/spectrum.04249-23
47. 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;67(11):658–662. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-658-662
48. Попкова М.И., Уткин О.В., Соболева Е.А. и др. Методические основы дифференциальной детекции ВЭБ1/ВЭБ2 и ВГЧ6А/ВГЧ6В. *Инфекция и иммунитет.* 2021;11(6):1057–1066. doi: 10.15789/2220-7619-MBF-1661
49. Levin M.J. Varicella-zoster virus and virus DNA in the blood and oropharynx of people with latent or active varicella-zoster virus infections. *J Clin Virol.* 2014;61(4):487–495. doi: 10.1016/j.jcv.2014.09.012
50. Гилязова Ф.М., Карасева Э.В., Колесникова Н.В. и др. Диагностическая значимость вида биологической жидкости для диагностики ЭБВ-инфекции у детей разного возраста. *Достижения вузовской науки.* 2016;20:73–77.
51. Дидковский Н.А., Огурцов Д.П., Крынский С.А. и др. Миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости: уровень репликации лимфотропных герпетических вирусов и иммунная защита. *Поликлиника.* 2016;(5-1):46–50.
52. Пермякова А.В. Клинико-диагностические подходы и прогностические критерии определения фазы инфекционного процесса, вызванного герпесвирусами 4, 5, 6 типа у детей до 7 лет: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2022. 232 с.
53. Levin M.J. Varicella-zoster virus and virus DNA in the blood and oropharynx of people with latent or active varicella-zoster virus infections. *J Clin Virol.* 2014;61(4):487–495. doi: 10.1016/j.jcv.2014.09.012
54. Park S.Y., Kim J.Y., Kwon J.S. et al. Relationships of varicella zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity and persistence of VZV DNA in saliva and the development of postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *J Med Virol.* 2019;91(11):1995–2000. doi: 10.1002/jmv.25543
55. Sufiawati I., Harmiyati R., Nur'aeny N. et al. Detection of Human Herpesviruses in sera and saliva of asymptomatic HIV-infected individuals using multiplex RT-PCR DNA microarray. *Pathogens.* 2023;12(8):993. doi: 10.3390/pathogens12080993
56. Miller C.S., Danaher R.J. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus (HSV) in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(1):43–50. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.06.011
57. Dworżański J., Drop B., Kliszczewska E. et al. Prevalence of Epstein–Barr virus, human papillomavirus, cytomegalovirus and Herpes simplex virus type 1 in patients with diabetes mellitus type 2 in south-eastern Poland. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222607. doi: 10.1371/journal.pone.0222607
58. Hrbáček J., Hanáček V., Kadlečková D. et al. Urinary shedding of common DNA viruses and their possible association with bladder cancer: a qPCR-based study. *Neoplasma.* 2023;70(2):311–318. doi: 10.4149/neo_2023_220703N681
59. Джумабаева Б.Т., Тихомиров Д.С., Бирюкова Л.С. и др. Сочетанная герпесвирусная инфекция у реципиентов почечного трансплантата. *Терапевтический архив.* 2021;93(11):1264–1270. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201164

60. Климова Р.Р., Сотников И.А., Чичев Е.В. и др. Сравнительный анализ частоты встречаемости маркеров герпесвирусных инфекций в клинических материалах у детей с различными инфекционными патологиями. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2014;(4):33–38.
61. Ikeda S., Sugihara T., Kihara T. et al. Chronic active Epstein–Barr virus infection indistinguishable from autoimmune hepatitis: a case report. *Yonago Acta Med.* 2022;65(2):160–165. doi: 10.33160/yam.2022.05.003
62. Gupta M., Filler G., Kovesi T. et al. Quantitative tissue polymerase chain reaction for Epstein–Barr virus in pediatric solid organ recipients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):212–219. doi: 10.1053/ajkd.2003.50006
63. Shi J., Yang X., Wang X. et al. Prevalence of Epstein–Barr virus infection and mismatch repair protein deficiency and the correlation of immune markers in tibetan patients with gastric cancer. *Biomed Res Int.* 2022;2022:2684065. doi: 10.1155/2022/2684065
64. Katzoli P., Sakellaris G., Ergazaki M. et al. Detection of herpes viruses in children with acute appendicitis. *J Clin Virol.* 2009;44(4):282–286. doi: 10.1016/j.jcv.2009.01.013
65. Horsten F., Chou S., Gillemot S. et al. Dynamics and evolution of donor cytomegalovirus infection in 3 solid organ transplant recipients with the same multiorgan donor. *Transplantation.* 2025;109(5):890–899. doi: 10.1097/TP.0000000000005209
66. Allen U.D., Preiksaitis J.K.; AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13652. doi: 10.1111/ctr.13652
67. Патент № 2739997 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/58, C12Q 1/686. Способ выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрируемого вируса герпеса человека 6А/В: № 2020120283: заявл. 18.06.2020: опубл. 30.12.2020 / Э.А. Домонова, О.Ю. Сильвейстрова, О.Ю. Шипулина [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).
68. Солдатова Т.А., Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю. и др. Актуальные проблемы диагностики активной инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6, у пациентов гематологического профиля с наследуемой хромосомно-интегрированной формой вируса. *Гематология и трансфузиология.* 2023;S2:54–55.
69. Firth C., Kitchen A., Shapiro B. et al. Using time-structured data to estimate evolutionary rates of doublestranded DNA viruses. *Mol Biol Evol.* 2010;27:2038–2051.
70. Burrell S., Boutolleau D., Ryu D. et al. Ancient recombination events between Human Herpes Simplex viruses. *Mol Biol Evol.* 2017;34:1713–1721
71. Pfaff F., Groth M., Sauerbrei A., Zell R. Genotyping herpes simplex virus type 1 by whole-genome sequencing. *J Gen Virol.* 2016;97(10):2732–2741. doi: 10.1099/jgv.0.000589
72. Breuer J., Grose C., Norberg P. et al. A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV nomenclature meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24–25 July 2008. *J Gen Virol.* 2010;91:821–8.
73. Loparev V.N., Gonzalez A., Deleon-Carnes M. et al. Global identification of three major genotypes of varicella-zoster virus: longitudinal clustering and strategies for genotyping. *J Virol.* 2004;78:8349–8358.

74. Ванькова О.Е., Бруснигина Н.Ф., Новикова Н.А. NGS-технология в мониторинге генетического разнообразия штаммов цитомегаловируса. *Современные технологии в медицине*. 2023;15(2):41–47. doi: 10.17691/stm2023.15.2.04
75. Carlson G.A., Kingsbury D.T., Goodman P.A. et al. Linkage of prion protein and scrapie incubation time genes. *Cell*. 1986;46:503–511.
76. Di Luca D., Mirandola P., Ravaioli T. et al. Distribution of HHV-6 variants in human tissues. *Infect Agents Dis*. 1996;5(4):203–214.
77. Correia S., Bridges R., Wegner F., et al. Sequence variation of Epstein-Barr virus: viral types, geography, codon usage, and diseases. *J Virol*. 2018;92(22):e01132–18.
78. Смирнова К.В., Сенюта Н.Б., Ботезату И.В. и др. Вирус Эпштейна–Барр у этнических татар: инфицированность и сиквенсные варианты онкогена LMP1. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(3):65–74.
79. Tzellos S., Farrell P.J. Epstein–Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens*. 2012;1(2):156–174
80. Smatti M.K., Al-Sadeq D.W., Ali N.H. et al. Epstein–Barr virus epidemiology, serology, and genetic variability of LMP-1 oncogene among healthy population: an update. *Front Oncol*. 2018;8:211.
81. Blazquez A.C., Berenstein A.J., Torres C. et al. Comprehensive evolutionary analysis of complete Epstein–Barr virus genomes from Argentina and other geographies. *Viruses*. 2021;13(6):1172.
82. Гурцевич В.Э., Смирнова К.В., Ботезату И.В. и др. Полиморфизм онкогена LMP-1 вируса Эпштейна–Барр в двух этнических группах России, татар и славян, и его влияние на развитие некоторых злокачественных опухолей. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):347–358.
83. Sullivan K., Isabel S., Khodai-Booran N. et al. Epstein–Barr virus latent gene EBNA-1 genetic diversity among transplant patients compared with patients with infectious mononucleosis. *Clin Transplant*. 2019;33(4):e13504.
84. Borozan I., Zapatka M., Frappier L. et al. Analysis of Epstein–Barr virus genomes and expression profiles in gastric adenocarcinoma. *J Virol*. 2018;92(2):e01239–17.
85. Попкова М.И., Уткин О.В. Генетическое разнообразие вируса Эпштейна–Барр: современный взгляд на проблему. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(1):93–108.
86. Luo B., Liu M., Chao Y. et al. Characterization of Epstein-Barr virus gp350/220 gene variants in virus isolates from gastric carcinoma and nasopharyngeal carcinoma. *Arch Virol*. 2012;157(2):207–216. doi: 10.1007/s00705-011-1148-z
87. van Zyl D.G., Mautner J., Delecluse H.J. Progress in EBV vaccines. *Front Oncol*. 2019;9:104.
88. Weiss E.R., Alter G., Ogembo J.G. et al. Epstein–Barr virus load and genomic diversity are associated with generation of gp350-specific neutralizing antibodies following acute infectious mononucleosis. *J Virol*. 2016;91(1):e01562–16.
89. Telford M., Hughes D.A., Juan D. et al. Expanding the geographic characterisation of Epstein–Barr virus variation through gene-based approaches. *Microorganisms*. 2020;8(11):1686.
90. Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Дидук С.В. и др. Структурно-функциональная характеристика онкогена LMP1 у больных с опухолями, ассоциированными и не ассоциированными с вирусом Эпштейна–Барр. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2016;(2):71–75.
91. Isaacs T., Abera A.B., Muloiwa R. et al. Genetic diversity HHV8 subtypes in South Africa: A5 subtype is associated with extensive disease in AIDS-KS. *J Med Virol*. 2016;88(2):292–303. doi: 10.1002/jmv.24328

92. Lopes A.O., Spitz N., Reis C.R.S., de Paula V.S. Update of the global distribution of human gammaherpesvirus 8 genotypes. *Sci Rep.* 2021;11(1):7640. doi: 10.1038/s41598-021-87038-9
93. Greninger A.L., Roychoudhury P., Xie H. et al. Ultrasensitive capture of Human Herpes Simplex virus genomes directly from clinical samples reveals extraordinarily limited evolution in cell culture. *MSphere.* 2018;3:e00283–18.
94. Kuny C.V., Szpara M.L. Alphaherpesvirus genomics: past, present and future. *Curr Issues Mol Biol.* 2021;42:41–80. doi: 10.21775/cimb.042.041
95. Houldcroft C.J., Beale M.A., Breuer J. Clinical and biological insights from viral genome sequencing. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15:183–192.
96. Corley M.J., Dye C., D’Antoni M.L. et al. Comparative DNA methylation profiling reveals an immunoepigenetic signature of hiv-related cognitive impairment. *Sci Rep.* 2016;6:1–13. doi: 10.1038/srep33310
97. Yousif M., Rachida S., Taukobong S. et al. SARS-CoV-2 genomic surveillance in wastewater as a model for monitoring evolution of endemic viruses. *Nat Commun.* 2023;14(1):6325. doi: 10.1038/s41467-023-41369-5
98. Ladner J.T., Sahl J.W. Towards a post-pandemic future for global pathogen genome sequencing. *PLoS Biol.* 2023;21(8):e3002225. doi: 10.1371/journal.pbio.3002225
99. Hoffmann S.A., Diggans J., Densmore D. et al. Safety by design: Biosafety and biosecurity in the age of synthetic genomics. *iScience.* 2023;26(3):106165. doi: 10.1016/j.isci.2023.106165
100. Han S.Y. Clinical value of metagenomic next-generation sequencing in complicated infectious diseases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2022;24(2):210–215. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2110064
101. Chiang A.D., Dekker J.P. From the pipeline to the bedside: Advances and challenges in clinical metagenomics. *J Infect Dis.* 2020;221(3):S331–S340. doi: 10.1093/infdis/jiz151
102. Vital J.S., Tanoeiro L., Lopes-Oliveira R. et al. Biomarker characterization and prediction of virulence and antibiotic resistance from *Helicobacter pylori* next generation sequencing data. *Biomolecules.* 2022;12(5):691. doi: 10.3390/biom12050691
103. Chiu C.Y., Miller S.A. Clinical metagenomics. *Nat Rev Genet.* 2019;20(6):341–355. doi: 10.1038/s41576-019-0113-7
104. Котов И.А., Аглетдинов М.Р., Роев Г.В. и др. Геномный надзор за SARS-CoV-2 в Российской Федерации: возможности платформы VGARus. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2024;101(4):435–447. doi: 10.36233/0372-9311-554
105. Kotov I., Saenko V., Borisova N. et al. Effective approaches to study the genetic variability of SARS-CoV-2. *Viruses.* 2022;14(9):1855. doi: 10.3390/v14091855

Глава 4

Основные эпидемиологические особенности вирусов герпеса человека

4.1. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ВИРУСОВ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА В ПОПУЛЯЦИИ ХОЗЯИНА

Хроническое течение инфекций, вызванных вирусами герпеса, их способность к пожизненной персистенции в организме хозяина определяют необходимость оценки распространённости IgG к белкам вирусов (серопревалентности) среди населения. Анализ данного показателя имеет первостепенное значение для разработки стратегий борьбы с герпесвирусными инфекциями, т. к. отражает одну из важнейших эпидемиологических характеристик. Данные научных публикаций свидетельствуют о том, что серопревалентность существенно варьирует в зависимости от возраста обследованных лиц, региона их проживания, периода проведения исследования, а также от типа вируса.

4.1.1. *Alphaherpesvirinae*

В США среди лиц в возрасте 14–49 лет в 1999–2004 гг. распространённость IgG к ВПГ-1 составляла более 60%, в то время как в 2005–2010 гг. она снизилась до 53,9%. Наибольшее снижение серопревалентности за указанный интервал к этому вирусу отмечено среди подростков в возрасте 14–19 лет — на 23%. Аналогичный показатель для ВПГ-2 среди лиц 14–49 лет в динамике не претерпел изменений и составил в обеих возрастных группах 15,7% [1]. В другом исследовании, проведённом американскими учёными, установлена тенденция к снижению серопревалентности в 1999–2016 гг. как для ВПГ-1, так и ВПГ-2 среди совокупного населения США и отдельно среди мужчин и женщин (ежегодный темп снижения — 2,8 и 2,2% соответственно) [2].

В Нидерландах в 1995–1996 и 2006–2007 гг. проведена оценка распространённости IgG к ВПГ среди лиц в возрасте от 6 мес до 44 лет. При этом так же,

как и в США, было выявлено значимое снижение серопревалентности для ВПГ-1, которая в 1995–1996 гг. не претерпела существенных изменений в динамике по годам и составила 6,8 и 6,0% соответственно [3].

Наиболее высокие показатели распространённости ВПГ-1 среди совокупного населения были отмечены в Нигерии (74,0%) [4] и Австралии (70,2% по состоянию на декабрь 2021 г.) [5].

Уровень серопревалентности ВПГ-2 среди совокупного населения Латинской Америки был выше, чем в других регионах мира, и составил 20,6%. Имел место рост распространённости выявления IgG с 9,6% в возрастной группе младше 20 лет до 17,9% среди лиц в возрасте 20–30 лет, 27,6% — 30–40 лет, 38,4% — старше 40 лет. При этом за последние 3 десятилетия серопревалентность к ВПГ-2 в данном регионе ежегодно снижалась на 2% [6].

В России проведён ряд исследований по оценке распространённости серологических маркеров ВПГ. Так, в 3 регионах Сибири (Новосибирск, Республика Горный Алтай и Республика Тыва) в 1994–2005 гг. обследовано 1014 человек в возрасте 25–64 лет. Показатель распространённости серологических маркеров не имел существенных территориальных различий и для ВПГ-1 в среднем составил 99,4%; для ВПГ-2 — 20,2–21,1%. Установлено преобладание частоты выявления IgG к ВПГ-1 у лиц в возрасте 18–64 лет над 14–17-летними. Аналогичный показатель для ВПГ-2 не имел различий в зависимости от возраста обследованных, при этом был значимо выше у женщин (26,3%) по сравнению с мужчинами (17,0%) [7]. Результаты исследования, опубликованные в 2015 г., свидетельствуют, что ВПГ-1 и ВПГ-2 инфицированы, соответственно, 72,0 и 7,6% практически здоровых жителей Москвы в возрасте 3–49 лет [8]. Серопревалентность к ВПГ-2 в Архангельске среди лиц в возрасте 18–39 лет составила 18,8% и была существенно выше среди женщин (24,0%) по сравнению с мужчинами (12,2%). Среди лиц обоего пола имел место рост показателя распространённости по мере увеличения возраста обследованных [9]. Обследование доноров крови и её компонентов, проживающих в Москве, показало, что частота выявления IgG к ВПГ-1 составила 88,0%, к ВПГ-2 — 20,7%. Аналогичные показатели у пациентов с COVID-19 в возрасте 18 лет и старше достигли 91,6 и 20,0% соответственно [10]. Приведённые данные указывают на то, что в целом распространённость ВПГ среди населения России существенно не отличается от таковой в других странах, однако различия в подходах к оценке распространённости не позволяют делать однозначных утверждений и требуют проведения дальнейших углублённых исследований.

ВВО считается одним из самых распространённых патогенов в человеческой популяции, что обусловлено в первую очередь его высокой контагиозностью. Несмотря на введение в последние 20 лет вакцинации против вызываемой им инфекции в национальные календари профилактических прививок многих стран мира, приводящей к повышению числа серопозитивных (но не инфицированных) лиц, показатели серопревалентности не успели претерпеть существенных изменений. Так, исследования, проведённые в Саудовской Аравии спустя 15 лет после введения вакцинации против ВО, показали, что 83,69% (6820 из 8149 человек) обследованных пациентов были серопозитивными, среди детей младше 10 лет — 44% [11]. Для сравнения, на довакцинальном этапе частота выявления

IgG к ВВО среди совокупного населения Колумбии составила 85,9% [12], Ирана — 78,5% [13]. В Таиланде, где вакцинация против ВО пока не включена в расширенную программу иммунизации населения, по состоянию на 2024 г. общий уровень серопревалентности к данному вирусу составил 64,8%, что сопоставимо с показателями 1994 и 2014 гг. Распространённость антител увеличивалась с возрастом и среди лиц 30 лет и старше превышала 80% [14].

В России иммунизация против ВО на настоящий момент не включена в Национальный календарь профилактических прививок. Вакцинопрофилактика этой инфекции проводится исключительно по эпидемическим показаниям детям и взрослым из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, ранее не привитых и не болевших ВО. При этом в доступной отечественной литературе не удалось обнаружить сведений об уровнях серопревалентности IgG к возбудителю ВО, что не позволяет провести какую-либо оценку.

4.1.2. *Betaherpesvirinae*

По данным зарубежных исследователей, частота выявления IgG к ЦМВ среди совокупного населения разных регионов мира в среднем составляет 83% и варьирует в диапазоне от 66% в Европе до 90% в Восточном Средиземноморье [15]. В отечественной литературе приводятся данные о серопревалентности к ЦМВ среди подростков 10–12 и 14–16 лет, которая достигает 68 и 73% соответственно [16]. Результаты собственных исследований показали, что у лиц в возрасте 18 лет и старше, проживающих в Московском регионе, IgG к ЦМВ обнаруживались с частотой 82,1–83,7% [10].

Антитела к ВГЧ-6 были обнаружены в 71,7% образцов крови, полученных от доноров, проживающих в Катаре [17]. В Греции при обследовании 179 здоровых доноров крови у 78,8% из них выявлен IgG к ВГЧ-6. При этом показатели серопревалентности у мужчин и женщин, а также у лиц разных возрастных групп существенно не различались [18]. В России частота выявления IgG к ВГЧ-6 у проживающих в Москве пациентов с COVID-19 составила 48,4% [10]. В другом отечественном исследовании показано, что в одной и той же когорте доноров крови и её компонентов в динамике серопревалентность к ВГЧ-6 варьировала от 60,9% осенью 2019 г. до 51,1% весной 2020 г., что обусловлено снижением концентрации IgG у отдельных индивидуумов до уровня не идентифицируемого современными методами исследования. На настоящий момент причины выявленных особенностей не установлены [19].

Сведения о результатах сероэпидемиологических исследований в отношении ВГЧ-7 крайне ограничены. В зарубежной литературе приводятся данные о распространённости IgG к этому патогену среди населения США — более 85%. Также указывается, что в Японии этот показатель существенно ниже, но конкретные значения не приводятся [20]. Сведения о распространённости IgG к ВГЧ-6А/6В и ВГЧ-7 в России обнаружить не удалось.

4.1.3. *Gammapherpesvirinae*

Систематический обзор и метаанализ публикаций с результатами поперечных исследований серопревалентности к ВЭБ среди населения евроазиатского регио-

на показал, что её самый низкий уровень (50,9%) — среди детей до 2 лет. В более старших возрастных группах показатель увеличивается и к 18 годам превышает 90%. В странах Азии серопревалентность к данному вирусу (86,7%) достоверно выше таковой в Европе (76,3%) (рис. 4.1). Кроме того, установлен выраженный рост серопревалентности в 2013–2019 гг. по сравнению с 2000–2012 гг. (89,6 и 68,9% соответственно) [21].

В России оценка серопревалентности проводилась среди населения Москвы по частоте выявления сразу двух маркеров: IgG VCA и IgG EBNA. Это позволило установить, что среди совокупного населения IgG VCA (74,9%) отмечались достоверно чаще, чем IgG EBNA (70,4%). Как и в целом для евроазиатского региона, для нашей страны был характерен рост серопревалентности по мере увеличения возраста обследованных: среди лиц 0–17 лет выявляемость IgG VCA составила 54,9%, IgG EBNA — 48,8%; 18–39 лет — IgG VCA — 95,0% и IgG EBNA — 92,6%; 40–59 лет — IgG VCA — 96,8% и IgG EBNA — 93,2%; 60 лет и старше — IgG VCA — 97,0% и IgG EBNA — 92,0%. Из приведённых данных видно, что максимальная частота выявления IgG VCA имеет место в самой старшей возрастной группе, в то время как пик серопревалентности по IgG EBNA приходится на возраст 40–59 лет, а у более старших лиц имеет место её достоверное снижение ($p < 0,05$) [22].

Единичные исследования, посвящённые изучению частоты выявления IgG к ВГЧ-8, показали, что в странах Африки этот показатель был наиболее высоким

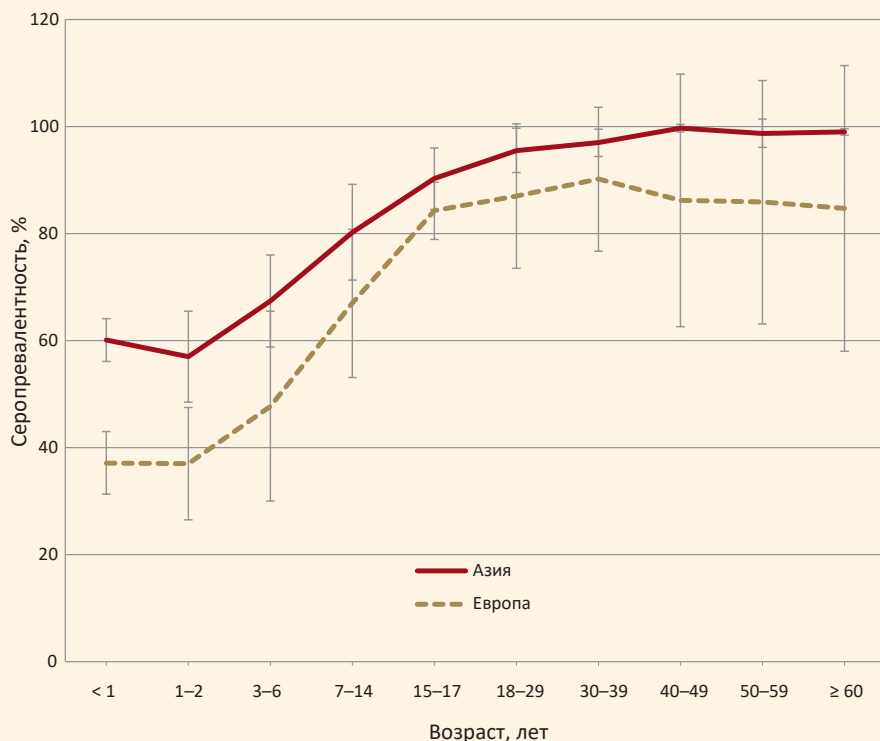


Рис. 4.1. Серопревалентность к ВЭБ в странах Европы и Азии по данным метаанализа.

и достигал 30%, в Средиземноморье он находился в интервале 10–25%, в Северной Европе, Юго-Восточной Азии и странах Карибского бассейна — 2–4%, в США — 5–20% [23]. При этом ни у одного из 179 обследованных доноров крови греческого происхождения антител к белкам этого вируса не обнаружено [18]. В Италии IgG к ВГЧ-8 были выявлены у 4% доноров солидных органов и у 18% пациентов, которым была проведена трансплантация [24]. В Танзании серопревалентность к ВГЧ-8 существенно различалась в группах лиц без ВИЧ (30,0%) и ВИЧ-инфицированных, не имеющих саркомы Капоши (70,0%). При этом у ВИЧ-инфицированных с саркомой Капоши данный показатель составил 77,5% [25]. В России методом твёрдофазного ИФА исследовали сыворотки крови от 28 ВИЧ-инфицированных пациентов, у 5 (17,85%) из которых выявлены антитела к ВГЧ-8. Частота выявления IgG к белкам вируса у 98 здоровых доноров была существенно ниже и составила 5,1% [26].

4.2. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Особенности жизненного цикла вирусов герпеса, сходство клинических проявления первичной и реактивированной инфекции, отсутствие достаточных диагностических возможностей для дифференцировки этих состояний затрудняют оценку показателей заболеваемости герпесвирусными инфекциями. Регистрация и учёт случаев заболевания, обусловленных различными ВГЧ, осуществляется только в отдельных государствах.

По оценкам CDC, в США ежегодно заражаются новыми герпетическими инфекциями более 776 тыс. человек [27]. Наблюдения за числом обращений к врачам по поводу первых эпизодов генитального герпеса в США в 1966–2013 гг. выявили тенденцию к росту обращений (рис. 4.2).

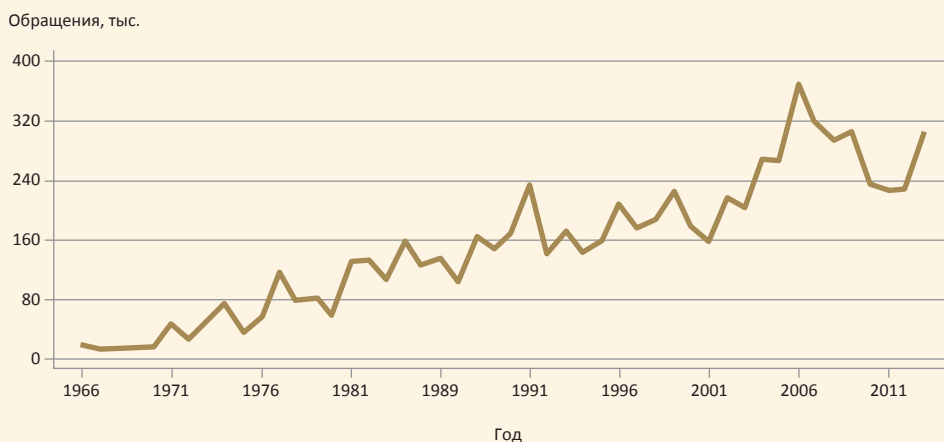


Рис. 4.2. Динамика регистрации случаев обращения за медицинской помощью по поводу первого эпизода генитального герпеса в США в 1966–2013 гг. (источник: <http://www.cdc.gov/std/stats13/figures/53.htm>).

Результаты метаанализа данных ВОЗ о регистрации случаев инфицирования и реактивации инфекции, вызванной ВПГ-1 и -2, показали, что в 2020 г. в мире насчитывалось 25,6 млн человек в возрасте 15–49 лет с впервые выявленным заражением ВПГ-2. У 16,7 млн человек этой же возрастной группы впервые был установлен эпизод генитального герпеса, обусловленного ВПГ-1, и у 187,9 млн — обусловленного ВПГ-2, что в общей сложности составляет 204,6 млн человек [28].

В России учёт случаев первичного обращения за медицинской помощью по поводу генитального герпеса был введён в 1993 г. За это время имел место незначительный рост заболеваемости с 7,4 случая на 100 тыс. населения в 1994 г. до 8,7 случая на 100 тыс. населения в 2021 г. При этом в отдельные годы регистрировались более высокие показатели (например, в 2001 г. заболеваемость составила 19 случаев на 100 тыс. населения) [29].

Генитальный герпес у беременных является причиной внутриутробного или неонатального инфицирования, что создаёт угрозу выкидыша, мертворождения, развития врождённых пороков, отставания в развитии новорождённых. Неонатальный герпес — редкое, но потенциально опасное заболевание, при котором без лечения смертность составляет около 60%. Во время родов заражение обычно происходит от матерей с первичной генитальной инфекцией, вызванной ВПГ-1 или -2, риск передачи вируса при наличии которой в сроке, близком к родоразрешению, составляет 30–40%, в то время как при реактивированной — около 2% [30]. По оценкам зарубежных исследователей, во всём мире частота случаев неонатального герпеса составляет около 10 случаев на 100 тыс. живорождений, что эквивалентно примерно 14 тыс. случаев в год (4000 случаев при инфицировании ВПГ-1 и 10 000 случаев — ВПГ-2). Больше всего случаев неонатального герпеса регистрируется в Африке из-за высокого уровня инфицирования ВПГ-2 среди матерей и высокой рождаемости. В Северной и Южной Америке, Европе и западной части Тихого океана заражение ВПГ-1 встречается чаще, чем ВПГ-2. Из-за высокого уровня распространения генитального герпеса, вызванного ВПГ-1 и умеренного — ВПГ-2, в Северной и Южной Америке в 2010–2015 гг. имел место самый высокий общий уровень заболеваемости [31].

В отличие от инфекции, вызванной ВПГ, случаи заболевания ВО регистрируются в большем числе стран. Так, в странах Латинской Америки и Карибского бассейна в довакцинальный период (2000–2011 гг.) совокупная заболеваемость ВО среди лиц в возрасте до 15 лет составила 42,9 на 1000 человек в год [32]. Введение вакцинации в национальные календари профилактических прививок позволило снизить заболеваемость ВО. Так, в Аргентине заболеваемость ВО в 2005–2015 гг. оценивалась как высокая. После введения профилактических прививок в 2016 и 2017 гг. наметилась тенденция к снижению числа случаев первичного инфицирования [33]. В США до появления вакцины ежегодно регистрировалось около 4 млн случаев заболевания ВО, 11 000–13 500 случаев госпитализации и 100–150 случаев смерти. Иммунизация против ВО была внедрена в США в 1996 г. как программа плановой вакцинации детей одной дозой. Такой подход позволил за 10 лет снизить заболеваемость ВО на 90%. Однако из-за продолжающихся вспышек ВО с 2006 г. были рекомендованы 2 прививки (в возрасте 12–15 мес и 4–6 лет), в результате с 2005 по 2014 г. произошло снижение забо-

леваемости на 84,6%, причём наибольшее снижение было зафиксировано среди детей в возрасте 5–9 (89,3%) и 10–14 лет (84,8%) [34].

Первичное инфицирование ВВО беременной женщины в последние 3 нед беременности может привести к внутриутробному заражению плода. Младенцы, рождённые в период от 5 до 2 дней после появления сыпи у матери, наиболее подвержены риску тяжёлого течения заболевания. Включение в программы вакцинации разных государств прививок против ВО позволило значительно снизить заболеваемость неонатальной инфекцией [35].

В России многолетняя динамика заболеваемости ВО характеризуется наличием периодов подъёма и снижения. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году», с 2021 г. имеет место тенденция к росту заболеваемости ВО совокупного населения страны (рис. 4.3).

Заболеваемость ВО детского населения страны существенно превышает таковую взрослых, при этом большинство случаев инфекции (63,3%) зарегистрировано среди детей в возрасте от 1 года до 6 лет. В настоящий момент вакцинация против ВО не входит в Национальный календарь профилактических прививок, а проводится только в рамках региональных календарей, что не позволяет создать иммунную прослойку, достаточную для снижения заболеваемости.

Практически во всех государствах имеют место трудности в организации регистрации и достоверного учёта случаев первичной ВЭБ-инфекции. В ряде стран, в том числе в России, учёту подлежат случаи ИМ, возбудителями которого, помимо ВЭБ, могут быть ЦМВ и ВГЧ-6. Это обстоятельство не позволяет однозначно отождествлять ИМ и первичную ВЭБ-инфекцию. Кроме того, клиника ИМ характерна не только для первичного инфицирования, но и для реактивации ВЭБ-инфекции [36, 37], а результаты лабораторных исследований указывают на наличие

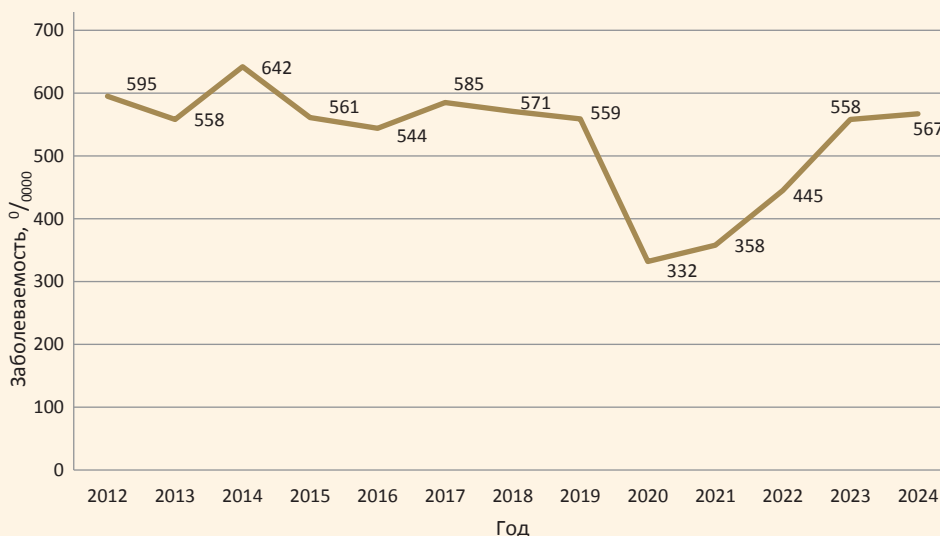


Рис. 4.3. Заболеваемость ВО совокупного населения России в 2012–2024 гг. (на 100 тыс. населения).

стёртого и бессимптомного течения болезни [38]. Немногочисленные данные научной литературы свидетельствуют о росте частоты регистрации случаев ИМ на протяжении ряда лет. Так, в Великобритании число лиц, госпитализированных в стационары по поводу ИМ, существенно увеличилось в 2002–2013 гг. [39]. На Украине с 1997 по 2013 г. описан продолжительный интенсивный подъём заболеваемости [40]. В Беларуси в 2015–2018 гг. предпринята попытка ранжирования территорий в зависимости от среднего многолетнего уровня заболеваемости ИМ и плотности населения, в результате чего выявлены регионы с высокими показателями заболеваемости, плотности и численности населения [41].

В публикациях отечественных авторов приводятся данные, характеризующие многолетнюю заболеваемость ИМ как в отдельных субъектах, так и в стране в целом. Рост заболеваемости в 2006–2015 гг. отмечен в Пермском крае [42], в 2006–2017 гг. — в Иркутской области [43], в 2000–2006 и 2010–2016 гг. — в Набережных Челнах [44], в 2009–2013 гг. — в Архангельской области [45], в 2000–2016 гг. — в Российской Федерации в целом [46].

Единичные исследования посвящены изучению внутригодовой динамики заболеваемости ИМ. Так, в крупных городах Приволжского федерального округа установлено наличие осенне-зимне-весенней сезонности в 2010–2016 гг. [47]. Аналогичная тенденция имела место в Донецке в 1997–2016 гг. [40].

В структуре заболевших по возрасту практически во всех регионах страны, где проводился эпидемиологический анализ, преобладали дети [48]. Единичные публикации указывают на наличие роста заболеваемости ИМ взрослого населения. Так, трёхкратное увеличение заболеваемости среди лиц старше 18 лет имело место в 2016–2018 гг. в Курской области [49], при этом анализ причин роста авторами не проводится, что не позволяет составить объективное представление об эпидемическом процессе.

С 1967 г. ЦМВ-инфекция входит в международную номенклатуру ВОЗ как самостоятельная нозологическая единица. Несмотря на это, оценка заболеваемости ЦМВ-инфекцией приводится лишь в единичных публикациях. Так, проведённые в США исследования показали, что среди совокупного населения США в возрасте 12–49 лет уровень первичного инфицирования ЦМВ был равен 1,6 на 100 восприимчивых к инфекции человек в год. Средний возраст инфицированных составил 28,6 года. Ежегодно в США среди серонегативных беременных женщин регистрируется около 27 тыс. новых случаев заражения ЦМВ [50]. Риск внутриутробного инфицирования при первичной ЦМВ-инфекции у матери значимо превышает таковой при реактивации инфекции. При этом в США врождённая ЦМВ-инфекция ежегодно приводит к необратимой инвалидности более чем у 5500 детей [51].

В Ирландии из 1044 новорождённых в течение 1-го года жизни ЦМВ-инфекция развилась у 0,19%, что было подтверждено клиническими наблюдениями и результатами исследования слюны на наличие ДНК вируса [52]. В Иране 524 младенца с клиническими проявлениями, схожими с синдромом врождённой краснухи, но с отрицательным результатом исследования сыворотки крови на наличие IgM к краснухе были обследованы на маркеры ЦМВ-инфекции. Новорождённые были разделены на две возрастные группы: до 1 мес и от 1 мес до

1 года. В младшей группе IgM к ЦМВ были выявлены у 3,67% детей, в старшей — у 14,5% [53].

В отличие от большинства других государств, в России осуществляется регистрация случаев заболевания ЦМВ-инфекцией и ведётся их статистический учёт по форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях». Данные отечественных публикаций свидетельствуют о том, что заболеваемость населения страны ЦМВ-инфекцией в 2008–2018 гг. была на сравнительно невысоком уровне, но при этом многократно выше по сравнению с началом 1990-х гг., что может быть связано с расширением диагностических возможностей. Наиболее высокая заболеваемость имела место среди детей до 1 года, что сопоставимо с результатами зарубежных исследований. Так, регистрируемая заболеваемость ЦМВ-инфекцией в стране в 2003 г. составила 0,79 на 100 тыс. населения, в 2008 г. — 1,21; в 2013 г. — 2,09; в 2016 г. — 1,58; в 2018 г. — 1,38. По оценкам специалистов, реальное число заболевших ЦМВ-инфекцией существенно превышает зарегистрированное [54].

Случаи первичного инфицирования ВГЧ-6А/6В, -7 и -8 официально статистическому учёту не подлежат. Ввиду существенных ограничений диагностических возможностей серологические и молекулярно-биологические исследования на современном этапе не позволяют с высокой вероятностью провести оценку заболеваемости вызываемых этими вирусами инфекциями.

4.3. ГРУППЫ РИСКА

Семейство *Orthoherpesviridae* характеризуется уникальной способностью к латентной инфекции с последующей реактивацией под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов. Эти способности обуславливают высокий уровень заболеваемости и её значительное влияние на общественное здоровье. Риск первичного заражения и реактивации герпесвирусных инфекций определяется комплексом факторов, среди которых важнейшее значение имеют нарушение иммунологического равновесия, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, стрессовые воздействия и применение иммуносупрессивной терапии. Изменения в функционировании врождённых и адаптивных звеньев иммунного ответа, а также дисбаланс цитокиновой регуляции создают предпосылки для реактивации вируса и развития клинически выраженных форм заболевания. Наиболее уязвимыми к инфицированию и рецидивированию инфекции оказываются группы лиц с физиологической или патологической иммуносупрессией: новорождённые, беременные женщины, пациенты с ВИЧ-инфекцией, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, а также лица, получающие иммуносупрессивную терапию или перенесшие трансплантацию органов и тканей.

Понимание иммунопатогенетических механизмов, определяющих восприимчивость различных групп населения к герпесвирусным инфекциям, имеет важное значение для совершенствования профилактических и терапевтических стратегий. Обзор современных данных о роли иммунной системы в формировании групп риска позволяет систематизировать имеющиеся представления о факторах, способствующих заражению и реактивации, и определить направле-

ния для дальнейших исследований в области иммуномодулирующей терапии и вакцинопрофилактики герпесвирусных заболеваний.

В контексте анализа групп риска особого внимания заслуживают пациенты, перенесшие трансплантацию органов и тканей. У этой категории больных развитие герпесвирусных инфекций обусловлено сочетанием нескольких взаимосвязанных факторов. Ключевое значение имеют глубина и длительность иммуносупрессии, проводимой для профилактики или лечения отторжения трансплантата. Высокие дозы глюкокортикоидов, использование антитимоцитарного глобулина, а также агрессивные схемы поддерживающей терапии ингибиторами кальциневрина и антиметаболитами способствуют подавлению Т-клеточного звена иммунитета, которое играет ведущую роль в контроле латентных герпесвирусных инфекций [55, 56]. Наиболее значимым патогеном остаётся ЦМВ, особенно у пациентов высокого риска (D+/R–), однако важную клиническую роль играют и другие представители ВГЧ: ВЭБ, ВГЧ-6 и -7 типов, а также ВВО [57]. Реактивация этих вирусов может приводить к прямому повреждению тканей, включая развитие гепатита, пневмонита и миокардита, а также к косвенным последствиям: усилению иммунопатологических процессов, повышению риска острого или хронического отторжения трансплантата [58]. Факторы риска развития герпетических инфекций включают иммунологические особенности реципиента, такие как серонегативный статус по ЦМВ или ВЭБ, низкий уровень специфических Т-клеток памяти, генетические полиморфизмы Toll-подобных рецепторов, интерлейкинов и компонентов комплемента, а также особенности донорно-реципиентской пары, в том числе наличие серопозитивного донора для серонегативного реципиента (D+/R–) и риск суперинфекции вирусом донора при D+/R+; кроме того, терапевтические факторы, включая интенсивную иммуносупрессию в раннем посттрансплантационном периоде и лечение эпизодов отторжения высокими дозами глюкокортикоидов или другими иммунодепрессантами и сопутствующие состояния, такие как дополнительные вирусные или бактериальные инфекции, функциональные нарушения трансплантата, усугубляющие иммуносупрессию [59–61]. Комплексная оценка этих факторов риска позволяет оптимизировать мониторинг вирусной нагрузки, включая ПЦР-скрининг ЦМВ и ВЭБ, своевременно назначать профилактическую или превентивную противовирусную терапию и снижать частоту тяжёлых инфекционных осложнений, напрямую влияющих на выживаемость трансплантата и пациента [62].

Онкогематологические пациенты, особенно перенёсшие аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, представляют собой одну из наиболее уязвимых категорий больных по развитию герпетических инфекций. Формирование иммунодефицита у них связано с проведением миелоаблативной химиотерапии, полностью разрушающей собственный костный мозг и освобождающей место для приживания донорских клеток. После трансплантации на протяжении недель и месяцев сохраняется выраженное нарушение клеточного иммунитета, необходимого для контроля латентных вирусов, особенно ЦМВ [63]. Дальнейшее угнетение противовирусной защиты вызывает реакцию «трансплантат против хозяина» и её устранение высокими дозами глюкокортикоидов и другими иммуносупрессивными препаратами. Современные таргет-

ные схемы терапии, включающие JAK-ингибиторы и моноклональные антитела к лимфоцитарным рецепторам, также способствуют более длительному и глубокому иммунодефициту [63].

Наиболее ранней и частой реактивацией в этой популяции является ВПГ. У 70–80% серопозитивных (IgG+) реципиентов ВПГ активируется уже в первые 3 нед после завершения миелоаблативного режима кондиционирования, утяжеляя течение мукозита полости рта, осложняя восстановление слизистых и снижая эффективность противоопухолевой терапии [64]. Значительное клиническое значение имеет также реактивация ВЭБ. Она развивается на фоне глубокой иммуносупрессии, дефицита ВЭБ-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и может приводить к посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеваниям, включая ВЭБ-ассоциированные лимфомы. Риск увеличивается при серонегативном доноре для серопозитивного реципиента, интенсивной Т-клеточно-деплетирующей терапии и наличии реакции «трансплантат против хозяина» [65, 66]. ЦМВ остаётся ведущим патогеном при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Сероварианты донор/реципиент определяют исходы: наихудшие показатели выживаемости и безрецидивной смертности наблюдаются у пар D–/R+, за ними следуют D+/R+. Дополнительными факторами риска являются истощение Т-клеток *in vivo* или *ex vivo*, применение высоких доз стероидов, несовместимость по HLA, использование неродственных доноров и развитие реакции «трансплантат против хозяина» [67–69]. Кроме того, в этой группе больных нередки реактивации других представителей семейства *Orthoherpesviridae* — ВВО [70], ВГЧ-6 [71], ВГЧ-7 и -8 [72], особенно при позднем восстановлении Т-клеточного иммунитета [63]. Частота реактивации этих вирусов увеличивается при длительной нейтропении, интенсивных курсах цитостатической терапии и использовании новых иммуносупрессивных препаратов. Высокая частота и тяжесть герпетических инфекций у онкогематологических пациентов требуют регулярного мониторинга вирусной нагрузки (например, ПЦР для выявления ЦМВ и ВЭБ), раннего применения превентивной противовирусной терапии, а также индивидуальной оценки факторов риска. Такой подход позволяет снизить смертность, предупредить тяжёлые осложнения и улучшить исходы трансплантации [68, 70, 72].

Усилению репликации вирусов подсемейства *Herpesviridae* и экспрессии генов могут способствовать различные факторы риска, включая инфекционные заболевания, что приводит к фазе реактивации. Как правило, эти триггерные воздействия вызывают длительную или транзиторную иммуносупрессию, создающую условия для возобновления репликативной активности. Так, SARS-CoV-2 может выступать как самостоятельный стимул реактивации латентных герпесвирусов за счёт комплекса иммунопатогенетических механизмов. Ключевую роль играют прямое взаимодействие вируса с клеточными путями, регулирующими латентность, подавление Т-клеточного звена иммунитета, гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ), а также нарушение барьерных функций эндотелия и эпителия [73].

Особое внимание привлекает участие ВЭБ и ЦМВ в патогенезе затяжных постковидных синдромов. Ряд исследований указывает, что персистирующая или вновь возникшая ВЭБ- и ЦМВ-виремия может поддерживать хроническое нейровоспа-

ление, способствовать активации микроглии и усугублять нарушения со стороны ЦНС у пациентов с постковидным синдромом [74, 75]. Инфицирование SARS-CoV-2 приводит к окислительному и нитрозативному стрессу, снижению антиоксидантной защиты, а также к дополнительной активации аутоиммунных реакций, что в совокупности увеличивает риск реактивации герпесвирусов и вторичного повреждения ЦНС [76]. Взаимодействие SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 может запускать транскрипционный активатор Z, способствующий переходу ВЭБ из латентного состояния в литическую фазу. При этом сама реактивация ВЭБ повышает экспрессию ACE2 на клетках эндотелия, облегчая проникновение SARS-CoV-2 и создавая порочный круг иммунной дисрегуляции [77].

Увеличивается количество данных, свидетельствующих о клинической значимости реактивации других герпесвирусов. У пациентов с COVID-19 зарегистрированы случаи энцефалита, ассоциированного с ВГЧ-6, что связывают со способностью вируса нарушать структуру синапсов, повышать проницаемость гематоэнцефалического барьера и индуцировать проникновение воспалительных клеток в ЦНС [78]. При тяжёлом течении COVID-19 описана частая реактивация ВВО, которая может ассоциироваться с развитием септического шока [79]. Вероятно, этому способствуют лимфопения и истощение Т-клеток памяти, отмечаемые у более чем 80% пациентов с тяжёлой течением COVID-19 [80].

Суммарно COVID-19 создаёт условия для нарушения иммунного контроля над латентными герпесвирусами и увеличивает частоту их клинически значимой реактивации. Отмечается высокая распространённость активных герпетических инфекций у пациентов с положительным тестом на SARS-CoV-2 (до 41%), а вероятность у них выявления активной ВЭБ-инфекции при критическом течении COVID-19 в 6 раз выше по сравнению с лицами с отрицательным тестом на SARS-CoV-2 [79, 80]. Это подтверждает необходимость ранней вирусологической диагностики и мониторинга пациентов высокого риска для своевременной профилактики и терапии реактиваций герпесвирусов в контексте COVID-19.

Группой высокого риска по развитию и реактивации инфекций, вызываемых представителями семейства *Herpesviridae*, являются также ВИЧ-инфицированные лица. Ключевым патогенетическим фактором служит количественное и функциональное истощение CD4⁺-Т-лимфоцитов, приводящее к нарушению контроля латентных вирусов и повышению их репликации при снижении уровня CD4⁺-клеток ниже 100–200/мкл [81]. Даже в эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии практически универсальна бессимптомная коинфекция ЦМВ. Стойкая репликация ЦМВ в эпителии кишечника при коинфекции ВИЧ/ЦМВ нарушает барьерную функцию слизистой, индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, и поддерживает хроническое воспаление [82, 83]. Выявленные механизмы свидетельствуют о патогенетической роли ЦМВ в формировании кишечной дисфункции у ВИЧ-положительных пациентов и обоснованности терапевтического воздействия на ЦМВ для профилактики осложнений [83].

Реактивация ВВО у ВИЧ-инфицированных взрослых встречается в 10–20 раз чаще, чем в общей популяции [84]. Опоясывающий лишай нередко является первым клиническим проявлением ВИЧ-инфекции и коррелирует с прогрессированием заболевания [85]. У ВИЧ-положительных пациентов он характеризуется

тяжёлым течением с частыми рецидивами, мультидерматомным поражением, генерализацией, системными осложнениями и неврологическими нарушениями, включая постгерпетическую невралгию. ВВО ассоциирован с повышенным риском развития СПИДа и летальных исходов [86]. Поддержание уровня CD4⁺-Т-лимфоцитов выше 100 на 1 мкл на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии снижает тяжесть клинических проявлений опоясывающего лишая, однако риск заболевания остаётся высоким при выраженной иммуносупрессии [87–89].

Гаммагерпесвирусы — ВЭБ и ВГЧ-8 — играют ведущую роль в развитии онкогематологических осложнений при ВИЧ-инфекции. ВЭБ и ВГЧ-8 обладают онкогенными свойствами: вирусные белки имитируют или нарушают функции ключевых регуляторов клеточного цикла, обеспечивают уклонение от иммунного надзора и способствуют неконтролируемой пролиферации В-клеток [90, 91]. У пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией эти механизмы реализуются в виде лимфопролиферативных заболеваний, включая неходжкинские лимфомы, первичную лимфому ЦНС, а также саркому Капоши [92, 93]. Внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии привело к значительному снижению заболеваемости саркомой Капоши, первичными лимфомами ЦНС и рядом других злокачественных новообразований. Однако для некоторых опухолей, таких как лимфома Беркитта и лимфома Ходжкина, существенного снижения заболеваемости не отмечено [93, 94]. Эти наблюдения свидетельствуют о неполном восстановлении противовирусного иммунного надзора даже при эффективной супрессии ВИЧ и подчёркивают необходимость длительного контроля вирусной нагрузки и поддержания адекватного уровня CD4⁺-Т-лимфоцитов для снижения риска ВЭБ- и ВГЧ-8-ассоциированных новообразований.

Наряду с пациентами с выраженными приобретёнными или ятрогенными иммунодефицитами (онкогематологические больные, реципиенты трансплантатов, ВИЧ-инфицированные и др.) к группам риска реактивации вирусов семейства *Orthoherpesviridae* относятся группы населения с физиологическими иммунодефицитами, характерными для определённых периодов жизни и состояний организма человека.

Среди таких уязвимых групп особое место занимают новорождённые и дети первых лет жизни. Их иммунная система ещё не достигла функциональной зрелости, что проявляется недостаточной способностью формировать полноценные клеточные и гуморальные ответы на внедрение вирусов. У младенцев отмечают низкий уровень наивных CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов, ограниченный спектр Т-клеточных рецепторов, функциональная незрелость В-лимфоцитов и ДК, сниженная продукция интерферонов, а также ослабленные механизмы антигенной презентации [95, 96]. Защиту в первые месяцы жизни обеспечивает лишь материнский IgG, поступивший трансплацентарно, однако его концентрация постепенно снижается, создавая «иммунологическое окно» повышенной восприимчивости к вирусам [97].

Группу риска по герпетическим инфекциям составляют также беременные женщины. Беременность сопровождается физиологической перестройкой иммунной системы, направленной на поддержание толерантности к полуаллогенно-

му плоду, что приводит к состоянию контролируемого иммунодефицита. Основными изменениями являются подавление клеточного иммунитета за счёт сдвига в сторону Th2-ответа, снижение активности цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов и ДК, а также функциональные изменения В-клеток и гуморального звена иммунитета [98–100]. Эти процессы необходимы для успешного вынашивания беременности, но они одновременно повышают восприимчивость к вирусным инфекциям и создают условия для реактивации латентных герпесвирусов.

ЦМВ является одним из наиболее клинически значимых герпесвирусов для беременных женщин и детей раннего возраста. У 1–4% беременных встречается первичное инфицирование, оно чаще протекает бессимптомно, реже сопровождается мононуклеозоподобным или гриппоподобным синдромом с лихорадкой и утомляемостью [101]. Наибольший риск связан с заражением в I триместре, когда высока вероятность трансплацентарной передачи и тяжёлых поражений плода, включая микроцефалию, задержку внутриутробного развития, патологию слуха и зрения [101]. Реактивация латентной ЦМВ-инфекции у серопозитивных женщин встречается реже, однако также может приводить к внутриутробному инфицированию, особенно при снижении клеточного иммунитета [102]. У новорождённых врождённая ЦМВ-инфекция является самой частой внутриутробной вирусной патологией и приводит к сенсоневральной тугоухости, неврологическим нарушениям и задержке психомоторного развития [103]. Манифестные формы часто сопровождаются поражением ЦНС, что обосновывает необходимость раннего противовирусного лечения для снижения долгосрочных осложнений. Вакцины против ЦМВ пока не существует, и в профилактике первичного инфицирования беременных основное значение имеют неспецифические меры.

ВПГ-2 вызывает одну из наиболее распространённых среди женщин репродуктивного возраста (2–3%) инфекций, передающихся половым путём [104]. Вертикальная передача во время беременности встречается редко (менее 1%), но при активных поражениях или бессимптомном вирусовыделении риск заражения ребёнка в родах значительно возрастает [104]. У новорождённых ВПГ-1 и ВПГ-2 могут вызывать тяжёлую генерализованную инфекцию с поражением ЦНС, кожи, слизистых оболочек, глаз и высоким уровнем летальности. Клинические проявления варьируют от локализованных кожно-слизистых поражений до энцефалита и диссеминированной формы с полиорганным поражением [105]. Вероятность передачи достигает 30–50% при первичном инфицировании матери в III триместре, когда отсутствует гуморальный иммунитет и трансплацентарные антитела не успевают сформироваться [106]. Своевременная диагностика и лечение острых и рецидивирующих форм у беременных существенно снижают риск вертикальной передачи и тяжесть неонатальных форм [107].

ВО во время беременности может протекать тяжелее, увеличивая риск пневмонии и дыхательной недостаточности у матери [108]. Инфицирование в I и II триместрах связано с риском развития синдрома врождённой ВО, проявляющегося рубцами на коже, аномалиями конечностей, поражением глаз и ЦНС [109, 110]. Заболевание матери за 5 дней до родов или в первые 2 сут после них (не успевает произойти передачи материнских IgG, выработка которых происходит

примерно на 5–6-й день болезни) способно приводить к тяжёлой неонатальной ВО с высокой смертностью [111, 112]. Опоясывающий герпес при беременности, как правило, не вызывает врождённых аномалий. Основным осложнением первичной ВВО-инфекции у беременных является пневмония, значительно реже — энцефалит и гепатит [112]. При инфицировании плода в I и II триместрах существует риск развития синдрома врождённой ВО, в то время как заражение в I триместре не увеличивает частоту выкидышей [112]. Раннее назначение противовирусной терапии при опоясывающем лишае у беременных ускоряет заживление поражений и снижает выраженность боли [113]. У детей первых лет жизни тяжёлое течение ВО возможно при их инфицировании незадолго до родов; для профилактики применяются специфический иммуноглобулин и ацикловир [112]. Неиммунизированные беременные и новорождённые остаются группой высокого риска по ВО [111, 114].

ВЭБ-инфекция у беременных женщин чаще протекает латентно, однако реактивация на фоне физиологической иммуносупрессии может привести к осложнению беременности, включая преэклампсию, депрессию и мертворождение [115, 116]. Сообщается о возможности трансплацентарной передачи ВЭБ, однако очаги персистенции вируса в плаценте изучены недостаточно [116]. Высокая распространённость вируса, частота атипичных форм течения, многообразие путей передачи, недостаточная диагностика, а также отсутствие чётких клинических рекомендаций по ведению беременности, осложнённой ВЭБ-инфекцией, подчёркивают актуальность дальнейших исследований [117, 118]. У детей заражение обычно происходит после 6 мес жизни, когда снижается уровень материнских антител [119–121]. Первичная инфекция в раннем возрасте чаще бессимптомна, но при врождённых или приобретённых иммунодефицитах может переходить в хроническую активную форму [122]. Реактивация ВЭБ, как указывалось выше, связана с широким спектром заболеваний — от ИМ до лимфопролиферативных, аутоиммунных и онкологических, часть из которых развивается спустя годы [123].

Почти всё население заражается ВГЧ-6 в раннем возрасте, что приводит к пожизненной персистенции вируса [124, 125]. У детей первичная инфекция развивается обычно в первые 2 года жизни и проявляется внезапной экзантемой, нередко сопровождается фебрильными судорогами [125–127]; у иммунокомпрометированных возможны тяжёлые осложнения — энцефалит, миелит [128]. ВГЧ-7 также инфицирует большинство людей в раннем детстве и может реактивироваться при иммунодефицитах. Типичные проявления инфекции включают внезапную экзантему, лихорадку, судороги и респираторные симптомы [129], при этом описаны отдельные тяжёлые случаи и даже летальные исходы, связанные с энцефалопатией [130, 131]. У беременных иммунологическая перестройка может способствовать реактивации ВГЧ-6, что в ряде исследований связывают с невынашиванием, воспалительными изменениями плаценты, преэклампсией и некоторыми формами бесплодия [132–134]. Клиническая значимость этих данных пока окончательно не установлена, однако предполагается участие как приобретённых, так и наследственно интегрированных форм ВГЧ-7 в осложнениях гестации.

Широкое распространение герпесвирусов среди беременных женщин и детей раннего возраста, физиологическая иммуносупрессия во время гестации и функ-

циональная незрелость иммунной системы у новорождённых создают условия для первичного инфицирования и реактивации латентных вирусов, что может приводить к тяжёлым внутриутробным и неонатальным патологическим исходам. Эти особенности обосновывают необходимость скрининга беременных на герпесвирусные инфекции, оценки риска вертикальной передачи, профилактических мер (кесарево сечение при активных поражениях, применение специфических иммуноглобулинов) и своевременного противовирусного лечения новорождённых. Перспективными стратегиями остаются разработка вакцин против ЦМВ и расширение рутинной вакцинации против ВО [135–137].

Наряду с детьми и беременными женщинами к группам риска по герпетическим инфекциям относятся лица пожилого возраста. Для этого периода жизни характерны глубокие функциональные и структурные изменения в иммунной системе человека, объединяемые термином «иммуносенесценция» (иммунное старение). Эти процессы включают снижение эффективности Т-клеточного иммунного ответа, уменьшение пула наивных лимфоцитов, угнетение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток и ДК, нейтрофилов и макрофагов, уменьшение разнообразия антигенных рецепторов, нарушение взаимодействия между клетками врождённого и адаптивного иммунитета, снижение продукции высокоаффинных антител и др. [138, 139]. Дополнительно на иммунный контроль влияют экзогенные и эндогенные стимулы: повторные субклинические инфицирования способствуют истощению Т-клеточного ответа, а эпизоды субклинической реактивации герпесвирусов индуцируют хроническое высвобождение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2), что ведёт к функциональному истощению CD4⁺- и CD8⁺-клеток [140, 141]. Иммуностарение представляет собой сложный, многокомпонентный и постепенно развивающийся процесс, связанный с функциональной перестройкой иммунной системы на протяжении жизни. В совокупности все изменения создают предпосылки для реактивации латентных герпесвирусов и формирования феномена «inflammaging» — системного возраст-ассоциированного низкоуровневого воспаления [142].

Наиболее частым проявлением герпесвирусных инфекций у пожилых является реактивация ВВО с развитием опоясывающего лишая и его осложнения — постгерпетической невралгии. Заболеваемость опоясывающим лишаем возрастает пропорционально возрасту и удваивается к 80 годам. Постгерпетическая невралгия — одно из наиболее распространённых нейропатических осложнений ВВО-инфекции; развивается у 10–20% пациентов старше 50 лет [143]. Хроническая боль при постгерпетической невралгии значительно ухудшает качество жизни пожилых пациентов, ограничивает их физическую активность и увеличивает бремя коморбидности [144]. Профилактическая вакцинация против ВВО доказала способность существенно снижать заболеваемость опоясывающим лишаем и частоту постгерпетической невралгии, что делает её важным инструментом поддержания здоровья в старшем возрасте [145].

Помимо ВВО, у пожилых пациентов на фоне возрастных органических и системных изменений встречаются оппортунистические инфекции, обусловленные ВПГ-1 и ВПГ-2. Персистенция этих вирусов связана с их способностью

угнетать клеточный иммунитет, оказывать иммуносупрессивное воздействие и индуцировать вторичный иммунодефицит [155]. Клиническая картина герпесвирусных инфекций у пожилых отличается выраженным полиморфизмом: от ограниченных поражений кожи и слизистых до генерализованных форм с вовлечением внутренних органов, глаз, надпочечников, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также опорно-двигательного аппарата. Симптомы часто неспецифичны, что осложняет диагностику. Соматические заболевания, ассоциированные с герпесвирусными инфекциями, нередко протекают длительно и увеличивают риск осложнений [147]. Показано, что ВПГ остаётся наиболее частым герпесвирусным патогеном у лиц старше 65 лет: частота положительных тестов сопоставима в возрастных группах 65–79 и ≥ 80 лет (4,5 и 5,1% соответственно) [148]. Существует предположение, что хроническая инфекция ВПГ может быть кофактором развития болезни Альцгеймера благодаря нейротропным свойствам вируса, его широкой распространённости и способности к пожизненной латентности [149].

Особое значение в процессе иммуностарения имеет ЦМВ, обладающий уникальной способностью к пожизненной персистенции, зачастую не проявляясь симптомами [150]. Его присутствие связано с глубокими изменениями иммунного ландшафта, и он считается одним из ключевых факторов, влияющих на формирование возрастного иммунного профиля. На протяжении десятилетий исследователи изучали роль ЦМВ в старении и возраст-ассоциированных заболеваниях [151]. Дисфункция Т-клеточного звена у пожилых повышает восприимчивость к инфекциям; характерным проявлением иммуностарения является преобладание клонально расширенных $CD8^+$ -клеток и снижение разнообразия Т-клеточных рецепторов [152]. Хроническая антигенная стимуляция, обусловленная персистирующим ЦМВ, ведёт к накоплению анергичных, резистентных к апоптозу $CD8^+$ -клеток, которые занимают «иммунологическое пространство» и оказывают иммуносупрессивное действие — как опосредованное, так и прямое, за счёт блокады антигенпрезентирующих клеток и секреции провоспалительных цитокинов. Эти изменения формируют так называемый «профиль иммунологического риска», ассоциированный с повышенной смертностью в лонгитюдных исследованиях пожилых [153]. Предполагается, что противовирусные стратегии, направленные на контроль ЦМВ, могут снизить неблагоприятные последствия иммуностарения. У пожилых ЦМВ способен вызывать тяжёлые клинические формы с лихорадкой, экзантемой, гепатитом, поражением желудочно-кишечного тракта, ЦНС и периферической нервной системы, органов дыхания и почек [154].

Существенную роль в патогенезе герпесвирусных инфекций у пожилых людей играет ВЭБ, пожизненно персистирующий в В-лимфоцитах. При ослаблении Т-клеточного иммунного надзора ВЭБ часто подвергается субклиническим реактивациям, сопровождающимся хронической продукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2), что способствует поддержанию воспалительного фона и прогрессированию возрастных изменений иммунной регуляции [155, 156]. В старческом возрасте реактивация ВЭБ может приводить к тяжёлым воспалительным поражениям ротоглотки (гранулёзный фарингит, катаральная,

лакунарная, фолликулярная и язвенно-некротическая ангина) [157, 158], развитию внебольничных пневмоний [159], а также формированию смешанных форм инфекций, нередко протекающих с осложнениями и летальными исходами [160]. Серьёзным последствием реактивации ВЭБ является возникновение лимфопролиферативных заболеваний: лимфомы Беркитта, болезни Ходжкина, Т-клеточных и В-крупноклеточных неходжкинских лимфом [161, 162]. Помимо онкогенного потенциала, ВЭБ способен инициировать аутоиммунные процессы и участвовать в развитии нейродегенеративных патологий, включая возможное вовлечение в патогенез болезни Альцгеймера [163, 164]. Повторные эпизоды реактивации вируса усугубляют течение хронических соматических заболеваний, способствуют саркопении, ускоряют иммунное старение и истощение Т-клеточного пула [165, 166].

У пожилых лиц активизируется также влияние ВГЧ-6 и ВГЧ-7, которые инфицируют большинство людей в раннем детстве и сохраняются латентно на протяжении всей жизни. На фоне возрастного снижения Т-клеточного контроля возможна их реактивация, проявляющаяся неспецифическими лихорадочными состояниями, неврологическими нарушениями (энцефалит, миелит) и обострением хронических заболеваний [167–169]. Хроническая персистенция ВГЧ-6 ассоциирована с синдромом хронической усталости, когнитивными нарушениями и прогрессированием нейродегенеративных процессов, включая болезнь Альцгеймера [170, 171]. ВГЧ-7, обладая схожими биологическими свойствами, способен поддерживать хроническое воспаление у пожилых и повышать восприимчивость к другим инфекциям [172, 173]. Несмотря на то что клиническое значение реактивации ВГЧ-6/7 в старшем возрасте до конца не определено, их участие в нарушении иммунного гомеостаза, развитии иммуносенесценции и поддержании воспаления рассматривается как вероятное и клинически значимое [174].

Резюмируя все вышесказанное, можно сделать заключение о том, что тяжесть течения и частота реактиваций герпесвирусных инфекций в значительной степени определяются состоянием иммунной системы. Пожизненная персистенция герпесвирусов и реактивация на фоне нарушений иммунного гомеостаза predisposes к развитию клинически значимых форм заболевания. К группам наибольшего риска относятся пациенты с иммунодефицитами, включая реципиентов трансплантатов солидных органов, онкогематологических больных, лиц с ВИЧ-инфекцией и пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. У данных категорий больных риск реактивации герпесвирусов обусловлен глубокими нарушениями клеточного звена иммунитета, дефицитом Т- и НК-клеточной активности, цитокиновым дисбалансом и нарушением механизмов антигенпрезентации. Реактивация ЦМВ, ВПГ-1 и -2, ВЭБ часто приводит к генерализованным инфекциям, поражению внутренних органов, развитию лимфопролиферативных осложнений и повышенной летальности. Герпесвирусные инфекции также опасны у новорождённых, беременных женщин и пожилых людей, что связано с физиологическими нарушениями иммунного надзора. У детей раннего возраста функциональная незрелость иммунной системы и ограниченные компенсаторные возможности повышают риск тяжёлых форм ЦМВ-инфекции, неонатального герпеса и ВО. При беременности развивается контролируемый

иммунодефицит, сопровождающийся подавлением клеточного звена и сдвигом к Th2-типу иммунного ответа, что облегчает первичное заражение и реактивацию вирусов герпеса — ЦМВ, ВПГ и ВВО, а также может быть связано с патологическими эффектами ВЭБ и ВГЧ-6. У пожилых людей иммуносенescенция и хроническое системное воспаление сопровождаются потерей наивных лимфоцитов, снижением Т-клеточного контроля и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, что способствует развитию возраст-ассоциированных заболеваний. Наиболее типичными проявлениями являются опоясывающий лишай и постгерпетическая невралгия, а также возрастает роль ЦМВ, ВПГ, ВЭБ и ВГЧ-6/7 как триггеров когнитивных, сосудистых и дегенеративных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 4

Герпесвирусные инфекции продолжают представлять серьёзную угрозу для лиц с различными формами нарушения функционирования иммунной системы независимо от их генеза. Совершенствование систем ранней диагностики и профилактики, включая проведение иммунологического мониторинга и внедрение вакцинопрофилактики, является приоритетным направлением, обеспечивающим снижение распространённости, тяжести течения и летальности, обусловленных герпесвирусными инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 4

1. Bradley H., Markowitz L.E., Gibson T., McQuillan G.M. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 — United States, 1999–2010. *J Infect Dis.* 2014;209(3):325–333. doi: 10.1093/infdis/jit458
2. Chemaitelly H., Nagelkerke N., Omori R., Abu-Raddad L.J. Characterizing herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence declines and epidemiological association in the United States. *PLoS One.* 2019;14(6):e0214151. doi: 10.1371/journal.pone.0214151
3. Woestenbergh P.J., Tjhi J.H., de Melker H.E. et al. Herpes simplex virus type 1 and type 2 in the Netherlands: seroprevalence, risk factors and changes during a 12-year period. *BMC Infect Dis.* 2016;16:364. doi: 10.1186/s12879-016-1707-8
4. Reward E.E., Muo S.O., Orabueze I.N.A., Ike A.C. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in Nigeria: a systematic review and meta-analyses. *Pathog Glob Health.* 2019;113(5):229–237. doi: 10.1080/20477724.2019.1678938
5. Al Mukdad S., Harfouche M., Farooqui U.S. et al. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and genital herpes in Australia and New Zealand: systematic review, meta-analyses and meta-regressions. *Epidemiol Infect.* 2023;151:e33. doi: 10.1017/S0950268823000183
6. Harfouche M., Maalmi H., Abu-Raddad L.J. Epidemiology of herpes simplexvirustype2 in Latin America and the Caribbean: systematic review, meta-analyses and metaregressions. *Sex Transm Infect.* 2021;97(7):490–500. doi: 10.1136/sextrans-2021-054972
7. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрушина М.П. Многолетние тенденции в распространённости вируса простого герпеса в популяции Сибири. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2010;(5):96–101.

8. Марданлы С.Г., Авдонина А.С., Ротанов С.В., Готвянская Т.П. Частота выявления серологических маркеров инфекций TORCH-группы у населения города Москвы. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2015;(4):44–49.
9. Балаева Т.В., Самодова О.В., Санников А.Л. Эпидемиологическая характеристика инфекции, вызванной вирусом герпеса 2 типа, в крупном центре Арктической зоны России. *Журнал инфектологии.* 2017;9(4):119–125. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-119-125
10. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И. и др. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2021;11(2):55–62. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55–62
11. Al Dossary R. Seroprevalence of Varicella Zoster virus in the Eastern province of Saudi Arabia in post-vaccination era. *Med Arch.* 2023;77(5):358–362. doi: 10.5455/medarch.2023.77.358-362
12. Lenis-Ballesteros V., Hincapié-Palacio D., Ochoa J. et al. Seroprevalence varicella zoster virus in Colombia: a community-based mixture models study. *IJID Reg.* 2025;15:100662. doi: 10.1016/j.ijregi.2025.100662
13. Amjadi O., Rafiei A., Haghshenas M. et al. A systematic review and meta-analysis of seroprevalence of varicella zoster virus: A nationwide population-based study. *J Clin Virol.* 2017;87:49–59. doi: 10.1016/j.jcv.2016.12.001
14. Thongmee T., Chansaenroj J., Klinfueng S. et al. Seroprevalence of antibodies against varicella zoster virus across all age groups during the post-COVID-19 pandemic period in Chonburi Province, Thailand. *Hum Vaccin Immunother.* 2024;20(1):2367283. doi: 10.1080/21645515.2024.2367283
15. Zuhair M., Smit G.S.A., Wallis G. et al. Estimation of the worldwide seroprevalence cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3):e2034. doi: 10.1002/rmv.2034
16. Дубоносова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди подростков в Российской Федерации: результаты одномоментного популяционного анализа серопревалентности. *Педиатрическая фармакология.* 2021;18(6):451–459. doi: 10.15690/pf.v18i6.2297
17. Al-Sadeq D.W., Zedan H.T., Aldewik N. et al. Human herpes simplex virus-6 (HHV-6) detection and seroprevalence among Qatari nationals and immigrants residing in Qatar. *IJID Reg.* 2021;2:90–95. doi: 10.1016/j.ijregi.2021.12.005
18. Politou M., Koutras D., Kaparos G. et al. Seroprevalence HHV-6 and HHV-8 among blood donors in Greece. *Virol J.* 2014;11:153. doi: 10.1186/1743-422X-11-153
19. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В. и др. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций. *Пермский медицинский журнал.* 2021;38(1):46–63. doi: 10.17816/pmj38146%63
20. Ablashi D.V., Berneman Z.N., Kramarsky B. et al. Human herpesvirus-7 (HHV-7). *In Vivo.* 1994;8(4):549–554
21. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Блох А.И. Распространённость антител к вирусу Эпштейна–Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор и метаанализ. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2021;65(3):276–286. doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286
22. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Тутельян А.В., Боброва М.В. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2021;98(6):685–696. doi: 10.36233/0372-9311-139

23. Ablashi D.V., Chatlynne L.G., Whitman J.E. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus, or Human Herpesvirus 8, diseases. *ASM Journals. Clinical Microbiology Reviews*. 2002;15(3). doi: 10.1128/cmr.15.3.439-464.2002
24. Chierighin A., Barozzi P., Petrisli E. et al. Multicenter prospective study for laboratory diagnosis HHV8 infection in solid organ donors and transplant recipients and evaluation of the clinical impact after transplantation. *Transplantation*. 2017;101(8):1935–1944. doi: 10.1097/TP.0000000000001740
25. Mwakigonja A.R., Pyakurel P., Kokhaei P. et al. Human herpesvirus-8 (HHV-8) sero-detection and HIV association in Kaposi's sarcoma (KS), non-KS tumors and non-neoplastic conditions. *Infect Agent Cancer*. 2008;3:10. doi: 10.1186/1750-9378-3-10
26. Амелина Е.А., Арсеньева В.А., Марданлы С.С. и др. Новые возможности диагностики инфекции, вызванной HHV-8, с использованием иммуноферментного анализа. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019;9(4):51–67 doi: 10.18565/epidem.2019.9.4.51–7
27. Satterwhite C.L., Torrone E., Meites E. et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis*. 2013;40(3):187–193. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318286bb53
28. Harfouche M., AlMukdad S., Alareeki A. et al. Estimated global and regional incidence and prevalence of herpes simplex virus infections and genital ulcer disease in 2020: mathematical modelling analyses. *Sex Transm Infect*. 2025;101(4):214–223. doi: 10.1136/sextrans-2024-056307
29. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(5):18–33.
30. Brown Z.A., Benedetti J., Ashley R. et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *New Engl J Med*. 1991;324:1247–1252.
31. Looker K.J., Magaret A.S., May M.T. et al. First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection. *Lancet Glob Health*. 2017;5(3):e300–e309. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30362-X
32. Bardach A., Cafferata M.L., Klein K. et al. Incidence and use of resources for chickenpox and herpes zoster in Latin America and the Caribbean — a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1263–1268. doi: 10.1097/INF.0b013e31826ff3a5
33. Barrenechea G.G., Bastos L.S. Evaluation of impact of one dose varicella vaccine on the incidence of chickenpox in Argentina. *Vaccine*. 2020;38(2):330–335. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.003
34. Lopez A.S., Zhang J., Marin M. Epidemiology of Varicella during the 2-dose Varicella vaccination program — United States, 2005–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(34):902–5. doi: 10.15585/mmwr.mm6534a4
35. Longbottom K., Lyall H. Neonatal varicella. *Arch Dis Child*. 2024;109(8):610–615. doi: 10.1136/archdischild-2022-324820
36. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н. и др. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(1):37–44. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44
37. Rostgaard K., Balfour H.H. Jr., Jarrett R. et al. Primary Epstein–Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226436.

38. Kuri A., Jacobs B.M., Vickaryous N. et al. Epidemiology of Epstein–Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2020;20(1):912.
39. Трунова О.А., Романенко Т.А., Старенькова О.В. Некоторые аспекты эпидемического процесса Эпштейна–Барр вирусной инфекции. *Университетская клиника*. 2017;1(3):204–209.
40. Аглямова Т.А., Хаертынова И.М., Нугманов Р.Т. и др. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе. *Практическая медицина*. 2017;4(105):56–62.
41. Васюк Т.С., Чистенко Г.Н. Типы эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в республике Беларусь. *Медицинские новости*. 2020;12(315):63–65.
42. Постановова Н.О., Софронова Л.В., Рысинская Т.К. Распространенность инфекционного мононуклеоза среди детей Пермского края. В сборнике: Актуальные вопросы педиатрии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 2017:188–191.
43. Баянова Т.А., Кудрявцева Д.П., Плотникова Ю.К. и др. Изменение заболеваемости некоторыми герпесвирусными инфекциями в популяции с высокой превалентностью ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019;11(3):75–84.
44. Бурмагина И.А., Поздеева М.А., Агафонов В.М. Инфекционный мононуклеоз в северном регионе. *Санитарный врач*. 2014;11:38–41.
45. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна–Барра, у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;(6):108–116.
46. Михнева С.А., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В. и др. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса. *Здоровье населения и среда обитания* — ЗНУСО. 2018;10 (307):50–54.
47. Филатова Е.Н., Солнцев Л.А., Уткин О.В. Характеристика сезонной компоненты многолетней заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Приволжском федеральном округе. *Инфекция и иммунитет*. 2017;(S):171.
48. Попкова М.И., Уткин О.В. Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в Нижегородской области в современный период. *Здоровье населения и среда обитания*. 2021;4 (337):79–86.
49. Сковрцова О.В., Пирогова С.О. Анализ структуры и динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом у взрослых по Курской области за период с 2016 по 2018 гг. по данным ОБУЗ «Областной клинической инфекционной больницы им. Н.А. Семашко». В сборнике статей IX Международной научно-практической конференции: Инновационное развитие науки и образования. 2020:191–196.
50. Colugnati F.A., Staras S.A., Dollard S.C., Cannon M.J. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Infect Dis*. 2007;7:71. doi: 10.1186/1471-2334-7-71
51. Bate S.L., Dollard S.C., Cannon M. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004. *J Clin Infect Dis*. 2010;50(11):1439–1447. doi: 10.1086/652438
52. Waters A., Jennings K., Fitzpatrick E. et al. Incidence of congenital cytomegalovirus infection in Ireland: implications for screening and diagnosis. *J Clin Virol*. 2014;59(3):156–160. doi: 10.1016/j.jcv.2013.12.007

53. Mirsalehi N., Yavarian J., Ghavami N. et al. Congenital cytomegalovirus infection in newborns suspected of congenital rubella syndrome in Iran: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):31. doi: 10.1186/s12887-023-04502-3
54. Александрова Е.П., Шахильдян В.И. Анализ заболеваемости цитомегаловирусной инфекции в Российской Федерации за период 2008-2018 гг. В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием/под ред. В.И. Покровского. М., 2020:9–10.
55. Reid G.E., Lynch J.P., Weigt S. et al. Herpesvirus respiratory infections in immunocompromised patients: epidemiology, management, and outcomes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(4):603–630. doi: 10.1055/s-0036-1584793
56. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Капранов Н.М. и др. Частота активации герпес-вирусных инфекций у реципиентов почечного трансплантата. *Клиническая медицина.* 2022;100(2–3):119–125. doi: 10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-119-125
57. Stewart A.G., Kotton C.N. What's new: updates on cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2024;108(4):884–897. doi: 10.1097/TP.0000000000004855
58. Haidar G., Boeckh M., Singh N. Cytomegalovirus Infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: state of the evidence. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl 1):S23–S31. doi: 10.1093/infdis/jiz454
59. Haidar G., Singh N. Viral infections in solid organ transplant recipients: novel updates and a review of the classics. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(6):579–588. doi: 10.1097/QCO.0000000000000409
60. Grossi P.A., Peghin M. Recent advances in cytomegalovirus infection management in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2024;29(2):131–137. doi: 10.1097/MOT.0000000000001139
61. Savassi-Ribas F., Gomes Dos Santos de Almeida S., Baez C.F. et al. Impact assessment and investigation of factors associated with herpesviruses viremia in the first year of renal transplantation. *J Med Virol.* 2020;92(1):107–112. doi: 10.1002/jmv.25580
62. Eslami Kojidi M., Shatizadeh Malekshahi S., Jabbari M.R. The simultaneous presence of active BK, Epstein–Barr, and human cytomegalovirus infection and their correlation by host factors in patients suspected of kidney transplant rejection. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):937. doi: 10.1186/s12879-024-09821-z
63. Dziedzic M., Sadowska-Krawczenko I., Styczynski J. Risk factors for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in malignancies: proposal for classification. *Anticancer Res.* 2017;37(12):6551–6556. doi: 10.21873/anticancer
64. Morfin F., Bilger K., Boucher A. et al. HSV excretion after bone marrow transplantation: a 4-year survey. *J Clin Virol.* 2004;30(4):341–345. doi: 10.1016/j.jcv.2004.03.002
65. Brissot E., Alsuliman T., Gruson B. et al. How to manage EBV reactivation and EBV-PTLD, CMV and human herpesvirus 6 reactivation and infection after allogeneic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC (update)]. *Bull Cancer.* 2017;104(12S):S181–S187. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.10.022
66. Lim W.H., Russ G.R., Coates P.T. Review of Epstein–Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disorder post-solid organ transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2006;11(4):355–366. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00596.x
67. Jakharia N., Howard D., Riedel D.J. CMV infection in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment strategies. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2021;13(3):123–140. doi: 10.1007/s40506-021-00253-w

68. Schmidt-Hieber M., Tridello G., Ljungman P. et al. The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *Ann Hematol.* 2019;98(7):1755–1763. doi: 10.1007/s00277-019-03669-z
69. Ljungman P., Brand R., Hoek J. et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis.* 2014;59(4):473–481. doi: 10.1093/cid/ciu364
70. Stefanizzi P., Moscara L., Palmieri C. et al. Safety profile of recombinant adjuvanted anti-herpes zoster vaccine (RZV) in high-risk groups: data from active surveillance program. Puglia (Italy), 2021–23. *Vaccine.* 2024;42(12):2966–2974. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.024
71. Dadwal S.S. Herpes virus infections other than cytomegalovirus in the recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(2):467–484. doi: 10.1016/j.idc.2019.02.012
72. Pellett Madan R., Hand J., AST Infectious Diseases Community of Practice. Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13518. doi: 10.1111/ctr.13518
73. Frozza F.T.B., Fazolo T., de Souza P.O. et al. A high CMV-specific T cell response associates with SARS-CoV-2-specific IL-17 T cell production. *Med Microbiol Immunol.* 2023;212(1):75–91. doi: 10.1007/s00430-022-00758-1
74. Gold J.E., Okyay R.A., Licht W.E. et al. Investigation of Long COVID prevalence and its relationship to Epstein–Barr Virus reactivation. *Pathogens.* 2021;10(6):763. doi: 10.3390/pathogens10060763
75. Firth C., Harrison R., Ritchie S. et al. Cytomegalovirus infection is associated with an increase in systolic blood pressure in older individuals. *QJM.* 2016;109(9):595–600. doi: 10.1093/qjmed/hcw026
76. Weber S., Kehl V., Erber J. et al. CMV seropositivity is a potential novel risk factor for severe COVID-19 in non-geriatric patients. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268530. doi: 10.1371/journal.pone.0268530
77. Nunn A.V.W., Guy G.W., Botchway S.W. et al. SARS-CoV-2 and EBV; the cost of a second mitochondrial “whammy”? *Immun Ageing.* 2021;18(1):40. doi: 10.1186/s12979-021-00252-x
78. Carneiro V.C.S., Alves-Leon S.V., Sarmiento D.J.S. et al. Herpesvirus and neurological manifestations in patients with severe coronavirus disease. *Viol J.* 2022;19(1):101. doi: 10.1186/s12985-022-01828-9
79. Banko A., Miljanovic D., Cirkovic A. Systematic review with meta-analysis of active herpesvirus infections in patients with COVID-19: old players on the new field. *Int J Infect Dis.* 2023;130:108–125. doi: 10.1016/j.ijid.2023.01.036
80. Diez-Domingo J., Parikh R., Bhavsar A.B. et al. Can COVID-19 increase the risk of Herpes Zoster? A narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(4):1119–1126. doi: 10.1007/s13555-021-00549-1
81. Steininger C., Puchhammer-Stockl E., Popow-Kraupp T. Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2006;37(1):1–9.
82. Chen T., Hudnall S.D. Anatomical mapping of human herpesvirus reservoirs of infection. *Mod Pathol.* 2006;19(5):726–737. doi: 10.1038/modpathol.3800584

83. Maidji E., Somsouk M., Rivera J.M. et al. Replication of CMV in the gut of HIV-infected individuals and epithelial barrier dysfunction. *PLoS Pathog.* 2017;13(2):e1006202. doi: 10.1371/journal.ppat.1006202
84. Ku H.C., Tsai Y.T., Konara-Mudiyanselage S.P. et al. Incidence of Herpes Zoster in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2300. doi: 10.3390/jcm10112300
85. Song J.Y., Lee J.S., Jung H.W. et al. Herpes zoster among HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: Korean HIV cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53(3):417–418. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181b1d6dc
86. Blank L.J., Polydefkis M.J., Moore R.D. et al. Herpes zoster among persons living with HIV in the current antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(2):203–207. doi: 10.1097/QAI.0b013e318266cd3c
87. Nacher M., Basurko C., Adenis A. et al. Predictive factors of herpes zoster HIV-infected patients: another adverse effect of crack cocaine. *PLoS One.* 2013;8(11):e80187. doi: 10.1371/journal.pone.0080187
88. Hawkins K.L., Gordon K.S., Levin M.J. et al. Herpes Zoster and Herpes Zoster vaccine rates among adults living with and without HIV in the veterans aging cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;79(4):527–533. doi: 10.1097/QAI.0000000000001846
89. Lee Y.C., Hung C.C., Tsai M.S. et al. Incidence and risk factors of herpes zoster in human immunodeficiency virus-positive patients initiating combination antiretroviral therapy in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018;51(1):38–44. doi: 10.1016/j.jmii.2016.04.011
90. Sneller M.C., Lane H.C. HIV/IL-2 and EBV-associated lymphoproliferative diseases: cause and effect or coincidence? *HIV Med.* 2014;15(1):1–2. doi: 10.1111/hiv.12092
91. Zealiyas K., Teshome S., Berhe N. et al. The burden of Epstein–Barr Virus (EBV) and its determinants among adult HIV-positive individuals in Ethiopia. *Viruses.* 2023;15(8):1743. doi: 10.3390/v15081743
92. Shindiapina P., Ahmed E.H., Mozhenkova A. et al. Immunology of EBV-related lymphoproliferative disease in HIV-positive individuals. *Front Oncol.* 2020;10:1723. doi: 10.3389/fonc.2020.01723
93. da Silva S.R., de Oliveira D.E. HIV, EBV and KSHV: viral cooperation in the pathogenesis of human malignancies. *Cancer Lett.* 2011;305(2):175–185. doi: 10.1016/j.canlet.2011.02.007
94. Penzhorn I.H., Schneider J.W., Sher-Locketz C. The prevalence of Epstein–Barr virus in plasma cell neoplasms is higher in HIV-positive individuals. *Int J Surg Pathol.* 2023;31(5):564–571. doi: 10.1177/10668969221113490
95. Kollmann T.R., Kampmann B., Mazmanian S.K. et al. Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny. *Immunity.* 2017;46(3):350–363. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009
96. Srinivasan J., Lancaster J.N., Singarapu N. et al. Age-related changes in thymic central tolerance. *Front Immunol.* 2021;12:676236. doi: 10.3389/fimmu.2021.676236
97. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085
98. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–433.
99. True H., Blanton M., Sureshchandra S. et al. Monocytes and macrophages in pregnancy: The good, the bad, and the ugly. *Immunol Rev.* 2022; 308(1):77–92. doi: 10.1111/imr.13080

100. Rao V.A., Kurian N.K., Rao K.A. Cytokines, NK cells and regulatory T cell functions in normal pregnancy and reproductive failures. *Am J Reprod Immunol.* 2023;89(2):e13667. doi: 10.1111/aji.13666.
101. Davis N.L., King C.C., Kourtis A.P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res.* 2017;109(5):336–346. doi: 10.1002/bdra.23601
102. Saldan A., Forner G., Mengoli C. et al. Strong cell-mediated immune response to human cytomegalovirus is associated with increased risk of fetal infection in primarily infected pregnant women. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1228–1234. doi: 10.1093/cid/civ561
103. Chatzakis C., Ville Y., Makrydimas G. et al. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):870–883.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.038
104. Stephenson-Famy A., Gardella C. Herpes simplex virus infection during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(4):601–614. doi: 10.1016/j.ogc.2014.08.006
105. Allen U.D., Robinson J.L.; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections. *Paediatr Child Health.* 2014;19(4):201–212. doi: 10.1093/pch/19.4.201
106. Brown Z.A., Wald A., Morrow R.A. et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA.* 2003;289(2):203–209. doi: 10.1001/jama.289.2.203
107. Hammad W.A.B., Konje J.C. Herpes simplex virus infection in pregnancy — an update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;259:38–45. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.055
108. Singal A., Schwartz R.A., Bhate C. Herpes zoster infection in pregnancy: features and consequences. *Arch Dermatol Res.* 2024;316(4):107. doi: 10.1007/s00403-024-02842-3
109. Frantzis I., Messina M., Taylor J.M. et al. Varicella in the neonatal ICU due to the Varicella vaccine Oka strain. *J Neonatal Perinatal Med.* 2023;16(1):179–182. doi: 10.3233/NPM-221031
110. Kenneson A., Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;17(4):253–276. doi: 10.1002/rmv.535
111. Longbottom K., Lyall H. Neonatal varicella. *Arch Dis Child.* 2024;109(8):610–615. doi: 10.1136/archdischild-2022-324820
112. Hayward K., Cline A., Stephens A., Street L. Management of herpes zoster (shingles) during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(7):887–894. doi: 10.1080/01443615.2018.1446419
113. Ion A., Orzan O.A., Bălăceanu-Gurău B. Varicella Zoster virus infection and pregnancy: an optimal management approach. *Pathogens.* 2025;14(2):151. doi: 10.3390/pathogens14020151
114. Smith C.K., Arvin A.M. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(4):209–217. doi: 10.1016/j.siny.2008.11.008
115. Zhu P., Chen Y.J., Hao J.H. et al. Maternal depressive symptoms related to Epstein–Barr virus reactivation in late pregnancy. *Sci Rep.* 2013;3:3096. doi: 10.1038/srep03096
116. Elliott S.E., Parchim N.F., Kellems R.E. et al. A pre-eclampsia-associated Epstein–Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50. *Clin Immunol.* 2016;168:64–71. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.002
117. Kim Y., Kim H.S., Park J.S. et al. Identification of Epstein–Barr virus in the human placenta and its pathologic characteristics. *J Korean Med Sci.* 2017;32(12):1959–1966. doi: 10.3346/jkms.2017.32.12.1959
118. Савченко Т.Н., Алешкин В.А., Агаева М.И. и др. Беременность и инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014;(5):22–27.

119. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Блох А.И. Распространённость антител к вирусу Эпштейна–Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор и метаанализ. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021;65(3):276–286. doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286
120. Кокорева С.П., Котлова В.Б., Разуваев О.А. Хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: клинический случай. *Медицинский совет*. 2021;(17):136–143. doi: 10.21518/2079-701X-2021-17-136-143
121. Chan K.H., Tam J.S., Peiris J.S. et al. Epstein–Barr virus (EBV) infection in infancy. *J Clin Virol*. 2001;21(1):57–62. doi: 10.1016/s1386-6532(01)00149-4
122. Cohen J.I. Epstein–Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343(7):481–492. doi: 10.1056/NEJM200008173430707
123. Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешик С.Г. Принципы терапии хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(2):38–46. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46
124. Miura H., Kawamura Y., Ohye T. et al. Inherited chromosomally integrated Human Herpesvirus 6 is a risk factor for spontaneous abortion. *J Infect Dis*. 2021;223(10):1717–1723. doi: 10.1093/infdis/jiaa606
125. Zerr D.M., Meier A.S., Selke S.S. et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med*. 2005;352(8):768–776. doi: 10.1056/NEJMoa042207
126. Laina I., Syriopoulou V.P., Daikos G.L. et al. Febrile seizures and primary human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Neurol*. 2010;42(1):28–31. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.07.016
127. Ward K.N. The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent. *J Clin Virol*. 2005;32(3):183–193. doi: 10.1016/j.jcv.2004.11.008
128. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G. et al. Human herpesviruses-6 and -7 encephalitis in immunocompetent infants: are they really so uncommon? *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(4):1131–1136.
129. Leach C.T. Human herpesvirus-6 and -7 infections in children: agents of roseola and other syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(3):269–274. doi: 10.1097/00008480-200006000-00017
130. Foadi T., Rossi V., Paolucci S. et al. Human Herpes Virus 7-related encephalopathy in children. *Acta Biomed*. 2022; 92(S4):e2021415. doi: 10.23750/abm.v92iS4.12664
131. Chen X., Zhao H., Jiang C. et al. Human herpes virus-7-related severe encephalitis diagnosed using mNGS in immunocompetent pediatric patients. *Virol J*. 2025;22(1):287. doi: 10.1186/s12985-025-02841-4
132. Komaroff A.L., Rizzo R., Ecker J.L. Human Herpesviruses 6A and 6B in reproductive diseases. *Front Immunol*. 2021;12:648945. doi: 10.3389/fimmu.2021.648945
133. Gaccioli F., Lager S., de Goffau M.C. et al. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to preeclampsia. *Nat Microbiol*. 2020;5(7):901–908. doi: 10.1038/s41564-020-0711-3
134. Yilmaz M., Yasar C., Aydin S. et al. Human Herpesvirus 6 encephalitis in an immunocompetent pregnant patient and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;171:106–108. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.05.026
135. Khalil A., Heath P.T., Jones C.E. et al. Congenital cytomegalovirus infection: update on screening, diagnosis and treatment: Scientific impact paper No. 56. *BJOG*. 2025;132(2):e42–e52. doi: 10.1111/1471-0528.17966
136. Parikh R., Singer D., Chmielewski-Yee E. et al. Effectiveness and safety of recombinant zoster vaccine: a review of real-world evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(3):2263979. doi: 10.1080/21645515.2023.2263979

137. Parikh R., Widenmaier R., Lecrenier N. A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations. *Expert Rev Vaccines*. 2021;20(9):1065–1075. doi: 10.1080/14760584.2021.1956906
138. Santoro A., Bientinesi E., Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev*. 2021;71:101422. doi: 10.1016/j.arr.2021.101422
139. Ajoolabady A., Pratico D., Tang D. et al. Immunosenescence and inflammaging: Mechanisms and role in diseases. *Ageing Res Rev*. 2024;101:102540. doi: 10.1016/j.arr.2024.102540
140. Dewan S.K., Zheng S.B., Xia S.J. et al. Senescent remodeling of the immune system and its contribution to the predisposition of the elderly to infections. *Chin Med J*. 2012;125(18):3325–3331.
141. Bulut O., Kilic G., Domínguez-Andrés J. et al. Overcoming immune dysfunction in the elderly: trained immunity as a novel approach. *Int Immunol*. 2020;32(12):741–753. doi: 10.1093/intimm/dxaa052
142. Teissier T., Boulanger E., Cox L.S. Interconnections between inflammageing and immunosenescence during ageing. *Cells*. 2022;11(3):359. doi: 10.3390/cells11030359
143. Marra F., Parhar K., Huang B. et al. Risk factors for Herpes Zoster infection: a meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(1):ofaa005. doi: 10.1093/ofid/ofaa005
144. Nikolic-Žugich J., van Lier R.A.W. Cytomegalovirus (CMV) research in immune senescence comes of age: overview of the 6th International Workshop on CMV and Immunosenescence. *Geroscience*. 2017;39(3):245–249. doi: 10.1007/s11357-017-9984-8
145. de Oliveira Gomes J., Gagliardi A.M., Andriolo B.N. et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;10(10):CD008858. doi: 10.1002/14651858.CD008858.pub5
146. Stowe R.P., Peek M.K., Cutchin M.P. et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 is associated with cytomegalovirus and age. *J Med Virol*. 2012;84(11):1797–1802. doi: 10.1002/jmv.23397
147. Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Львов Н.Д. и др. Показатели иммунного воспаления у больных пожилого возраста с соматической патологией и сопутствующей герпесвирусной инфекцией. *Клиническая геронтология*. 2014;20(11-12):20–25.
148. Parisi S.G., Basso M., Del Vecchio C. et al. Viral infections of the central nervous system in elderly patients: a retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2016;44:8–10. doi: 10.1016/j.ijid.2016.01.012
149. Letenneur L., Pérès K., Fleury H. et al. Seropositivity to herpes simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2008;3(11):e3637. doi: 10.1371/journal.pone.0003637
150. Griffiths P., Baraniak I., Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Pathol*. 2015;235(2):288–297. doi: 10.1002/path.4437
151. Lanfermeijer J., de Greef P.C., Hendriks M. et al. Age and CMV-infection jointly affect the EBV-specific CD8+ T-cell repertoire. *Front Aging*. 2021;2:665637. doi: 10.3389/fragi.2021.665637
152. Schober K., Buchholz V.R., Busch D.H. TCR repertoire evolution during maintenance of CMV-specific T-cell populations. *Immunol Rev*. 2018;283(1):113–128. doi: 10.1111/imr.12654
153. Koch S., Larbi A., Ozcelik D. et al. Cytomegalovirus infection: a driving force in human T cell immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1114:23–35. doi: 10.1196/annals.1396.043
154. Извекова И.Я., Михайленко М.А., Краснова Е.И. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2018;(4):90–96.

155. Stowe R.P., Kozlova E.V., Yetman D.L. et al. Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. *Exp Gerontol.* 2007;42(6):563–570. doi: 10.1016/j.exger.2007.01.005
156. Nikolich-Zugich J., Goodrum F., Knox K. et al. Known unknowns: how might the persistent herpesvirome shape immunity and aging? *Curr Opin Immunol.* 2017;48:23–30. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.011
157. Барышевская Л.А., Владимирова Т.Ю., Зелева О.В. и др. Хроническое воспаление небных миндалин, ассоциированное с вирусом Эпштейна–Барр. *Наука и инновации в медицине.* 2018;3(1):6–10. doi: 10.35693/2500-1388-2018-0-1-6-10
158. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей/под ред. В.А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2013. 670 с.
159. Кудряшева И.А. Клинико-патогенетическое значение исследований иммуноцитотокинового статуса при внебольничной пневмонии на фоне герпесвирусных инфекций у пожилых: дисс. ... докт. мед. наук. Астрахань, 2009.
160. Долгих Т.И., Минакова Е.Ю., Сербаяев Д.А. Герпесвирусные инфекции: стратегия диагностики. *Поликлиника.* 2014;(4):4–7.
161. Wang C., Liu Y., Xu L.T. et al. Effects of aging, cytomegalovirus infection, and EBV infection on human B cell repertoires. *J Immunol.* 2014;192(2):603–611. doi: 10.4049/jimmunol.1301384
162. Hong J.Y., Ko Y.H., Kim S.J. Epstein–Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: a concise review and update. *Curr Opin Oncol.* 2015;27(5):392–398. doi: 10.1097/CCO.0000000000000210
163. Tiwari D., Srivastava G., Indari O. et al. An in-silico insight into the predictive interaction of apolipoprotein-E with Epstein–Barr virus proteins and their probable role in mediating Alzheimer’s disease. *J Biomol Struct Dyn.* 2023;41(18):8918–8926. doi: 10.1080/07391102.2022.2138978
164. Bruno F., Abondio P., Bruno R. et al. Alzheimer’s disease as a viral disease: revisiting the infectious hypothesis. *Ageing Res Rev.* 2023;91:102068. doi: 10.1016/j.arr.2023.102068
165. Smeltzer J.P., Howard M.T., Gonsalves W.I. et al. Epstein-barr virus infection in an elderly nonimmunocompromised adult successfully treated with rituximab. *Case Rep Hematol.* 2014;2014:641483. doi: 10.1155/2014/641483
166. White D.W., Suzanne Beard R., Barton E.S. Immune modulation during latent herpesvirus infection. *Immunol Rev.* 2012;245(1):189–208. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01074.x
167. Kobayashi N., Nishiyama T., Yamauchi T. et al. Attenuation of human herpesvirus 6B reactivation by aging. *J Med Virol.* 2019;91(7):1335–1341. doi: 10.1002/jmv.25434
168. Berzero G., Campanini G., Vegezzi E. et al. Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(2):e942. doi: 10.1212/NXI.0000000000000942
169. Riva N., Franconi I., Meschiari M. et al. Acute human herpes virus 7 (HHV-7) encephalitis in an immunocompetent adult patient: a case report and review of literature. *Infection.* 2017;45(3):385–388. doi: 10.1007/s15010-017-1014-3
170. Romanescu C., Schreiner T.G., Mukovozov I. The role of Human Herpesvirus 6 infection in Alzheimer’s disease pathogenicity — a theoretical mosaic. *J Clin Med.* 2022;11(11):3061. doi: 10.3390/jcm11113061
171. Huang C., Liu W., Ren X. et al. Association between human herpesvirus 6 (HHV-6) and cognitive function in the elderly population in Shenzhen, China. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(10):2407–2415. doi: 10.1007/s40520-022-02170-4

172. Yarmohammadi H., Razavi A., Shahrabi Farahani M. et al. Characteristics of HHV-7 meningitis: a systematic review. *J Neurol.* 2023;270(12):5711–5718. doi: 10.1007/s00415-023-11950-5
173. Corral Í., Sainz de la Maza S., Rodríguez M. et al. Molecular detection of human herpesvirus 7 DNA in cerebrospinal fluid from adult patients with neurological disorders. *J Neurovirol.* 2018;24(3):333–338. doi: 10.1007/s13365-018-0618-4
174. Mekli K., Lophatananon A., Cant R. et al. Investigation of the association between the antibody responses to neurotropic viruses and dementia outcomes in the UK Biobank. *PLoS One.* 2022;17(10):e0274872. doi: 10.1371/journal.pone.0274872

Глава 5

Профилактика герпесвирусных инфекций

Методы профилактики герпесвирусных инфекций человека на современном этапе находят недостаточное отражение как в литературных источниках, так и в нормативных и методических документах. Больше всего внимания уделяется профилактике ВО и опоясывающего лишая, которой посвящён раздел XXXVI санитарных правил СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Отдельные документы или их разделы о профилактике инфекций, вызванных ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/6В, ВГЧ-7 и ВГЧ-8, в Российской Федерации отсутствуют.

5.1. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *ALPHAHERPESVIRINAE*

В большинстве государств на настоящий момент меры по профилактике инфекций, вызванных ВПГ, не разработаны. Единичные публикации свидетельствуют о поиске эффективных подходов как к предотвращению заражения ВПГ-1 и ВПГ-2, так и к профилактике реактивации инфекции.

Так, в США уделяется особое внимание вопросам предотвращения инфицирования детей ВПГ-1 и ВПГ-2 от матерей как во время родов, так и при дальнейшем уходе за ребёнком. Эти меры включают в себя родоразрешение через кесарево сечение для матерей с активными генитальными герпесвирусными поражениями и сокращение контактов новорождённых с лицами с клиническими проявлениями герпеса [1–3].

Рекомендации Американского общества специалистов по инфекционным заболеваниям при трансплантации содержат положения о необходимости использования ацикловира и его производных для профилактики реактивации инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2, у серопозитивных к ним реципиентов органов и тканей [4].

Помимо мер неспецифической профилактики, в научном сообществе активно обсуждается вопрос вакцинации против ВПГ. Разработка вакцины против забо-

левания, вызываемого ВПГ, на протяжении многих лет была сложной задачей. На сегодняшний день продолжается поиск безопасных средств специфической профилактики этой инфекции, а эффективность уже разработанных препаратов активно изучается. По состоянию на 2024 г. за рубежом были разработаны и прошли различные стадии испытаний 12 потенциальных вакцин, включая субъединичные, живые, ДНК-вакцины и мРНК-вакцины. Несколько из них — SL-V20, HF10, VC2 и mRNA-1608 — показали многообещающие результаты в ходе доклинических испытаний. А такие кандидаты, как GEN-003 (субъединичная вакцина от Genocsea), HerpV (субъединичная вакцина от Agenesis), 0ΔNLS/RVx201 (живая аттенуированная реплицирующаяся вакцина от Rational Vaccines), HSV 529 (реплицирующаяся дефектная вакцина от Sanofi Pasteur) и COR-1 (вакцина на основе ДНК от Anteris Technologies) продемонстрировали свой потенциал в ходе клинических испытаний [5]. Однако ни одна из перечисленных потенциальных зарубежных вакцин пока не допущена до применения.

В нашей стране еще в 1980-е гг. проблема профилактики герпесвирусных инфекций была возведена в ранг общегосударственной. Подтверждением тому является изданный 05.09.1984 приказ Министерства здравоохранения СССР № 1030 «Об организации лечебно-профилактических мероприятий по борьбе с герпетическими заболеваниями», в котором отмечается, что в работе по диагностике, лечению и профилактике герпесвирусных инфекций имеются серьезные недостатки, а научные исследования по проблеме герпеса недостаточно скоординированы. Для изменения сложившейся ситуации в стране были предусмотрены: организация широкой сети консультативно-диагностических отделений для лечения и профилактики герпеса у населения; создание Всесоюзного центра по герпесу; расширение комплексных исследований по проблеме герпесных инфекций; осуществление регистрации и учёта больных герпесом; внедрение специфической диагностики герпеса; повышение квалификации врачей разных специальностей по вопросам герпесвирусных инфекций; разработка и внедрение в практику препаратов для лечения и специфической профилактики герпесных инфекций; подготовка и выпуск материалов для массовой санитарно-просветительной работы по лечению и профилактике герпеса. Распад СССР не позволил в полной мере реализовать задуманное, в 2020 г. приказ Министерства здравоохранения СССР от 05.09.1984 № 1030 «Об организации лечебно-профилактических мероприятий по борьбе с герпетическими заболеваниями» вошел в Перечень отдельных актов СССР, признанных недействующими на территории Российской Федерации (утверждён приказом Минздрава России от 24.08.2020 № 889).

В настоящее время в России с 01.01.2025 действуют клинические рекомендации «Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция» (одобрены Минздравом России), которые определяют требования к профилактике заболеваний, вызванных ВПГ-1 и ВПГ-2. Так, в целях предупреждения развития генитального герпеса рекомендовано:

- информирование населения путём консультирования пациентов при обращении за медицинской помощью о способах передачи ВПГ, о необходимости исключения случайных половых контактов и использования барьерных методов контрацепции при всех видах половых контактов;

- для предотвращения передачи ВПГ от матери к ребёнку осуществлять обследование беременных женщин с эпизодами генитального герпеса в анамнезе у партнера; беременным, у которых партнер болен аногенитальным герпесом, во время полового акта использовать презервативы, а при наличии у партнера клинических проявлений аногенитального герпеса половой акт не рекомендуется; проводить информационно-профилактические беседы с женщинами при планировании беременности и с беременными о снижении рисков инфицирования ВПГ во время беременности; по возможности избегать инвазивных процедур во время родов;
- для профилактики инфицирования здорового полового партнера рекомендовано отказаться от половых контактов во время рецидива герпетической инфекции, а при регулярных половых контактах у взрослых применять валацикловир (взрослым 500 мг перорально 1 раз в сутки в течение 12 мес) и использовать барьерные методы контрацепции.

В 2010 г. главным государственным санитарным врачом Российской Федерации были утверждены методические рекомендации МР 3.3.1.0002-10 «Иммунизация вакциной «Витагерпавак» (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов». На момент разработки указанной отечественной вакцины за рубежом препараты подобного рода отсутствовали. Вакцина «Витагерпавак» содержит лиофилизированный инактивированный антиген ВПГ-1 и ВПГ-2, выращенных на перевиваемой линии клеток Vero B, и показала высокую эффективность в специфической профилактике рецидивов хронической герпетической инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2 [6].

В соответствии с инструкцией производителя (АО «Фирма «Витафарма») результатом вакцинации являются активация клеточного иммунитета, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма.

Были выделены группы лиц, подлежащие иммунизации:

- больные инфекцией, вызванной ВПГ-1 и/или ВПГ-2, у которых реактивация происходит 3 и более раз в год;
- пожилые люди — на общих основаниях;
- ВИЧ-инфицированные пациенты в 1-й и 2-й стадии — до развития активной симптоматики СПИД.

По состоянию на 2025 г. вакцина «Витагерпавак» является единственным препаратом для специфической профилактики простого герпеса в России, внесённым в Государственный реестр лекарственных средств (регистрационный номер Р N003193/01).

Мероприятия, направленные на профилактику ВО и опоясывающего лишая, вызванных ВВО, в России регламентированы санитарными правилами СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Неспецифическая профилактика ВО представлена противоэпидемическими мероприятиями в очагах инфекции [7] и включает:

- выявление и изоляцию источников инфекции;

- определение круга контактных с заболевшим лиц — ранее не болевших и не привитых, и установление за ними медицинского наблюдения сроком на 21 календарный день с момента изоляции из очага последнего заболевшего;
- прекращение приёма лиц, не контактировавших с заболевшим, не болевших ВО и не привитых против этой инфекции, в организованные детские коллективы и медицинские стационары неинфекционного профиля на протяжении 21 календарного дня с момента изоляции последнего заболевшего с диагнозом ВО;
- запрет на участие в массовых мероприятиях лиц, находившихся в контакте с больным ВО в организованном детском коллективе, а также перевод таких лиц в другие группы (коллективы);
- проведение влажной уборки помещений с применением моющих и (или) дезинфицирующих средств, проветривания во всех очагах ВО, а также дезинфекции воздуха бактерицидными облучателями в организованных коллективах (детские образовательные и медицинские организации);
- соблюдение правил личной гигиены всеми лицами, находящимися в очаге ВО, и др.

Несмотря на многолетний опыт применения мер неспецифической профилактики ВО в очагах по месту жительства и в организованных коллективах детей и взрослых, основной мерой защиты населения от инфекции является вакцинация [8].

Специфическая профилактика ВО проводится в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утверждённого Приказом Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Вакцинации подлежат ранее не привитые и не болевшие ВО дети и взрослые из групп риска.

Перечень групп риска включает:

- лица с высоким риском тяжёлого клинического течения и осложнений этой инфекции (лица, страдающие тяжёлыми хроническими заболеваниями лёгких, сердечно-сосудистой системы, метаболическими, эндокринными расстройствами, нервно-мышечными расстройствами, муковисцидозом; больные острым лейкозом; лица, получающие иммунодепрессанты, системные стероиды; пациенты, которым планируется проводить лучевую терапию или трансплантацию);
- пациенты и воспитанники учреждений стационарного социального обслуживания с круглосуточным пребыванием (дома ребёнка, детские дома, интернаты);
- женщины, планирующие беременность (не менее чем за 3 мес);
- лица, подлежащие призыву на военную службу;
- медицинский персонал;
- работники организаций, осуществляющих образовательную деятельность, прежде всего, с круглосуточным пребыванием обслуживаемых лиц.

В России зарегистрирована живая аттенуированная вакцина для профилактики ВО с коммерческим наименованием Варилрикс (производитель АО

«ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Бельгия, Италия, США; регистрационный номер ЛП-№(005585)-(РГ-RU)). Отечественные вакцины для профилактики этой инфекции в настоящий момент отсутствуют [9].

Первая живая аттенуированная вакцина для профилактики ВО (vOka) была разработана в Японии в 1974 г. [10]. Позже на её основе была создана живая аттенуированная вакцина Oka/Merck [11]. Все существующие на настоящий момент вакцины против ВО основаны на штамме Oka. Помимо моновалентных вакцин против ВО, также разработаны поливалентные препараты (например, против кори, эпидемического паротита, краснухи и ВО) [12–14]. Эффективность вакцинации против ВО после 1-й прививки составляет 55–87%, после 2-й — 84–98% [12]. По этой причине многие программы вакцинации против ВО рекомендуют двухпрививочную схему. Так, в США иммунизация проводится детям в течение 1-го года жизни двукратно с интервалом между прививками от 4 до 8 нед [14]. Вакцины против ВО обычно хорошо переносятся, и серьёзные побочные эффекты после вакцинации возникают редко. Однако описаны случаи развития ВО, вызванной вакцинным штаммом, у пациентов с ослабленным иммунитетом. Вакцины против ВО противопоказаны беременным женщинам и людям с тяжёлым гуморальным или клеточным иммунодефицитом [15].

Помимо профилактических вакцин, также существуют препараты для лечения опоясывающего лишая, которые нацелены на повышение иммунной защиты и сокращение числа и тяжести рецидивов болезни [16–18]. При этом наибольшую эффективность показывают не живые, а рекомбинантные препараты.

Так, исследование по профилактике опоясывающего герпеса показало, что эффективность живой вакцины составляет 51,3% у взрослых в возрасте ≥ 60 лет, 63,9% у взрослых в возрасте 60–69 лет и 37,6% у взрослых в возрасте ≥ 70 лет [19]. В то же время рекомбинантная вакцина продемонстрировала более высокую эффективность — 97,2 и 91,3% у взрослых в возрасте ≥ 50 и ≥ 70 лет соответственно [20, 21].

5.2. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *BETAHERPESVIRINAE*

На современном этапе комплексные меры неспецифической профилактики ЦМВ-инфекции не разработаны. О мерах профилактики инфекций, вызванных ВГЧ-6А/6В и ВГЧ-7, в доступной научной литературе не сообщается. Зарегистрированные вакцины для профилактики инфекций, вызываемых *Betaherpesvirinae*, отсутствуют.

Наибольшее внимание уделяется профилактике врождённой ЦМВ-инфекции, т. к. она является наиболее распространённой, но при этом недооценённой причиной пороков развития у новорождённых. Несмотря на важность этой проблемы для клинической медицины и общественного здравоохранения, остаются нерешёнными вопросы о наиболее эффективных методах диагностики инфекции у матерей и новорождённых, а также об оптимальных стратегиях профилактики и лечения инфицированных матерей и новорождённых. Данные, представленные в литературе, свидетельствуют, что врождённая ЦМВ-инфекция остаётся приоритетным направлением исследований, но их результаты ещё

предстоит внедрить в клиническую практику. На настоящий момент в ряде государств профилактические меры сводятся к обследованию матерей на маркеры ЦМВ. Высказываются предложения по этиотропному лечению инфицированных новорождённых, разрабатываются образовательные программы для женщин детородного возраста [22].

Ещё одним направлением неспецифической профилактики ЦМВ-инфекции является снижение риска инфицирования при переливании донорской крови и её компонентов. В большинстве государств, в том числе в России, этой проблеме уделяется недостаточное внимание, а меры, направленные на предотвращение трансфузионной передачи вируса, не применяются. В мировой практике рассматриваются две стратегии защиты реципиентов: лейкоредукция и отбор препаратов крови от серонегативных доноров [23].

В настоящий момент в мире отсутствуют вакцины для профилактики ЦМВ-инфекции. При этом высокое медико-социальное значение этой инфекции определяет актуальность проведения исследований по разработке средств специфической профилактики. В разных государствах ведутся работы по созданию таких препаратов. Поскольку важную роль в проникновении вируса в клетки хозяина играют поверхностные гликопротеиды, то во многие кандидатные препараты включаются именно эти белки. Не стал исключением и ЦМВ. Рекомбинантная кандидатная вакцина против ЦМВ была разработана на основе гликопротеида gB (gB/MF59). В 2009 г. были опубликованы результаты II фазы клинических испытаний, в ходе которых кандидатный препарат получали серонегативные женщины детородного возраста. Эффективность была недостаточной и достигала всего 50%, а ряд привитых впоследствии были инфицированы ЦМВ, в 1 случае имело место развитие врождённой ЦМВ-инфекции у ребёнка, рождённого от привитой матери, у которой во время беременности развилась первичная ЦМВ-инфекция [24].

В последующем был разработан ряд альтернативных кандидатов. Так, компанией «Astellas Pharma» проведены клинические испытания препарата ASP0113 — ДНК-вакцины, содержащей плазмиды, кодирующие фосфопротейин 65 ЦМВ и гликопротеин gB. Несмотря на то что по результатам клинических испытаний у пациентов не выявлено серьёзных побочных эффектов, связанных с введением ASP0113, доля лиц, у которых после вакцинации сформировался гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ к ЦМВ, не превышала 66,7% [25].

В марте 2019 г. биофармацевтическая компания «Helocyte» (США) и Национальный медицинский центр «City of Hope» (США) объявили о положительных результатах II фазы исследований препарата Triplex. Триплексная вакцина против ЦМВ предназначена для усиления адаптивной реконституции NK- и Т-клеток после трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток. В ходе исследования установлено, что триплексная вакцина улучшила восстановление адаптивных NK-клеток и ЦМВ-специфичных Т-клеток после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфомой и миеломой. Однако для определения клинического влияния такой модуляции иммунного ответа необходимы дальнейшие исследования [26].

Компания «Moderna» разработала кандидатную вакцину против ЦМВ на основе мРНК (mRNA-1647), результаты клинических испытаний которой про-

демонстрировали устойчивый иммунный ответ как у серонегативных, так и у серопозитивных участников. Имело место значительное повышение титра нейтрализующих ЦМВ антител, особенно в фибробластах и эпителиальных клетках, устойчивый иммунный ответ сохранялся до 18 мес после вакцинации. Препарат вызвал сильный иммунный ответ Т-клеток и В-клеток памяти, что говорит о её потенциале в обеспечении долгосрочной защиты от ЦМВ-инфекции. В рамках продолжающегося исследования III фазы проводится оценка безопасности и иммуногенности mRNA-1647 у женщин детородного возраста. Предварительные данные свидетельствуют о том, что препарат может предотвратить передачу ЦМВ от матери ребёнку [27].

Ещё одним вариантом кандидатных вакцин являются цельновирионные вакцины с дефицитом репликации GP51-DD и GP52-DD, иммунизация которыми в экспериментах на морских свинках значительно снижала врождённую передачу ЦМВ: защитная эффективность составила 89,94% соответственно. Клинические испытания данных препаратов не проводились [28].

5.3. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ GAMMAHERPESVIRINAE

В настоящий момент в мировой практике не описаны меры противодействия инфекциям, вызываемым ВЭБ и ВГЧ-8, при этом теоретические основы профилактики пристально изучаются. Так, разработке комплекса мероприятий неспецифической профилактики ВЭБ-инфекции посвящено диссертационное исследование Т.В. Соломай, результаты которого будут приведены в Части II настоящей монографии.

В этом разделе речь пойдёт о поиске препаратов специфической профилактики ВЭБ-инфекции. В зарубежных публикациях приводятся сведения о разработке кандидатных вакцин против ВЭБ, однако ни один из описанных препаратов до настоящего времени не прошёл все фазы клинических испытаний [29, 30].

Идея о необходимости создания вакцины против ВЭБ была высказана ещё в середине XX в. [31], однако первые результаты клинических исследований рекомбинантной субъединичной вакцины, разработанной компанией «Glaxo Smith Kline Biologicals» (Бельгия), были опубликованы только в 2007 г. Основу предложенного препарата составлял поверхностный гликопротеин ВЭБ gp350, участвующий в проникновении вируса в В-клетки. Первая фаза исследований, проведённая с участием 148 здоровых взрослых добровольцев (двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование), показала, что кандидатный препарат хорошо переносится и обладает иммуногенными свойствами, сопряжёнными с выработкой нейтрализующих антител против gp350 [32]. Вторая фаза исследования, посвящённая изучению иммуногенности, безопасности и оценке эффективности в профилактике ИМ у здоровых молодых людей, проводилась в 2001–2003 гг. в 5 территориальных образованиях Бельгии. В исследовании принял участие 181 серонегативный здоровый доброволец в возрасте 16–25 лет. Добровольцы были рандомизированы двойным слепым способом на равные группы. Им внутримышечно по схеме 0, 1 и 5 мес вводилась вакцина или плацебо. Перед вакцинацией, а также на 1, 5, 6 и 19-й месяцы была про-

ведена оценка серологического статуса, включающая определение IgM и IgG к VCA (невакцинные антитела) и нейтрализующих антител к gp350. Эффективность вакцинации оценивали в течение 18 мес наблюдения после введения 2-й инъекции (до 19-го месяца исследования) методом анкетирования на наличие симптомов ИМ с последующим медицинским осмотром и лабораторным обследованием. Через 1 мес после завершения вакцинации 98,7% добровольцев контрольной группы имели антитела к gp350 (среднее геометрическое значение титра 356,23 ЕД). В группе плацебо данные показатели составили 69,86% (2,83 ЕД). Частота развития нежелательных явлений (боль, покраснение, отёк в месте инъекции, головная боль, усталость) была сопоставимой в обеих группах, достоверные отличия отсутствовали. Эффективность вакцинации составила 78%. Вероятность развития ИМ была в 4,8 раза выше в группе плацебо, нежели в контрольной (9 против 2 случаев заболевания соответственно). Однако разница между частотой бессимптомных форм ВЭБ-инфекции в сравниваемых группах (11 случаев в контрольной группе против 9 в группе плацебо) не имела статистической значимости. Это позволило сделать вывод о том, что кандидатный препарат защищает от развития ИМ, но не от бессимптомной ВЭБ-инфекции и сопряжённых с ней заболеваний [33].

Позже было установлено, что нейтрализующие антитела против gp350, препятствующие проникновению ВЭБ в В-клетки, не предотвращают инфицирование других клеток-мишеней [34]. Это послужило основанием для поиска иных подходов для разработки вакцин против ВЭБ. В 2011 г. учёными из Германии был предложен препарат на основе вирусоподобных частиц, имитирующих структуру родительского вируса, из которого удалена вирусная ДНК, но сохранены все структурные белки ВЭБ. Введение препарата мышам было сопряжено с развитием у них нейтрализующих вирус гуморальных и клеточных иммунных реакций [35]. Однако в дальнейшем клинические испытания данного вакцинного кандидата не проводились.

В результате целого ряда последовательных исследований новыми кандидатами для разработки вакцин против ВЭБ стали поверхностные вирусные белки gH, gL, gB и gp42. В 2016 г. американские учёные сопоставили результаты иммунизации лабораторных животных комплексом рекомбинантных белков gH/gL, gB и gp350. У кроликов, иммунизированных gH/gL, gB, отмечена выработка высоких титров вируснейтрализующих антител, которые блокировали проникновение ВЭБ в клетки лимфомы Беркита и в В-клетки человека, в то время как введение gp350 предотвращало только заражение В-клеток [36].

В 2017 г. группой учёных из США представлены результаты испытаний на животных препаратов, представляющих собой вирусоподобные частицы со встроенными белками ВЭБ. Всего было создано 3 типа комбинаций: gH/gL-EBNA1, gB-LMP2 и вирусоподобная частица, содержащая только gp350. Иммунизацию животных проводили как отдельно взятыми комбинациями, так и их сочетаниями. Препараты вводили лабораторным мышам, после чего оценивали титры вируснейтрализующих антител и Т-клеточные реакции. Было показано, что сыворотка мышей, иммунизированных gH/gL-EBNA1, более эффективно нейтрализует ВЭБ, поскольку препятствует его проникновению как в эпителиальные,

так и в В-клетки, в то время как gp350 препятствует заражению исключительно В-клеток. Комбинация из вирусоподобных частиц, содержащих gH/gL-EBNA1 и gp350, привела к аддитивному эффекту, в то время как иные сочетания (gp350 с gB-LMP2 или gB-LMP2, gp350 и gH/gL-EBNA1) не обеспечили лучшего результата нейтрализации по сравнению с одиночными иммуногенами. Сочетания gH/gL-EBNA1 и gB-LMP2, напротив, поддерживали, а не блокировали инфекцию эпителиальных клеток [37].

В 2019 г. исследовательский коллектив из США, Японии и Малазии сопоставил вируснейтрализующую активность человеческих антител к gp350, gH/gL и gp42. Было установлено, что применительно к В-клеточной инфекции антитела к gp350 составляют от 50 до 60% от общей нейтрализующей активности, в то время как вклад антител к gH/gL и gp42 достигал только 15–20%. Антитела к gp350 и gp42 никоим образом не влияли на проникновение вируса в эпителиальные клетки. Напротив, антитела к gH/gL являлись основным компонентом нейтрализации эпителиоцитов, составляя около 75% от общей нейтрализующей активности. На основе этих данных было сконструировано два типа наночастиц, содержащих gH/gL и gH/gL/gp42, которые трёхкратно вводили мышам. В течение 3,5 мес после завершённой вакцинации у животных обнаруживались высокие титры нейтрализующих антител, препятствующих проникновению ВЭБ в В-клетки и эпителиоциты. Аналогичные исследования, проведённые на макаках, показали, что gH/gL- и gH/gL/gp42-наночастичные вакцины были высокоиммуногенными и вызывали выработку вируснейтрализующих антител, которые сохранялись в течение не менее 3 мес после вакцинации [38].

Ещё один вакцинный кандидат, разработанный совместно учёными из США и Кении, объединил в себе сразу 5 поверхностных гликопротеинов, встроенных в вирусоподобные частицы (gp350, gB, gp42, gH и gL). Новозеландских белых кроликов вакцинировали трёхкратно, затем методом ИФА идентифицировали специфические антитела к каждому из гликопротеинов. Результатом вакцинации стала выработка антител, способных нейтрализовать ВЭБ *in vitro* как в В-клетках, так и в эпителиальных. Результаты данного исследования опубликованы в 2020 г. [39].

Пандемия COVID-19 на начальном этапе своего развития приостановила исследования по разработке препаратов для специфической профилактики ВЭБ-инфекции ввиду переориентации ресурсов. Однако впоследствии использование принципиально нового подхода к созданию вакцин против SARS-CoV-2, основанного на применении мРНК, побудило исследователей создать ряд аналогичных препаратов против иных инфекционных агентов, в том числе против ВЭБ. На настоящий момент ведутся исследования по разработке мРНК-вакцины, кодирующей gp350, gB, gH/gL и gp42 ВЭБ, результаты которых ещё не опубликованы [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 5

Необходимо отметить, что все научные работы, посвящённые созданию препаратов для специфической профилактики ВЭБ-инфекции, выполнены за рубе-

жом, в нашей стране подобные исследования не проводились. В перспективе успех в получении эффективной вакцины против ВЭБ потребует оценки возможности использования зарубежных препаратов для населения нашей страны, определения целевых групп для проведения иммунизации, а также выработки оптимальной схемы профилактических прививок. Сложности применения иммунологических лекарственных препаратов, созданных без учёта особенностей циркулирующих возбудителей, могут быть сопряжены с недостижением желаемого эффекта от вакцинации [41].

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 5

1. Samies N.L., James S.H. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res.* 2020;176:104721. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104721
2. Pinninti S.G., Kimberlin D.W. Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clin Perinatol.* 2014;41(4):945–955. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.012
3. Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletinacog Practice Bulletin, Number 220. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):e193–e202. doi: 10.1097/AOG.0000000000003840
4. Lee D.H., Zuckerman R.A., AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13526. doi: 10.1111/ctr.13526
5. Chang J.Y., Balch C., Oh H.S. Toward the Eradication of Herpes Simplex Virus: Vaccination and Beyond. *Viruses.* 2024;16(9):1476. doi: 10.3390/v16091476
6. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Эффективность вакцины Витагерпавак для профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования. *Эффективная фармакотерапия.* 2013;40:6–13.
7. Каира А.Н., Лавров В.Ф., Соломай Т.В., Свитич О.А. Эпидемиологические аспекты заболеваемости ветряной оспой в Российской Федерации на современном этапе. *Санитарный врач.* 2019;(12):12–19. doi: 10.33920/med-08-1912-01
8. Пузырёва Л.В., Ситникова С.В. Оценка напряженности коллективного иммунитета у медицинских работников к вирусу кори, ветряной оспе и вирусному гепатиту в инфекционном стационаре. *Санитарный врач.* 2024;(7):490–499. doi: 10.33920/med-08-2407-03
9. Акимкин В.Г., Салмина Т.А., Волгин А.Р. и др. Опыт применения вакцины Варилрикс для экстренной специфической профилактики в очаге ветряной оспы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2010;(1):67–71.
10. Warren-Gash C., Forbes H., Breuer J. Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(12):1191–1201. doi: 10.1080/14760584.2017.1394843
11. Kuter B.J., Weibel R.E., Guess H.A. et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine.* 1991;9(9):643–647. doi: 10.1016/0264-410X(91)90189-D
12. Wutzler P., Bonanni P., Burgess M. et al. Varicella vaccination — the global experience. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(8):833–843. doi: 10.1080/14760584.2017.1343669
13. Wutzler P., Casabona G., Cnops J. et al. Herpes zoster in the context of varicella vaccination — an equation with several variables. *Vaccine.* 2018;36(46):7072–7082. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.013

14. Lee Y.H., Choe Y.J., Lee J. et al. Global varicella vaccination programs. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(12):555–562. doi: 10.3345/cep.2021.01564
15. Gershon A.A., Gershon M.D., Shapiro E.D. Live attenuated varicella vaccine: prevention of varicella and of zoster. *J Infect Dis*. 2021;224(Supplement_4):S387–S397. doi: 10.1093/infdis/jiaa573
16. Duque S., Marinho A., Almeida P. et al. Expanding the coverage of herpes zoster vaccination recommendations in European countries: the example of Portugal. *Drugs & Ther Perspectives*. 2025;41(1):34–43. doi: 10.1007/s40267-024-01126-0
17. Harbecke R., Cohen J.I., Oxman M.N. Herpes zoster vaccines. *J Infect Dis*. 2021;224(Supplement_4):S429–S442. doi: 10.1093/infdis/jiab387
18. Meredith N.R., Armstrong E.P. Cost-effectiveness of herpes zoster vaccines in the U.S.: a systematic review. *Prev Med Rep*. 2022;29:101923. doi: 10.1016/j.pmedr.2022.101923
19. Oxman M.N., Levin M.J., Johnson G.R. et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271–2284. doi: 10.1056/NEJMoa051016
20. Lal H., Cunningham A.L., Godeaux O. et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087–2096. doi: 10.1056/NEJMoa1501184
21. Parikh R., Singer D., Chmielewski-Yee E. et al. Effectiveness and safety of recombinant zoster vaccine: a review of real-world evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(3):2263979. doi: 10.1080/21645515.2023.2263979
22. Rawlinson W.D., Boppana S.B., Fowler K.B. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(6):e177–e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3
23. Ziemann M., Hennig H. Prevention transfusion Cytomegalovirus infections: which is the optimal strategy? *Transfus Med Hemother*. 2014;41(1):40–44. doi: 10.1159/000357102
24. Baraniak I., Gomes A.C., Sodi I. et al. Seronegative patients vaccinated with cytomegalovirus gB-MF59 vaccine have evidence of neutralising antibody responses against gB early post-transplantation. *EBioMedicine*. 2019;50:45–54. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.005
25. Bonate P.L., Van Sant C., Cho K. et al. Pharmacokinetics and Immunogenicity of ASP0113 in CMV-Seronegative Dialysis Patients and CMV-Seronegative and -Seropositive Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9(4):444–455. doi: 10.1002/cpdd.792
26. Rashidi A., La Rosa C., Curtsinger J. et al. CMV triplex vaccine to enhance adaptive NK and T-cell reconstitution after autologous hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(6):343.e1–343.e4. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.003
27. Akingbola A., Adegbesan A., Adewole O. et al. The mRNA-1647 vaccine: A promising step toward the prevention of cytomegalovirus infection (CMV). *Hum Vaccin Immunother*. 2025;21(1):2450045. doi: 10.1080/21645515.2025.2450045
28. Schleiss M.R., Fernández-Alarcón C., Bierle C.J. et al. Replication-deficient whole-virus vaccines against cytomegalovirus induce protective immunity in a guinea pig congenital infection model. *J Virol*. 2025;99(7):e0020725. doi: 10.1128/jvi.00207-25
29. Lv M., Ding Y., Zhang Y. et al. Targeting EBV-encoded products: Implications for drug development in EBV-associated diseases. *Rev Med Virol*. 2024;34(1):e2487.
30. Pennisi R., Trischitta P., Costa M. et al. Update of natural products and their derivatives targeting Epstein–Barr infection. *Viruses*. 2024;16(1):124.
31. Finerty S., Tarlton J., Macket M. et al. Protective immunization against Epstein-Barr virus-in-

- duced disease in cottontop tamari using the virus envelope glycoprotein gp340 produced from a bovine papillomavirus expression vector. *Journal of General Virology*. 1992;73:449–453.
32. Moutschen M., Léonard P., Sokal E.M. et al. Phase I/II studies to evaluate safety and immunogenicity of a recombinant gp350 Epstein–Barr virus vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2007;25(24):4697–4705.
33. Sokal E.M., Hoppenbrouwers K., Vandermeulen C., et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein–Barr virus vaccine in healthy young adults. *J Infect Dis*. 2007;196(12):1749–1753.
34. Cohen J.I. Vaccine development for Epstein–Barr Virus. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1045:477–493.
35. Ruiss R., Jochum S., Wanner G. et al. A Virus-like particle-based Epstein–Barr virus vaccine. *J Virol*. 2011;85(24):13105–13113.
36. Cui X., Cao Z., Chen Q. et al. Rabbits immunized with Epstein–Barr virus gH/gL or gB recombinant proteins elicit higher serum virus neutralizing activity than gp350. *Vaccine*. 2016;34(34):4050–4055.
37. Perez E.M., Foley J., Tison T. et al. Novel Epstein–Barr virus-like particles incorporating gH/gL-EBNA1 or gB-LMP2 induce high neutralizing antibody titers and EBV-specific T-cell responses in immunized mice. *Oncotarget*. 2017;8(12):19255–19273.
38. Bu W., Joyce M.G., Nguyen H. et al. Immunization with components of the viral fusion apparatus elicits antibodies that neutralize Epstein–Barr virus in B cells and epithelial cells. *Immunity*. 2019;50(5):1305–1316.
39. Escalante G.M., Foley J., Mutsunguma L.Z. et al. A pentavalent Epstein–Barr virus-like particle vaccine elicits high titers of neutralizing antibodies against Epstein–Barr virus infection in immunized rabbits. *Vaccines*. 2020;8(169):1–18.
40. Barbier A.J., Jiang A.Y., Zhang P. et al. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies. *Nat Biotechnol*. 2022;40(6):840–854.
41. Бажанова И.Г., Брицина М.В., Мерцалова Н.У. и др. Генетическая изменчивость *Bordetella pertussis* и ее роль в вакцинопрофилактике коклюша. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019;(4):98–105. doi: 10.36233/0372-9311-2019-4-98-105

ЧАСТЬ II. Эпидемиология и профилактика инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр

ВГЧ, как было указано в I части монографии, включают 9 видов, каждый из которых обладает собственными биологическими особенностями, клеточным тропизмом и спектром ассоциированных заболеваний. Несмотря на общие свойства — способность к латентной персистенции, реактивации и формированию хронического течения инфекции — патогенетическое значение и клинические проявления отдельных представителей ВГЧ существенно различаются. Особый научный интерес в настоящее время сосредоточен на ВЭБ, который выделяется среди других герпесвирусов совокупностью уникальных биологических и клинических характеристик.

ВЭБ отличается чрезвычайно высокой распространённостью: по данным эпидемиологических исследований, до 95% взрослого населения Земли являются его носителями. Высокая контагиозность и способность длительно бессимптомно существовать в организме хозяина делают его ключевым элементом в изучении взаимодействия вирусных инфекций с иммунной системой человека. В отличие от большинства других герпесвирусов, которые сохраняются преимущественно в нейронах или эпителиальных клетках, ВЭБ обладает выраженным тропизмом к В-лимфоцитам, что определяет его особое влияние на иммунную систему. Инфицируя и трансформируя В-клетки, вирус напрямую вмешивается в механизмы иммунного надзора, модулирует гуморальный ответ и способствует развитию лимфопролиферативных процессов.

Именно способность ВЭБ нарушать регуляцию иммунной системы и инициировать опухолевую трансформацию отличает его от других представителей ВГЧ. Доказанная связь ВЭБ с лимфомой Беркитта, болезнью Ходжкина, назофарингеальной карциномой и посттрансплантационными лимфопролиферативными синдромами позволила отнести его к числу онкогенных вирусов человека, признанных ВОЗ. Кроме того, широкая вариабельность клинических проявлений (от ИМ до злокачественных трансформаций) делает ВЭБ уникальной моделью для изучения взаимодействия вируса с иммунной системой человека на разных этапах инфекции.

Дополнительное внимание к ВЭБ обусловлено отсутствием эффективных средств специфической профилактики. Несмотря на активную разработку вак-

цин против ВВО и ЦМВ, профилактические и терапевтические решения в отношении ВЭБ пока отсутствуют, что при его высокой распространённости и онкогенном потенциале делает проблему крайне актуальной. Эти особенности выделяют ВЭБ среди других герпесвирусов и определяют его как ключевой объект современных исследований.

Глава 6

ВЭБ-инфекция и инфекционный мононуклеоз

ВЭБ-инфекция является одной из самых распространённых инфекционных болезней среди населения всех стран и регионов мира, что обусловлено способностью патогена уклоняться от иммунного ответа и пожизненно сохраняться в организме хозяина [1]. Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что маркеры присутствия ВЭБ выявляются у 90–100% взрослого населения разных стран мира [2, 3], что сопоставимо только с распространённостью ВВО [4].

Заражение преимущественно происходит внутриутробно или в детском возрасте. При проникновении ВЭБ в организм человека развивается первичная инфекция, которая может протекать бессимптомно, стёрто, с выраженными клиническими проявлениями в форме ИМ, в отдельных случаях (у лиц с X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом) болезнь носит тяжёлый молниеносный характер [5].

Наиболее изученной клинической формой ВЭБ-инфекции является ИМ, проявления которого характеризуются длительной (в течение нескольких месяцев) и стойкой астенизацией и изменением иммунологической реактивности с присоединением вторичных инфекций. До 90% всех случаев ИМ вызваны ВЭБ [6, 7].

На современном этапе основным источником данных о числе больных ИМ лиц и интенсивности эпидемического процесса ВЭБ-инфекции является статистическая форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

6.1. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Анализ заболеваемости ИМ совокупного населения Российской Федерации позволил установить, что с момента начала регистрации этой нозологической формы в 1990 г. и до 2019 г. имел место рост заболеваемости (рис. 6.1). В связи

с тем, что до 1990 г. статистический учёт случаев заболевания ИМ в России не осуществлялся, можно предположить, что в 1990-е гг. имел место так называемый регистрационный рост. Следующее десятилетие характеризовалось разработкой и внедрением методов специфической лабораторной диагностики герпес-вирусных инфекций, что также способствовало увеличению числа выявленных случаев. В 2011–2019 гг. на фоне развитой системы регистрации и лабораторной диагностики ИМ эпидемическая ситуация продолжала ухудшаться.

В 2020 г. произошло выраженное снижение показателя заболеваемости на 47,1%. Тенденция снижения сохранилась и в 2021 г., однако относительный темп убыли замедлился и составил –11,0%. Истинному сокращению популяции больных ИМ в период эпидемии COVID-19 могли способствовать проводимые во всех регионах страны ограничительные мероприятия. К тому же переориентация системы здравоохранения на работу в условиях эпидемии, вероятно, повлекла за собой недоучёт новых случаев ИМ, что подтверждается последовавшим ростом заболеваемости в 2022 г. на 38,3%, в 2023 г. — на 33,3%, а в 2024 г. — только на 2,7% по сравнению с предыдущим годом (рис. 6.1).

Поскольку инфицирование ВЭБ происходит преимущественно в детском возрасте, именно дети вносят основной вклад в совокупную заболеваемость ИМ. На протяжении всего периода наблюдения заболеваемость детей 0–14 лет была в 10–20 раз выше, чем среди лиц 15 лет и старше.

В 2006 г. форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» была дополнена столбцом «Зарегистрировано заболеваний у детей в возрасте 0–17 лет (включительно)». Это позволило провести анализ среднемноголетней заболеваемости ИМ в России за 17 лет (2006–2022 гг.)

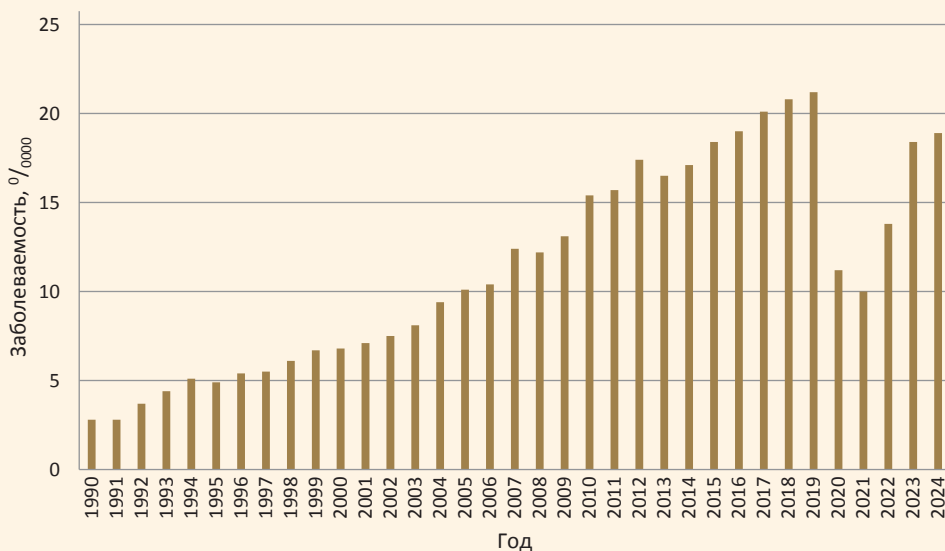


Рис. 6.1. Заболеваемость ИМ совокупного населения Российской Федерации в 1990–2024 гг.

в возрастных группах до 1 года, 2–3, 3–6, 7–14, 15–17 лет и 18 лет и старше. За рассматриваемый период самая высокая заболеваемость — достоверно выше, чем в других возрастных группах ($p < 0,05$), за исключением группы «до 1 года», регистрировалась среди детей 1–2 и 3–6 лет (144,2 и 115,7 на 100 тыс. населения соответственно). Заболеваемость в возрастной группе 18 лет и старше (3,1 на 100 тыс. населения) была достоверно ниже, чем в возрастных группах 1–2, 3–6, 7–14 и 15–17 лет ($p < 0,05$) и сопоставима с группой детей до 1 года ($p > 0,05$), **рис. 6.2**.

Изучение заболеваемости ИМ в разных возрастных группах выявило схожесть её тенденций в многолетней динамике, проявляющуюся в синхронности подъёмов и спадов (**рис. 6.3**). В большинстве рассмотренных возрастных групп наиболее высокая заболеваемость установлена в 2012 и 2019 гг. В возрастной группе 18 лет и старше ещё один подъём заболеваемости имел место в 2006 г., в группе детей до года — в 2007 г. В возрастных группах 1–2 и 3–6 лет максимальная за исследуемый период заболеваемость (181,5 и 140,1 на 100 тыс. населения соответственно) регистрировалась в 2012 г., 7–14 и 15–17 лет — в 2018–2019 гг. Снижение заболеваемости в 2020–2021 гг. и рост в 2022 г. имели место во всех возрастных группах, что объясняется влиянием общих факторов.

Несмотря на схожесть тенденций в динамике заболеваемости ИМ городского и сельского населения России, достоверно более высокая среднемноголетняя заболеваемость отмечалась среди городских жителей — 13,7 на 100 тыс. против 3,0 на 100 тыс. в сельской местности ($p < 0,05$), **рис. 6.4**.

Для отражения территориальных особенностей заболеваемости ИМ проведено ранжирование 85 субъектов РФ в зависимости от показателя среднемноголетней заболеваемости с использованием метода квадратических (сигмальных) отклонений (**рис. 6.5**). Данные по Республике Крым анализировали за 9 лет

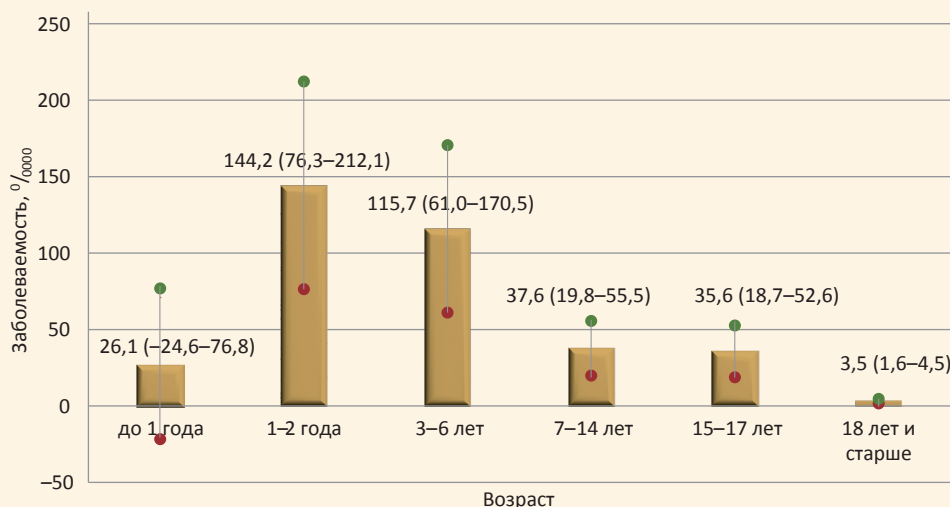


Рис. 6.2. Среднемноголетняя заболеваемость ИМ в разных возрастных группах в России в 2006–2022 гг. (95% ДИ).

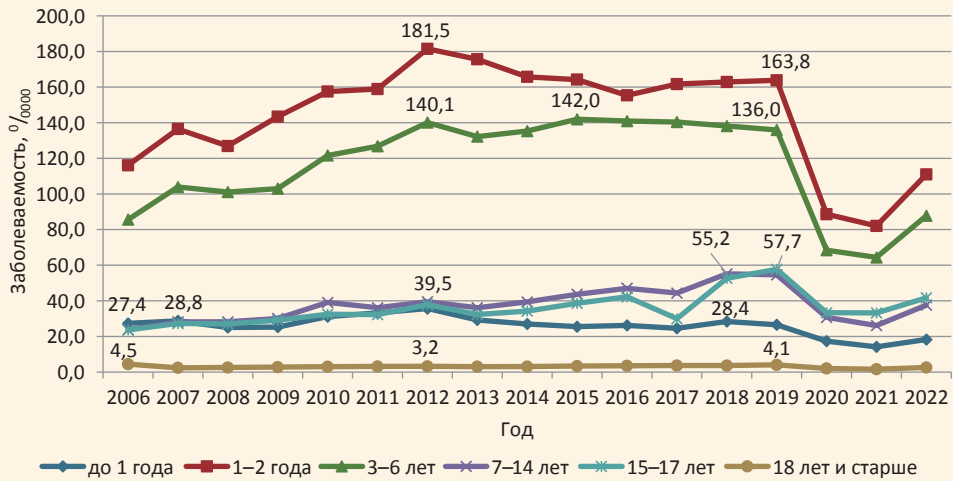


Рис. 6.3. Заболеваемость ИМ в разных возрастных группах в России в 2006–2022 гг.

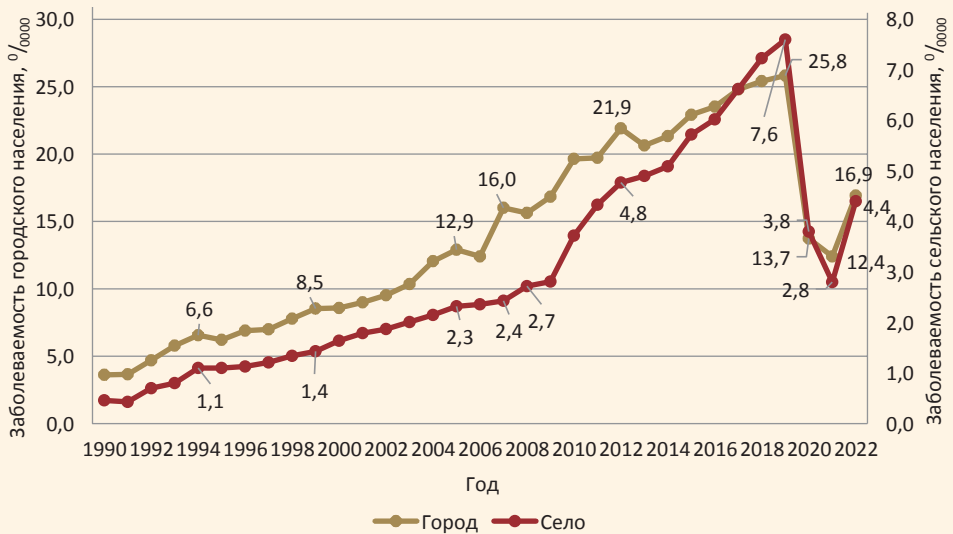


Рис. 6.4. Заболеваемость ИМ городского и сельского населения России в 1990–2022 гг.

(2014–2022 гг.), по г. Севастополю — за 8 (2015–2022 гг.). В остальных 83 субъектах РФ оценка проводилась за 12 лет (2011–2022 гг.).

В большинстве регионов (59 субъектов РФ — 69,4%) показатель заболеваемости находился в пределах интервала $M \pm \sigma$ и расценивался как средний.

Показатель заболеваемости ниже среднего ($M - 2\sigma$) имел место в 14 субъектах страны (16,5%): республики Дагестан, Ингушетия, Северная Осетия, Калмыкия, Алтай, Бурятия, Тыва, Саха (Якутия), Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская, Чеченская, Чукотский автономный округ, Оренбургская и Тульская области. Необходимо отметить, что за весь период исследования ни одного случая



Рис. 6.5. Ранжирование субъектов Российской Федерации по среднемуголетней заболеваемости ИМ совокупного населения (2011–2022 гг.).

M — среднемуголетняя заболеваемость в 85 субъектах РФ в 2011–2022 гг. (на 100 тыс. населения); σ — среднее квадратическое (сигмальное) отклонение.

ИМ не было зарегистрировано в Республике Ингушетия, в Чеченской Республике выявлен всего 1 случай в 2013 г.

Показатели заболеваемости выше среднего ($M + 2\sigma$) были зарегистрированы в 8 субъектах Российской Федерации (9,4%): Республика Карелия, Вологодская, Кировская, Пензенская, Свердловская, Томская, Тюменская области, Ненецкий автономный округ.

Наиболее высокая среднемуголетняя заболеваемость ($M + 3\sigma$) за исследуемый период была выявлена в 4 (4,7%) субъектах: г. Санкт-Петербург, Республика Марий-Эл, Ярославская область, Камчатский край.

Сопоставление среднемуголетней заболеваемости ИМ совокупного населения, детей в возрасте 0–17 лет и взрослых 18 лет и старше с плотностью населения субъектов Российской Федерации не выявило значимой корреляционной связи ($r_s = -0,2$; $-0,1$ и $0,2$ соответственно). Полученные данные могут быть обусловлены регистрацией в качестве ИМ как случаев первичного инфицирования, так и реактивации ВЭБ-инфекции. При этом частота реактивации может не зависеть от частоты контактов с другими индивидуумами, а быть подвержена влиянию иных факторов, в том числе климатических.

Для оценки возможного влияния климата на заболеваемость ИМ в различных субъектах Российской Федерации учли границы климатических поясов. Установлено, что регионы с показателем заболеваемости «ниже среднего» ($M - 2\sigma$) расположены в арктическом (Республика Саха (Якутия), Чукотский автономный округ), субарктическом (Республика Саха (Якутия), Чукотский автономный округ) и умеренном (республики Дагестан, Ингушетия, Северная Осетия, Калмыкия, Алтай, Бурятия, Тыва, Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская,

Чеченская, Оренбургская и Тульская области) климатических поясах. Во всех 4 климатических поясах выявлены субъекты со средним уровнем заболеваемости ($M \pm \sigma$). Все регионы с показателем заболеваемости выше среднего ($M + 2\sigma$) и высоким ($M + 3\sigma$) находятся в умеренном поясе. Приведённые данные указывают на отсутствие зависимости заболеваемости ИМ от климатических особенностей территории и требуют поиска иных причин выявленных различий.

В 17 субъектах РФ, отнесённых по результатам ранжирования к разным группам (табл. 6.1), дополнительно изучены показатели частоты выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции (IgM VCA, IgG EA) у лиц, без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинко-диагностическую лабораторию (КДЛ) для амбулаторного обследования, в 2011–2022 гг.

Поскольку обнаружение в сыворотке крови IgM VCA и/или IgG EA является маркером первичного инфицирования или реактивации ВЭБ-инфекции, резонно предположить, что диагноз «инфекционный мононуклеоз» будет установлен при получении положительного результата исследования на указанные маркеры. Однако сопоставление среднемноголетней заболеваемости ИМ с частотой выявления IgM VCA и IgG EA в выбранных регионах (табл. 6.2) установило отсутствие значимой корреляционной связи — коэффициент Спирмена в обоих случаях был положительным и составил 0,2 и 0,1 соответственно (связь прямая слабая незначимая).

Из представленных в табл. 6.2 данных видно, что самая низкая частота выявления IgM VCA была зарегистрирована в Красноярском крае (9,0%), отнесённом по результатам ранжирования к регионам со средними уровнями заболеваемости ИМ. Значимо более высокие показатели ($p < 0,05$) установлены в 11 субъектах РФ (республики Кабардино-Балкарская, Алтай, Карелия, Марий Эл, Оренбургская, Астраханская, Калининградская, Мурманская области, Приморский край, Москва, Санкт-Петербург). Чаше IgM VCA обнаруживались в Республике Алтай (28,0%), где заболеваемость ИМ была ниже среднего. При этом достоверные ($p < 0,05$) различия имели место с аналогичным показателем в 11 регионах: республики Кабардино-Балкарская, Калмыкия, Саха (Якутия), Оренбургская,

Таблица 6.1. Распределение выбранных субъектов Российской Федерации в зависимости от среднемноголетних уровней заболеваемости ИМ в 2011–2022 гг.

Группа	Среднемноголетние уровни заболеваемости ИМ	Перечень субъектов
$M - 2\sigma$	Ниже среднего (0–6,3 на 100 тыс. населения)	Республики Кабардино-Балкарская, Алтай, Калмыкия, Саха (Якутия) и Оренбургская область
$M \pm \sigma$	Средние (6,4–25,6 на 100 тыс. населения)	Астраханская, Калининградская, Мурманская области, Красноярский и Приморский края, Москва
$M + 2\sigma$	Выше среднего (25,7–35,2 на 100 тыс. населения)	Республика Карелия, Томская область
$M + 3\sigma$	Высокие (35,3–44,8 на 100 тыс. населения)	Камчатский край, Республика Марий Эл, Ярославская область, Санкт-Петербург

Таблица 6.2. Сопоставление значения среднегодового уровня заболеваемости ИМ с частотой выявления IgM VCA и IgG EA в 2011–2022 гг. в субъектах РФ

Субъект РФ	Средне- годовой уровень заболеваемости ИМ, ‰ 0000	Число обследованных лиц (абс.) (n = 47 169)	Частота выявления, %	
			IgM VCA	IgG EA
Кабардино-Балкарская Республика	5,5	1996	15,4 (13,8–17,0)	11,5 (10,1–12,9)
Республика Алтай	6,2	132	28,0 (20,3–35,7)	33,3 (25,2–41,4)
Республика Калмыкия	2,0	315	11,4 (7,9–14,9)	10,0 (6,7–13,3)
Республика Саха (Якутия)	3,9	131	9,2 (4,3–14,1)	16,6 (10,2–23,0)
Оренбургская область	2,6	1343	17,2 (15,2–19,2)	16,3 (15,1–17,5)
Астраханская область	20,5	1218	15,3 (13,3–17,3)	15,1 (13,1–17,1)
Калининградская область	23,4	6494	14,8 (13,9–15,7)	13,4 (12,5–14,3)
Мурманская область	21,6	597	17,8 (14,7–20,9)	13,8 (11,0–16,6)
Красноярский край	11,8	1070	9,0 (7,3–10,7)	11,4 (9,5–13,3)
Приморский край	15,3	231	18,8 (13,8–23,8)	10,4 (6,4–14,4)
Москва	20,2	14 204	17,0 (16,4–17,6)	16,8 (16,2–17,4)
Республика Карелия	32,5	750	20,3 (17,4–23,2)	21,6 (18,7–24,5)
Томская область	34,6	474	11,8 (8,9–14,7)	12,6 (9,6–15,6)
Камчатский край	35,3	149	20,1 (13,6–26,6)	6,8 (2,8–10,8)
Республика Марий Эл	44,6	162	17,3 (11,5–3,1)	20,3 (14,1–26,5)
Ярославская область	37,0	1045	12,1 (10,1–14,1)	14,0 (11,9–16,1)
Санкт-Петербург	41,1	16 858	16,7 (16,1–17,3)	16,0 (5,4–16,6)

Астраханская, Калининградская, Томская, Ярославская области, Красноярский край, Москва, Санкт-Петербург.

Минимальная частота выявления IgG EA зарегистрирована в Камчатском крае (6,8%), значительно выше — в 9 регионах (республики Алтай, Карелия, Марий Эл,

Оренбургская, Астраханская, Калининградская, Мурманская, Ярославская области и Москва) $p < 0,05$. Максимум обнаружения IgG EA отмечен в Республике Алтай (33,3%) с достоверно более низким — во всех исследуемых субъектах страны за исключением Республики Марий Эл.

Таким образом, данные официальной регистрации случаев заболевания ИМ в России позволили выявить:

- рост заболеваемости с 1990 по 2019 г., её снижение в 2020–2021 гг. на фоне пандемии COVID-19 с последующим подъёмом в 2022–2024 гг.;
- возрастные группы риска заболеваемости — дети 1–2 и 3–6 лет ($144,2^{0}_{0000}$ и $115,7^{0}_{0000}$ соответственно);
- схожесть тенденций многолетней динамики заболеваемости в разных возрастных группах, проявляющаяся в синхронности подъёмов и спадов;
- значимое превалирование заболеваемости среди городского населения над сельским ($p < 0,05$);
- неравномерное распределение среднемноголетнего показателя заболеваемости ИМ по субъектам РФ;
- отсутствие связи среднемноголетнего показателя заболеваемости ИМ с плотностью населения территории, её отнесением к определённому климатическому поясу, с частотой выявления IgM VCA и IgG EA у лиц, обратившихся в лабораторные офисы в разных субъектах РФ.

Возможность использования полученных данных при анализе эпидемической ситуации ВЭБ-инфекции ограничена, поскольку этиологическими агентами ИМ являются несколько вирусов, а обнаружение специфических маркеров не входит в алгоритм постановки диагноза.

6.2. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ НАСЕЛЕНИЯ МОСКВЫ

Москва является мегаполисом России с населением по состоянию на 2023 г. более 13 млн человек. Плотность населения, по данным Росстата, составляет 5082,05 человека на квадратный километр. Медицинское обслуживание столицы представлено более 2,5 тыс. медицинских организаций разной формы собственности, оснащённых современным оборудованием для проведения лабораторно-диагностических исследований и оказания помощи пациентам. Всё это создаёт предпосылки для своевременного качественного выявления различной патологии.

По результатам ранжирования субъектов РФ по заболеваемости ИМ Москва вошла в 69,4% территорий со средними уровнем заболеваемости, что позволяет рассматривать столицу в качестве модельной территории для проведения дальнейших исследований.

Динамика заболеваемости ИМ в 2010–2022 гг. в Москве отличалась от таковой в России ($r_s = 0,1$ — связь прямая, слабая, незначимая; **рис. 6.6**).

На фоне постепенного роста заболеваемости в стране в 2010–2019 гг. в столице выявлены 3 периода: снижение в 2010–2015 гг., стабилизация на относительно низком уровне в 2016–2017 гг. и подъём в 2018–2019 гг. В 2020 г. на фоне эпидемии COVID-19 имел место спад заболеваемости, сменившийся ростом

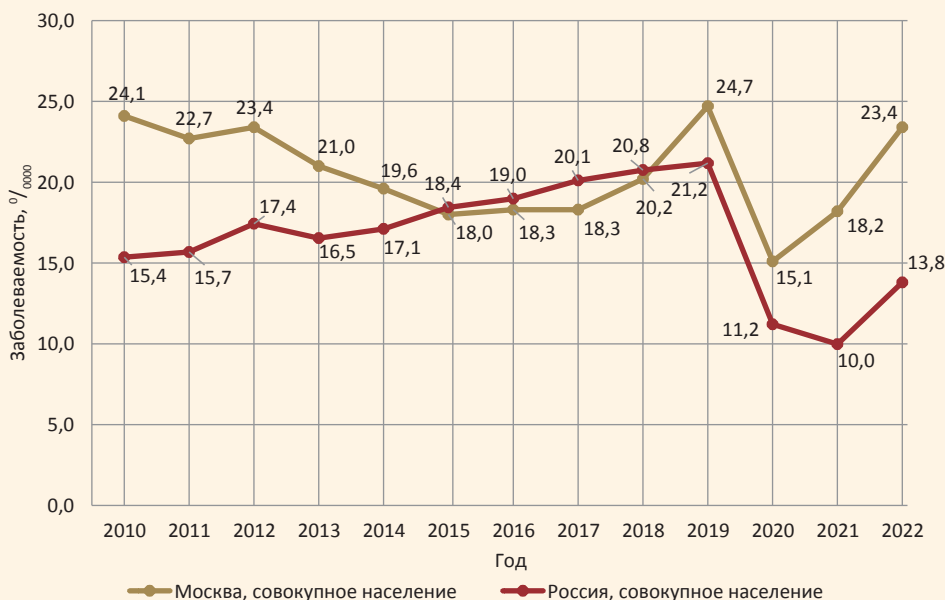


Рис. 6.6. Заболеваемость ИМ совокупного населения Москвы и России в 2010–2022 гг.

в 2021–2022 гг. В России тенденция к снижению заболеваемости сохранилась и в 2021 г., а в 2022 г. также произошел рост.

На протяжении многих лет заболеваемость ИМ в Москве была выше, чем в России, однако при сопоставлении среднееголетней заболеваемости достоверных различий не выявлено (20,5 против 16,7 на 100 тыс. населения соответственно; $p > 0,05$).

Анализ заболеваемости ИМ в Москве в 2010–2022 гг. по месяцам выявил наличие двух периодов превышения расчётного значения верхнего предела фонового показателя заболеваемости с максимумами в октябре (2,1 на 100 тыс. населения) и апреле (1,9 на 100 тыс. населения; **рис. 6.7**). С ноября по январь имело место незначительное снижение заболеваемости с последующим ростом в марте–апреле. Спад заболеваемости в тёплый период года был более интенсивным. Показатель заболеваемости ниже верхнего предела фонового уровня отмечен во все летние месяцы с минимумом в июле (1,3 на 10 тыс. населения). Необходимо отметить отсутствие достоверных различий между средними многолетними показателями в месяцы их максимальных и минимальных значений ($p > 0,05$). Таким образом, подъём заболеваемости ИМ в холодный период года является слабовыраженным и может быть следствием активизации основного механизма передачи на фоне ухудшения эпидемической ситуации по инфекциям верхних дыхательных путей, обусловленных иными патогенами. В этой связи особый интерес представляет оценка внутригодовой динамики заболеваемости ИМ в период пандемии COVID-19.

В 2019 г. в Москве заболеваемость ИМ не имела выраженных внутригодовых изменений за исключением декабря, когда она существенно снизилась. Этот

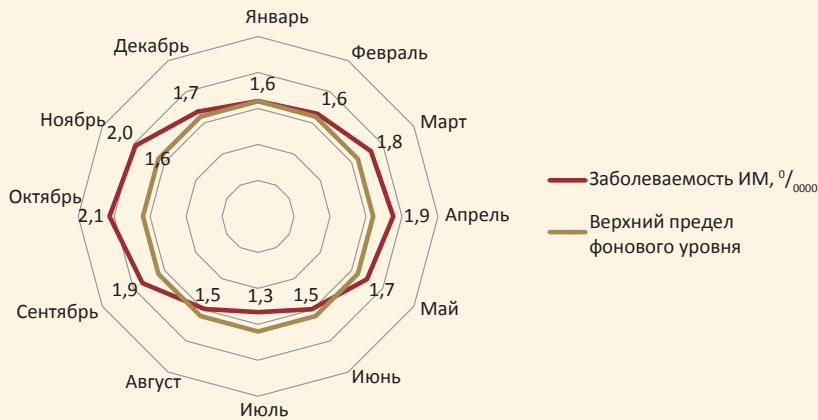


Рис. 6.7. Внутригодовая динамика заболеваемости ИМ в Москве в 2010–2022 гг. (среднемноголетний показатель).

месяц вошёл в историю как начало распространения нового коронавируса, при этом в России (в том числе в Москве) первые случаи COVID-19 зарегистрированы только в марте 2020 г. На фоне интенсивного распространения вируса SARS-CoV-2 в 2020 г. внутригодовая динамика заболеваемости ИМ характеризовалась выраженной весенне-осенней сезонностью. В 2021–2022 гг. подъёмы в весенние и осенние месяцы сохранялись, но были менее выраженными (рис. 6.8).

Для оценки вклада разных возрастных групп населения в общее число случаев болезни проведён анализ структуры заболевших по возрастам, в которой достоверно преобладали лица 18 лет и старше — 28,7%, далее дети 3–6 и 7–14 лет (23,4 и 22,6% соответственно) и значимо в меньшей степени, чем предыдущие две возрастные группы, подростки 15–17 лет составили 13,0% ($p < 0,05$). На долю детей 1–2 лет пришлось 11,6%, до 1 года — 0,8%, различия достоверны ($p < 0,05$) (рис. 6.9).

Анализ интенсивных показателей заболеваемости ИМ позволил выявить основные группы риска. Наиболее высокий среднемноголетний показатель установлен в возрастных группах 1–2, 3–6, 7–14 и 15–17 лет (рис. 6.10). Показатели в каждой из перечисленных возрастных групп были значимо выше таковых у детей до 1 года и взрослых 18 лет и старше ($p < 0,05$). В отличие от России, где было зарегистрировано достоверное преобладание средних многолетних уровней заболеваемости ИМ детей 1–2 и 3–6 лет над другими группами за исключением детей до 1 года, в Москве показатели в возрасте 1–2, 3–6, 7–14 и 15–17 лет сопоставимы между собой ($p > 0,05$). Это может быть следствием более высокой доступности и качества медицинской помощи в столице для всех категорий граждан.

Несмотря на существенные различия в заболеваемости ИМ среди лиц разных возрастов, имело место синхронное динамическое изменение показателя заболеваемости во всех возрастных группах в 2010–2022 гг. (рис. 6.11).

Таким образом, проведённый анализ позволил выявить основные проявления заболеваемости ИМ в Москве, для которой характерно наличие периодичности

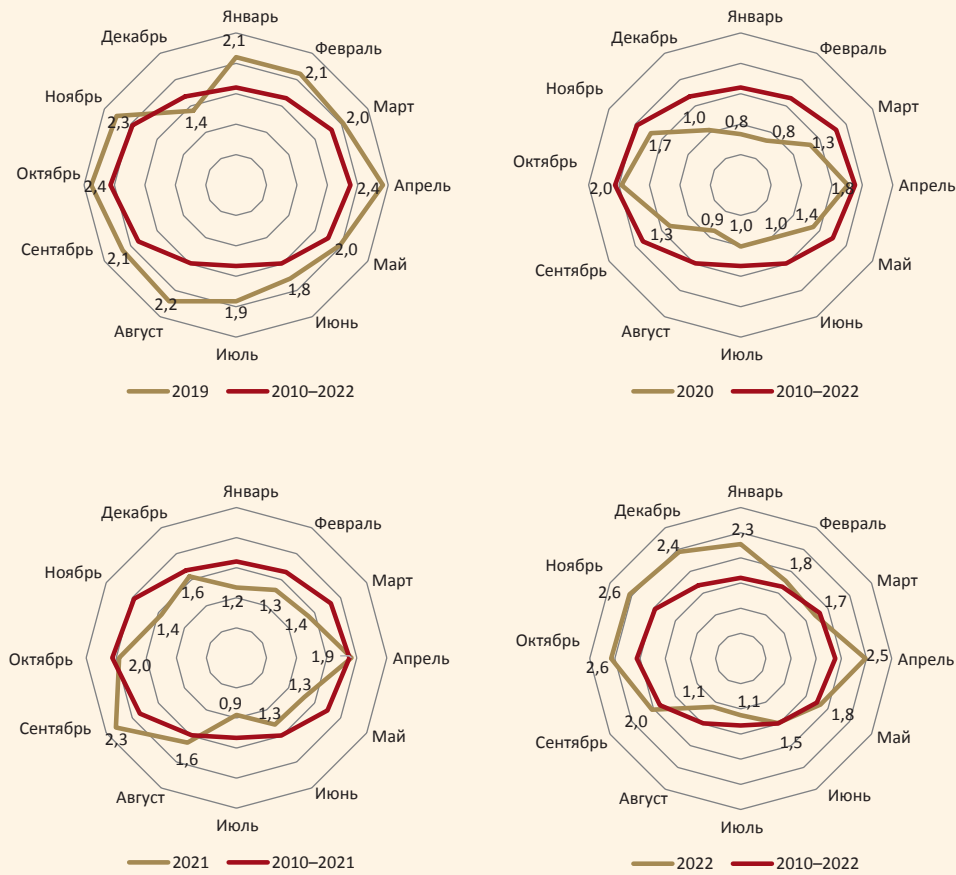


Рис. 6.8. Внутригодовая динамика заболеваемости ИМ в Москве в 2019–2022 гг. (на 100 тыс. населения).

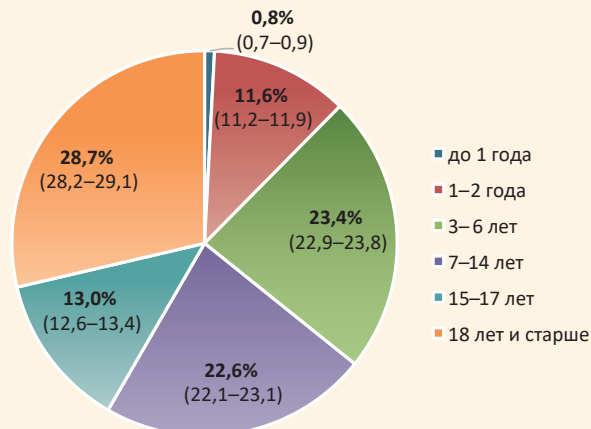


Рис. 6.9. Структура заболевших ИМ в Москве в 2010–2022 гг. по возрастам (95% ДИ).

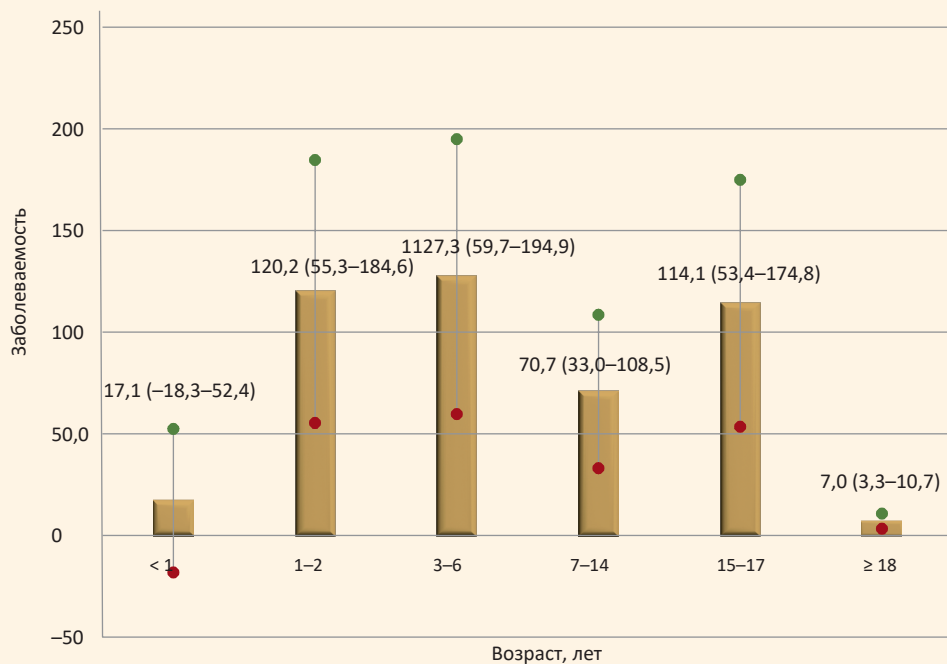


Рис. 6.10. Среднегодовая заболеваемость ИМ в разных возрастных группах в Москве в 2010–2022 гг. (на 100 тыс. населения) (95% ДИ).

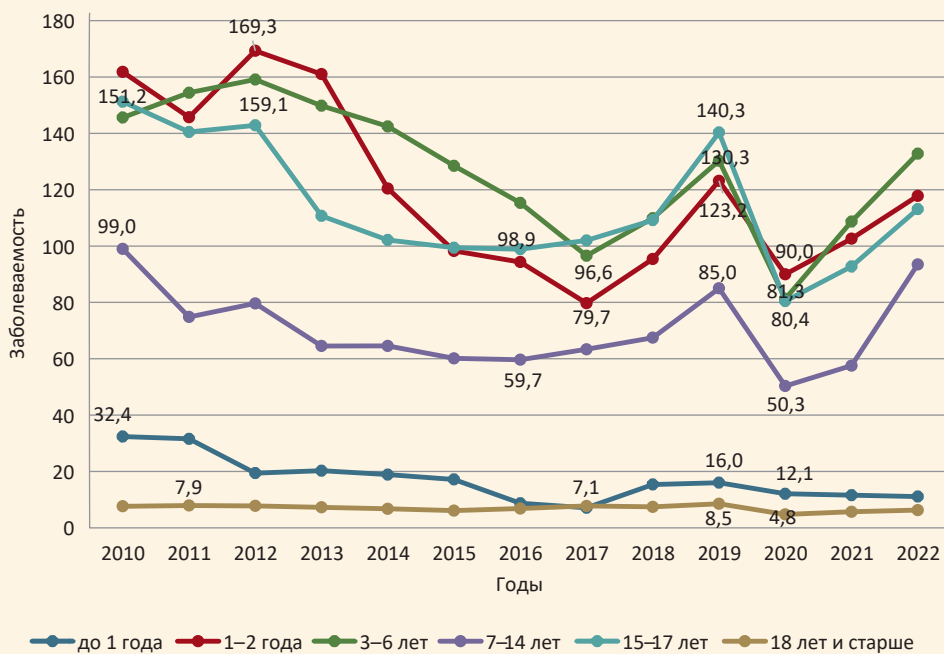


Рис. 6.11. Заболеваемость ИМ в разных возрастных группах в Москве в 2010–2022 гг. (на 100 тыс. населения).

в многолетней динамике (период между двумя максимумами в 2010 и 2019 гг. составил 9 лет) и слабовыраженной осенне-весенней сезонности.

В 2010–2022 гг. в эпидемический процесс ИМ в столице вовлекались все категории населения, о чём свидетельствует синхронность подъёмов и спадов в многолетней динамике заболеваемости. В структуре источников инфекции доминировали взрослые 18 лет и старше. Группой риска по ИМ стали возрастные группы 1–17 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 6

На фоне общей тенденции к росту заболеваемости ИМ в России в 1990–2024 гг., в ходе проведённого анализа, установлено: значимое преобладание распространения инфекции среди детей 1–2 и 3–6 лет над остальными возрастными группами; достоверное превалирование заболеваемости городского населения над сельским; выраженная неоднородность среднемноголетнего показателя заболеваемости между отдельными субъектами страны, обусловленная в первую очередь отсутствием единых подходов к постановке диагноза. Так, в 2011–2022 гг. в Чеченской Республике выявлен всего 1 случай ИМ, а в Республике Ингушетия — ни одного. В перечень регионов с низким уровнем выявления инфекции также вошли республики Дагестан, Северная Осетия, Калмыкия, Алтай, Бурятия, Тыва, Саха (Якутия), Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская, Чукотский автономный округ, Оренбургская и Тульская области. Напротив, в Санкт-Петербурге, Республике Марий-Эл, Ярославской области и Камчатском крае заболеваемость существенно превышала среднюю по стране.

Москва вошла в 69,4% регионов со средним уровнем заболеваемости, что позволило рассматривать столицу в качестве модельной территории для проведения дальнейших исследований.

На фоне продолжительного роста заболеваемости ИМ в стране в Москве в 2010–2015 гг. происходило снижение и в 2016–2017 гг. — стабилизация на относительно низком уровне, в 2018–2019 гг. отмечался рост, сменившийся в 2020 г. спадом и последующим интенсивным ростом в 2021–2022 гг. Эти особенности могут быть обусловлены разными интенсивностью течения эпидемического процесса и подходами к выявлению и регистрации случаев ИМ в столице по сравнению с другими субъектами РФ. В то же время схожий характер изменений в многолетней динамике заболеваемости в стране и в Москве на фоне интенсивного распространения вируса SARS-CoV-2 может быть сопряжён с общностью ведущего механизма передачи двух возбудителей и введением изоляционных мероприятий, снятие которых привело к росту заболеваемости в 2021–2022 гг.

Эпидемический процесс ИМ в 2010–2022 гг. в Москве характеризовался наличием слабовыраженной осенне-весенней сезонности. В него вовлекались все возрастные группы населения, однако наиболее высокий среднемноголетний уровень заболеваемости установлен среди детей 1–2, 3–6, 7–14 и 15–17 лет. Относительно высокая заболеваемость ИМ в возрастных группах 7–14 и 15–17 лет

может быть следствием большей доступности и качества медицинской помощи в столице по сравнению с другими регионами.

Несмотря на то что весомое число случаев ИМ обусловлено ВЭБ, полиэтиологичность этой нозологической формы не позволяет использовать данные о заболеваемости в качестве единственного источника информации о ВЭБ-инфекции и требует проведения анализа частоты выявления специфических маркеров присутствия вируса.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 6

1. Yao Y., Kong W., Yang L. et al. Immunity and immune evasion mechanisms of Epstein–Barr virus. *Viral Immunol.* 2023;36(5):303–317.
2. Михнева С.А., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В. и др. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса. *Здоровье населения и среда обитания* — *ЗНУСО*. 2018;(10):50–54.
3. Kofahi R.M., Kofahi H.M., Sabaheen S., et al. Prevalence of seropositivity of selected herpesviruses in patients with multiple sclerosis in the North of Jordan. *BMC Neurol.* 2020;20(1):397.
4. Koshy E., Mengting L., Kumar H., et al. Epidemiology, treatment and prevention of zoster: a comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(3):251–262.
5. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна–Барр. *РМЖ*. 2019;27(10):36–41.
6. Куликова М.М., Соломай Т.В., Семененко Т.А. Клинико-лабораторные особенности первичной острой и реактивации хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей (систематический обзор и метаанализ). *Детские инфекции*. 2022;21(1):49–55. doi: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-49-55
7. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н. и др. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(1):37–44. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44

Глава 7

Серозидемиологические особенности ВЭБ-инфекции в разных группах населения Москвы

Для оценки серозидемиологических особенностей ВЭБ-инфекции проведён анализ частоты выявления специфических иммуноглобулинов IgM VCA, IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA (%) в 4 группах индивидуумов, постоянно проживающих на территории Москвы:

- 1) условно здоровые лица, прошедшие медицинский осмотр и у которых в момент обследования отсутствовали жалобы, а лабораторно-инструментальные показатели находились в границах референсных значений;
- 2) лица без признаков острого инфекционного заболевания, обратившиеся в КДЛ для амбулаторного обследования;
- 3) жители Москвы в возрасте 18 лет и старше;
- 4) медицинские работники разных медицинских организаций Москвы в возрасте 18 лет и старше.

7.1. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ МОСКВЫ

Для исследования частоты выявления IgM VCA, IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA среди условно здоровых жителей Москвы из биобанка отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России получено 593 сыворотки, отобранные в 2010, 2016, 2019, 2020 и 2022 гг. от лиц в возрасте 18 лет и старше [1, 2].

Суммарная частота выявления IgM VCA и IgG EA у условно здоровых лиц была сопоставима и составила 4,0 и 4,7% ($p > 0,05$).

В динамике по годам выявляемость IgM VCA и IgG EA претерпевала изменения, которые не были синхронными. Так, частота выявления IgM VCA была нулевой в 2020 г., когда ни у одного из обследованных индивидуумов этот маркер не обнаруживался, максимальной — в 2022 г. (10,0%). Наиболее низкий показатель выявляемости IgG EA (2,2%) имел место в 2016 и 2020 гг., высокий — в 2010 г. (12,2%), **табл. 7.1**.

На фоне развития эпидемии COVID-19 частота выявления обоих маркеров сначала снизилась (2020 г.), а затем имела тенденцию к росту (2021–2022 гг.). Описанные изменения визуально сходны с динамикой заболеваемости ИМ, однако прямая абсолютная корреляционная связь была выявлена только с IgG EA ($r_s = 1,0$). Для IgM VCA коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,2. Наличие сильной значимой связи заболеваемости ИМ с выявляемостью IgG EA у условно здоровых лиц при отсутствии обнаружения IgM VCA указывает на то, что в исследуемый период времени важную роль в эпидемическом процессе могли играть индивидуумы с бессимптомной реактивацией ВЭБ-инфекции — скрытые источники инфекции.

Во всех случаях как IgM VCA, так и IgG EA были выявлены у лиц, ранее инфицированных ВЭБ, из чего можно предположить наличие у обследованных реактивации ВЭБ-инфекции.

Поскольку исследованные 593 сыворотки крови не были равномерно распределены по месяцам в зависимости от даты забора крови, использовать их для анализа внутригодовой динамики изменения частоты выявления специфических иммуноглобулинов не представилось возможным. Для решения этой задачи проведено проспективное продольное когортное исследование, в которое включено 92 условно здоровых жителя Москвы — мужчины и женщины в возрасте 18–60 лет. Каждый из них был обследован на наличие IgM VCA и IgG EA дважды с интервалом в 6 мес: октябрь–ноябрь 2019 г. и март–апрель 2020 г. (**табл. 7.2**). Анализ полученных результатов выявил отсутствие достоверных различий между частотой выявления каждого из маркеров у одних и тех же лиц в осенний и весенний периоды года ($p > 0,05$).

Таблица 7.1. Частота выявления IgM VCA и IgG EA среди условно здоровых жителей Москвы

Год	Число обследованных лиц	Выявлено								
		IgM VCA			IgG EA			лиц с маркерами реактивации ВЭБ-инфекции		
		<i>n</i>	%	95% ДИ	<i>n</i>	%	95% ДИ	<i>n</i>	%	95% ДИ
2010	90	5	5,6	0,8–10,4	11	12,2	5,4–19,0	12	13,3	6,2–20,4
2016	90	8	8,9	3,0–14,8	2	2,2	0–5,2	9	10,0	3,8–16,2
2019	142	1	0,7	0–2,1	6	5,6	0,9–7,6	7	4,9	1,3–8,5
2020	92	0	0	–	2	2,2	0–5,2	2	2,2	0–4,6
2021	89	1	1,1	0–3,2	3	3,4	0–7,2	4	4,5	0,2–8,8
2022	90	9	10,0	3,8–16,2	4	4,4	0,2–8,6	13	14,4	7,1–21,7
Итого	593	24	4,0	2,5–5,5	28	4,7	2,9–6,5	47	7,9	5,8–10,0

Таблица 7.2. Частота выявления IgM VCA и IgG EA у 92 условно здоровых жителей Москвы в динамике осенью 2019 г. и весной 2020 г.

Период	IgM VCA			IgG EA		
	<i>n</i>	%	95% ДИ	<i>n</i>	%	95% ДИ
Осень 2019 г.	0	0	–	2	2,2	0–5,2
Весна 2020 г.	0	0	–	2	2,2	0–5,2

Таблица 7.3. Частота выявления IgM VCA и IgG EA в зависимости от возраста условно здоровых лиц в Москве в 2010–2022 гг.

Возрастные группы	Обследовано человек	Выявлено IgM VCA			Выявлено IgG EA		
		<i>n</i>	%	95% ДИ	<i>n</i>	%	95% ДИ
18–39 лет	342	18	5,3	2,9–7,7	9	2,6	1,0–4,2
40–59 лет	173	6	3,5	0,8–6,2	12	6,9	3,1–10,7
60 лет и старше	78	0	0	–	7	8,9	2,5–15,3
Всего	593	24	4,0	2,5–5,5	28	4,7	2,9–6,5

Таблица 7.4. Частота выявления IgM VCA и IgG EA у условно здоровых мужчин и женщин в 2010–2022 гг., %

Обследовано		Выявлено					
		IgM VCA			IgG EA		
		<i>n</i>	%	95% ДИ	<i>n</i>	%	95% ДИ
Мужчины	279	10	3,6	1,5–5,7	12	4,3	1,9–6,7
Женщины	314	14	4,5	2,2–6,8	16	5,1	2,7–7,5
Всего	593	24	4,0	2,5–5,5	28	4,7	2,9–6,5

Анализ частоты выявления маркеров в зависимости от возраста обследованных лиц показал, что внутри одной возрастной группы частота обнаружения IgM VCA и IgG EA была сопоставима ($p > 0,05$), но имели место слабовыраженные тенденции к снижению выявляемости IgM VCA и к росту IgG EA по мере увеличения возраста индивидуумов (табл. 7.3).

Среди условно здоровых мужчин и женщин не было выявлено различий в частоте выявления IgM VCA и IgG EA ($p > 0,05$), табл. 7.4.

В то же время у условно здоровых взрослых мужчин и женщин по мере увеличения возраста имела место тенденция к снижению частоты обнаружения IgM VCA и росту IgG EA. При этом в возрастных группах обоих полов 18–39, 40–59, 60 лет и старше достоверных различия в выявляемости этих маркеров не установлено ($p > 0,05$).

Суммарная частота выявления IgG VCA в 2010–2022 гг. составила 99,2%, что достоверно чаще, чем IgG EBNA (95,3%; $p < 0,05$).

В многолетней динамике изменения частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA в когорте условно здоровых лиц было выявлено наличие прямой незначимой корреляционной связи средней силы ($r_s = 0,5$; $r_s < T_{кр}$). При этом частота обнару-

жения IgG EBNA имела незначительную тенденцию к росту, а IgG VCA сохранялась на стабильно высоком уровне во все годы исследования. Минимальный уровень выявления маркеров был в 2016 г. (IgG VCA — 97,8%; IgG EBNA — 92,2%), для IgG VCA максимальный — в 2010 и 2021 гг. (100 и 100% соответственно), для IgG EBNA — в 2021 г. (98,9%), **рис. 7.1**.

Для анализа внутригодовой динамики изменения частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA дважды с интервалом в 6 мес (октябрь–ноябрь 2019 г. и март–апрель 2020 г.) обследовали 92 условно здоровых жителя Москвы — мужчины и женщины в возрасте 18–60 лет. Оценивали частоту выявления маркеров (%) и концентрации IgG VCA и IgG EBNA по коэффициенту позитивности, за который принимали отношение оптической плотности исследуемого образца к критической оптической плотности, определённой согласно инструкции к набору реагентов.

Установлено отсутствие достоверных различий между частотой выявления и изменения концентрации IgG VCA и IgG EBNA у одних и тех же взрослых условно здоровых лиц в осенний и весенний периоды (**табл. 7.5**). В то же время весной 2020 г. имело место незначительное снижение среднего значения коэффициента позитивности как для IgG VCA, так и для IgG EBNA.

Анализ серопревалентности среди условно здоровых индивидуумов разных возрастных групп выявил достоверное преобладание частоты выявления IgG VCA по сравнению с выявлением IgG EBNA среди лиц 18–39 и 40–59 лет и отсутствие значимых изменений в частоте обнаружения по мере увеличения возраста (**табл. 7.6**).

Среди условно здоровых жителей Москвы не было установлено различий в частоте выявления IgG VCA и IgG EBNA у совокупного числа обследованных мужчин и женщин ($p > 0,05$), **табл. 7.7** и **табл. 7.8**.

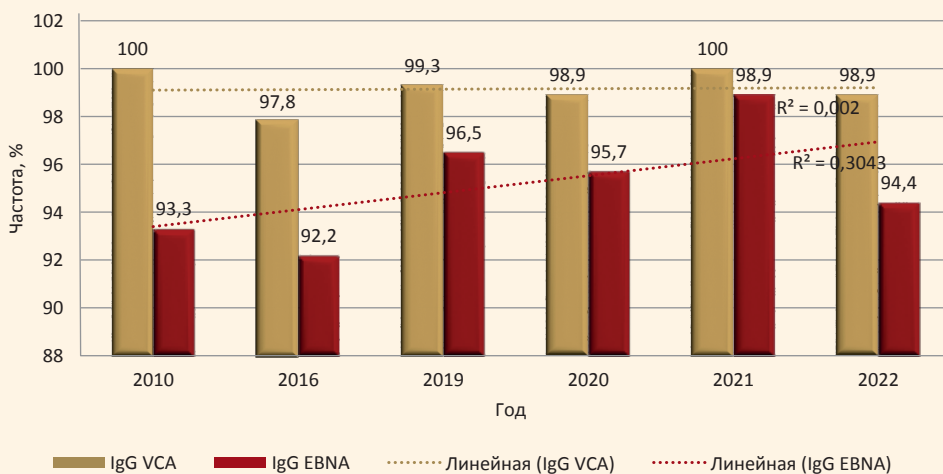


Рис. 7.1. Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA в когорте условно здоровых лиц в динамике в 2010, 2016, 2019, 2020, 2021 и 2022 гг.

Таблица 7.5. Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA у условно здоровых жителей Москвы в динамике (осень 2019 г. и весна 2020 г.) и средние коэффициенты позитивности

Период	IgG VCA		IgG EBNA	
	частота выявления, % (95% ДИ)	концентрация, средний коэффициент позитивности	частота выявления, % (95% ДИ)	концентрация, средний коэффициент позитивности
Осень 2019 г.	98,9 (96,8–101,0)	52,1 (40,6–63,6)	95,7 (91,5–99,9)	44,7 (35,2–54,2)
Весна 2020 г.	98,9 (96,8–101,0)	46,5 (34,6–58,4)	95,7 (91,5–99,9)	35,6 (27,4–43,8)

Таблица 7.6. Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA в зависимости от возраста условно здоровых лиц в Москве в 2010–2022 годах

Возрастная группа	Обследовано, <i>n</i>	Выявлено IgG VCA			Выявлено IgG EBNA		
		<i>n</i>	%	95% ДИ	<i>n</i>	%	95% ДИ
18–39 лет	342	340	99,4	98,6–100,2	330	96,5	94,5–98,5
40–59 лет	173	170	98,3	96,4–100,2	159	91,9	87,8–96,0
60 лет и старше	78	78	100	–	76	97,4	93,8–101,0
Всего	593	588	99,2	98,5–99,9	565	95,3	93,5–97,1

Таблица 7.7. Частота выявления IgG VCA у условно здоровых мужчин и женщин в 2010–2022 гг. в зависимости от возраста

Возрастная группа	Мужчины				Женщины			
	обследовано, <i>n</i>	выявлено			обследовано, <i>n</i>	выявлено		
		<i>n</i>	%	95% ДИ		<i>n</i>	%	95% ДИ
18–39 лет	163	161	98,8	97,1–100,5	179	179	100	–
40–59 лет	82	82	100	–	91	88	96,7	93,0–100,4
60 лет и старше	34	34	100	–	44	44	100	–
Всего	279	277	99,3	98,4–100,2	314	311	99,0	97,9–100,1

Таблица 7.8. Частота выявления IgG EBNA у условно здоровых мужчин и женщин в 2010–2022 гг. в зависимости от возраста

Возрастная группа	Мужчины				Женщины			
	обследовано, <i>n</i>	выявлено			обследовано, <i>n</i>	выявлено		
		<i>n</i>	%	95% ДИ		<i>n</i>	%	95% ДИ
18–39 лет	163	159	97,5	95,1–99,9	179	171	95,5	92,5–98,5
40–59 лет	82	79	96,3	92,2–100,4	91	80	87,9	81,2–94,6
60 лет и старше	34	34	100	–	44	42	95,4	89,1–101,7
Всего	279	272	97,5	95,7–99,3	314	293	93,3	90,5–96,1

Несмотря на более высокую, по сравнению с мужчинами, превалентность обоих маркеров среди женщин 18–39 лет, различие не было значимым, что, возможно, обусловлено малым размером выборки лиц данной возрастной категории. В возрастных группах 40–59 и 60 лет и старше выявляемость IgG VCA и IgG EBNA у лиц обоих полов также была сопоставима ($p > 0,05$).

7.2. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ БЕЗ ПРИЗНАКОВ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБРАТИВШИХСЯ В КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ ЛАБОРАТОРИЮ ДЛЯ АМБУЛАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всего в 2010–2022 гг. на наличие IgM VCA был обследован 201 361 человек без признаков инфекционного заболевания, обратившийся в КДЛ для амбулаторного обследования, из них у 33 493 выявлен IgM VCA, частота обнаружения составила 16,6%, что достоверно выше, чем в группе условно здоровых лиц (4,0%; $p < 0,05$).

За аналогичный период IgG EA выявлен у 19 050 (17,7%) из 107 847 обследованных, что достоверно выше, чем IgM VCA ($p < 0,05$). Различие в числе обследованных лиц обусловлено тем, что не среди всех из них проводился комплексный поиск специфических иммуноглобулинов к белкам ВЭБ. При сопоставлении частоты обнаружения IgG EA в обследуемой группе и среди условно здоровых индивидуумов (4,7%) установлено значимое преобладание выявления маркера среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования ($p < 0,05$).

В динамике по годам частота выявления маркеров претерпевала изменения (рис. 7.2), которые не были синхронными, а также с заболеваемостью ИМ. При этом период между максимальной частотой выявления обоих маркеров и заболеваемостью ИМ составил 9 лет.

Наиболее высокая частота обнаружения IgM VCA имела место в 2013 и 2022 гг. (21,7 и 18,8% соответственно), низкая — в 2015 г. (13,9%), IgG EA — в 2012 и 2021 гг. (19,9 и 20,4% соответственно), минимальный — в 2016 г. (14,2%). Амплитуду изменения частоты выявления IgM VCA и IgG EA по годам можно считать существенной, поскольку различия между низкими и высокими показателями для каждого маркера достоверны ($p < 0,05$).

Описанные особенности многолетней динамики частоты выявления IgM VCA и IgG EA могут быть обусловлены разной степенью участия в эпидемическом процессе в отдельные годы лиц с первичной ВЭБ-инфекцией или её реактивацией, при которых в первом случае чаще выявляется IgM VCA, во втором — IgG EA. Отсутствие значимой корреляционной связи между обнаружением маркеров и заболеваемостью ИМ является следствием многих факторов, наиболее вероятными из которых представляются наличие нескольких этиологических агентов, вызывающих сходные клинические проявления, возможность постановки диагноза без лабораторной расшифровки, а также существенный вклад в эпидемический процесс лиц с реактивацией ВЭБ-инфекции [3].

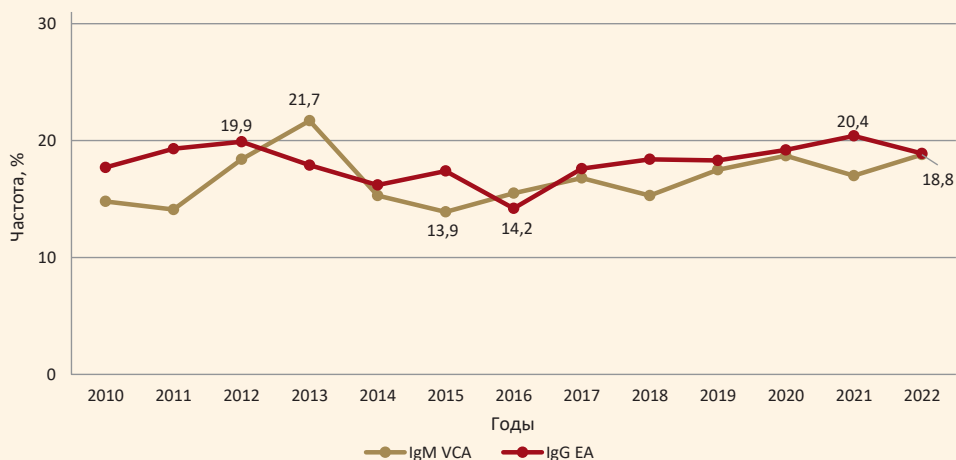


Рис. 7.2. Частота выявления IgM VCA и IgG EA среди индивидов без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования в 2010–2022 гг.

При сопоставлении частоты выявления IgM VCA и IgG EA среди лиц без признаков инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования, и условно здоровых индивидов в динамике в 2010, 2016, 2019–2022 гг. значимой корреляционной связи не обнаружено.

В отличие от многолетней динамики, изменение частоты выявления IgM VCA и IgG EA по месяцам за исследуемый период времени было синхронным ($r_s = 0,8$; связь прямая сильная значимая) [4, 5]. Наиболее высокую выявляемость регистрировали с мая по сентябрь и в январе — в период низкой заболеваемости ИМ (**рис. 7.3**). Такая особенность может быть обусловлена отсроченной выработкой IgM VCA и IgG EA и их последующей циркуляцией в кровяном русле в течение нескольких месяцев. В то же время сезонные изменения среднемноголетнего уровня обнаружения обоих маркеров были слабо выражены.

Для определения особенностей внутригодовой динамики выявления специфических иммуноглобулинов к белкам ВЭБ в отдельные годы дополнительно был изучен период развития эпидемии COVID-19 (**рис. 7.4**).

В 2019 г. рост частоты обнаружения IgM VCA произошёл на месяц раньше, по сравнению с 2010–2022 гг., и был более выраженным. На фоне интенсивного распространения вируса SARS-CoV-2 в 2020 г. IgM VCA выявлялись значительно чаще с января по апрель, ещё один подъём показателя отмечен в октябре. При этом максимальный уровень заболеваемости COVID-19 в Москве имел место на 1–2 мес позже — в мае и декабре 2020 г.

В 2021 г. превышение среднего многолетнего уровня частоты выявления IgM VCA отмечено с марта по май и в ноябре, в то время как пики заболеваемости COVID-19 пришлись на июнь и ноябрь. В январе 2022 г. было объявлено о распространении в столице штамма Omicron вируса SARS-CoV-2. Первый интенсивный подъём выявления IgM VCA в том году отмечен с февраля по май. Затем, после незначительного снижения, в июне и июле частота выявления маркера существенно выросла и оставалась на высоком уровне с августа по декабрь 2022 г.

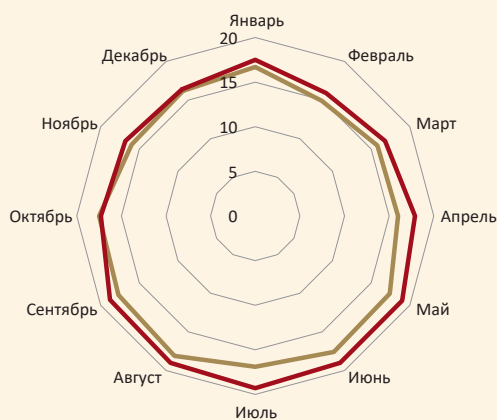


Рис. 7.3. Частота выявления IgM VCA и IgG EA (%) среди индивидуумов без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования в 2010–2022 гг. в динамике по месяцам.

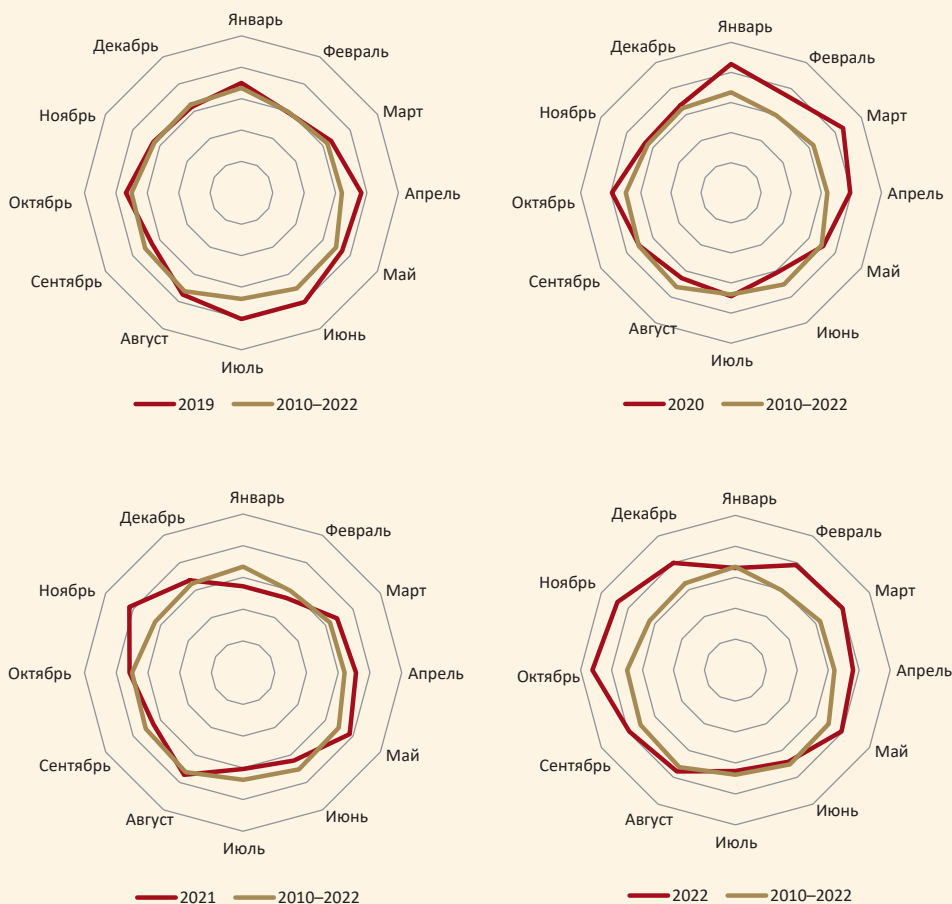


Рис. 7.4. Динамика изменения частоты выявления IgM VCA по месяцам в 2019–2022 гг., %.



Рис. 7.5. Динамика изменения частоты выявления IgG EA по месяцам в 2019–2022 гг., %.

Частота выявления IgG EA в 2019 г. существенно не отличалась от многолетней в 2010–2022 гг. (рис. 7.5). Наиболее высокий уровень обнаружения отмечался в апреле и с июля по октябрь. В 2020 г. на фоне распространения вируса SARS-CoV-2 установлены два выраженных подъёма (весной и осенью) выявления IgG EA. В 2021 и 2022 гг. в отдельные месяцы частота обнаружения этого маркера существенно превышала многолетний уровень, что может быть обусловлено активизацией эпидемического процесса, в первую очередь за счёт реактивации ВЭБ-инфекции.

Установлено, что в 2019 г. частота выявления рассматриваемых маркеров и заболеваемость ИМ не имели существенных изменений в динамике по месяцам. В 2020 г. на фоне низкой и выраженной осенне-весенней сезонности заболеваемости ИМ частота выявления IgM VCA и IgG EA в отдельные месяцы была существенно выше среднеемноголетней. Рост заболеваемости ИМ в 2021 г. не отражался в выявляемости маркеров. Это подтверждает предположение, что в период развития эпидемии COVID-19 снижение заболеваемости ИМ сопряжено не только с введением изоляционных мероприятий, но и с гиподиагностикой. В 2022 г. заболеваемость ИМ и выявляемость маркеров были

выше среднемноголетних значений на протяжении 8–10 мес, при этом в июне на наиболее низком уровне.

Анализ частоты обнаружения IgM VCA и IgG EA в 2010–2022 гг. позволил выделить возрастные группы с наиболее высоким уровнем выявления маркеров (рис. 7.6). Так, максимальный уровень обнаружения IgM VCA имел место среди подростков 15–17 лет (40,5%). В остальных возрастных когортах этот уровень был достоверно ниже ($p < 0,05$). Среди детей до 1 года и взрослых 60 лет и старше частота выявления IgM VCA являлась сопоставимой (4,5 и 4,9% соответственно), $p > 0,05$. В целом этот маркер обнаруживался достоверно чаще среди детей 0–17 лет (22,4%), нежели среди взрослых 18 лет и старше (9,9%), что сопоставимо с группами риска по заболеваемости ИМ и подтверждает выдвинутое ранее предположение об идентификации IgM VCA преимущественно при первичной инфекции.

Частота выявления IgG EA в 2010–2022 гг. постепенно увеличивалась по мере взросления, достигнув 23,8% среди лиц 15–17 лет, среди 18–39-летних имело место достоверное снижение (17,2%; $p < 0,05$), в возрастной группе 60 лет и старше регистрировался максимум выявлений (27,4%), значимо превышающий частоту обнаружения IgG EA в других возрастных группах ($p < 0,05$). Различия в частоте выявления маркера среди детей 0–17 лет (16,1%) и взрослых 18 лет и старше (19,3%) были достоверны ($p < 0,05$). Описанные тенденции являются следствием постепенного увеличения от младших к старшим возрастным группам превалентности маркеров ВЭБ-инфекции, реактивация которой у взрослых может протекать стёрто, без характерных проявлений ИМ, что определяет отсутствие регистрации этой инфекционной патологии.

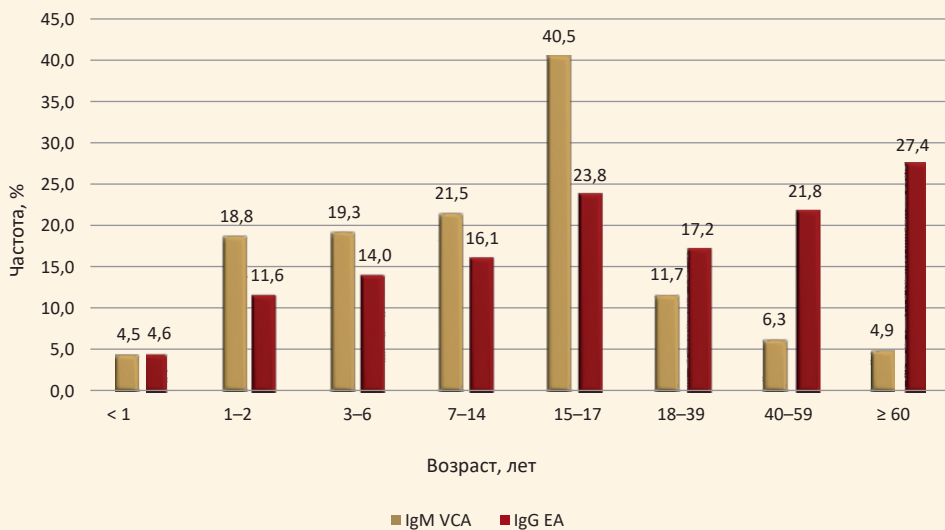


Рис. 7.6. Частота выявления IgM VCA и IgG EA в 2010–2022 гг. в разных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования.

Установлено значимое превышение частоты выявления IgM VCA среди лиц 18–39 и 60 лет и старше (11,7 и 4,9% соответственно) и IgG EA во всех описываемых возрастных группах (18–39 лет — 17,2%; 40–59 лет — 21,8%; 60 лет и старше — 27,4%, по сравнению с условно здоровыми лицами ($p < 0,05$)).

Частота выявления IgM VCA и IgG EA в различных возрастных группах в динамике по годам не была постоянной. Корреляционный анализ позволил выявить группы со сходными изменениями выявляемости в 2010–2022 гг. Так, общность многолетней динамики частоты выявления IgM VCA установлена для всех детей в возрасте до 14 лет, что, вероятно, является следствием их заражения внутри семьи, а также в детских организованных коллективах (табл. 7.9).

Прямая сильная значимая корреляционная связь имела место между выявляемостью в группах детей дошкольного возраста и взрослых 18–39 лет, а также между лицами 3–6 и 40–59 лет, 1–2 и 60 лет и старше. Полученный результат свидетельствует, прежде всего, об инфицировании в результате тесных внутрисемейных контактов. Сильная прямая значимая корреляционная связь между возрастными группами взрослых 18–39 и 40–59 лет может быть обусловлена их контактами в транспорте, профессиональных коллективах и других общественных местах.

В отличие от IgM VCA, не было обнаружено сходство динамики в изменении выявляемости IgG EA в группах детей до 14 лет (табл. 7.10).

В то же время сильные прямые корреляционные связи, аналогичные таковым для IgM VCA, были установлены между частотой выявления IgG EA у детей до 6 лет и взрослых 18–39 лет, у детей 3–6 лет и взрослых 40–59 лет, у детей 1–2 и 60 лет и старше, у лиц 18–39 и 40–59 лет. Кроме того, сильная прямая связь имела место между показателем выявляемости во всех 3 группах взрослых индивидов. Полученные данные ещё раз подчёркивают роль каждого из описываемых маркеров в диагностике ВЭБ-инфекции и свидетельствуют о роли тесных контактов внутри семьи или организованных коллективов в поддержании эпидемического процесса.

Таблица 7.9. Корреляционная связь между частотой выявляемости IgM VCA (%) в 2010–2022 гг. в разных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s)	1–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15–17 лет	18–39 лет	40–59 лет	60 лет и старше
До 1 года	0,7*	0,7*	0,7*	–0,003	0,8*	0,5	0,2
1–2 года	–	0,8*	0,7*	0,2	0,8*	0,6	0,7*
3–6 лет	–	–	0,8*	0,1	0,8*	0,7*	0,3
7–14 лет	–	–	–	0,2	0,6	0,5	0,1
15–17 лет	–	–	–	–	–0,1	0,4	0,2
18–39 лет	–	–	–	–	–	0,7*	0,4
40–59 лет	–	–	–	–	–	–	0,5

Примечание. *Связь значимая: $r_s > T_{кр}$.

Таблица 7.10. Корреляционная связь между частотой выявляемости IgG EA (%) в 2010–2022 гг. в разных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s)	1–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15–17 лет	18–39 лет	40–59 лет	60 лет и старше
До 1 года	0,6	0,3	–0,2	0,3	0,8*	0,3	0,5
1–2 года	–	0,3	0,2	0,6	0,7*	0,5	0,8*
3–6 лет	–	–	0,3	0,6	0,7*	0,8*	0,5
7–14 лет	–	–	–	0,4	–0,1	0,5	0,4
15–17 лет	–	–	–	–	0,4	0,6	0,5
18–39 лет	–	–	–	–	–	0,8*	0,7*
40–59 лет	–	–	–	–	–	–	0,7*

Примечание. *Связь значимая: $r_s > T_{кр}$.

Многолетняя динамика частоты обнаружения IgM VCA и IgG EA среди мужчин и женщин имела синхронный характер ($r_s = 0,9$ и $0,7$ соответственно; в обоих случаях связь прямая сильная значимая), **рис. 7.7** и **рис. 7.8**.

Во все годы, за исключением 2021 и 2022 гг., частота выявления IgM VCA у мужчин была выше, чем у женщин, а IgG EA, напротив, на протяжении всего периода исследования была выше у женщин.

В целом в 2010–2022 гг. установлено достоверное преобладание выявляемости IgM VCA у мужчин (мужчины — 17,2%, женщины — 16,2%; $p < 0,05$), а IgG EA — у женщин (мужчины — 15,5%, женщины — 19,3%; $p < 0,05$), что может быть следствием более частой реактивации ВЭБ-инфекции у них.

При оценке частоты обнаружения рассматриваемых маркеров в зависимости от пола в разных возрастных группах установлено, что у детей по мере взросления оба маркера имели тенденцию к росту частоты выявления с максимумом в возрастной группе 15–17 лет. В более старших возрастных когортах частота выявления IgM VCA постепенно снижалась и среди индивидуумов 60 лет и старше составляла 5,2% у мужчин и 4,8% у женщин ($p > 0,05$), **рис. 7.9**.

Снижение выявляемости IgG EA отмечено среди индивидуумов обоих полов в возрасте 18–39 лет по сравнению с возрастной группой 15–17 лет. Частота выявления этого маркера постепенно росла по мере увеличения возраста и достигала своего максимума среди лиц 60 лет и старше (у 23,8% мужчин и 28,9% женщин; $p < 0,05$; **рис. 7.10**).

Достоверно преобладала частота обнаружения IgM VCA у лиц женского пола 3–6, 7–14, 15–17 и 40–59 лет, а IgG EA — во всех возрастных группах за исключением детей до 1 года и 1–2 лет ($p < 0,05$), **табл. 7.11**. Различия в обнаружении маркеров в зависимости от пола могут быть связаны с особенностями гормональных изменений у лиц женского пола, которые, вероятно, способствуют реактивации ВЭБ-инфекции.



Рис. 7.7. Частота выявления IgM VCA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования в 2010–2022 гг.



Рис. 7.8. Частота выявления IgG EA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования в 2010–2022 гг.

Таким образом, несмотря на отдельное сходство в частоте и динамике обнаружения IgM VCA и IgG EA и заболеваемости населения Москвы ИМ (периодичность многолетней динамики с шагом 9 лет; сезонные колебания; достоверно более высокий уровень выявляемости IgM VCA и заболеваемости в группе детей до 17 лет по сравнению со взрослыми; $p < 0,05$), сведения о частоте выявления специфических маркеров присутствия ВЭБ являются более объективными для оценки эпидемического процесса ВЭБ-инфекции.

Анализ характеризующих выявляемость IgM VCA и IgG EA показателей позволил установить важную особенность. Так, изменение частоты обнаружения специфических иммуноглобулинов среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования, в зависимости от возраста показало, что подростки 15–17 лет достоверно чаще

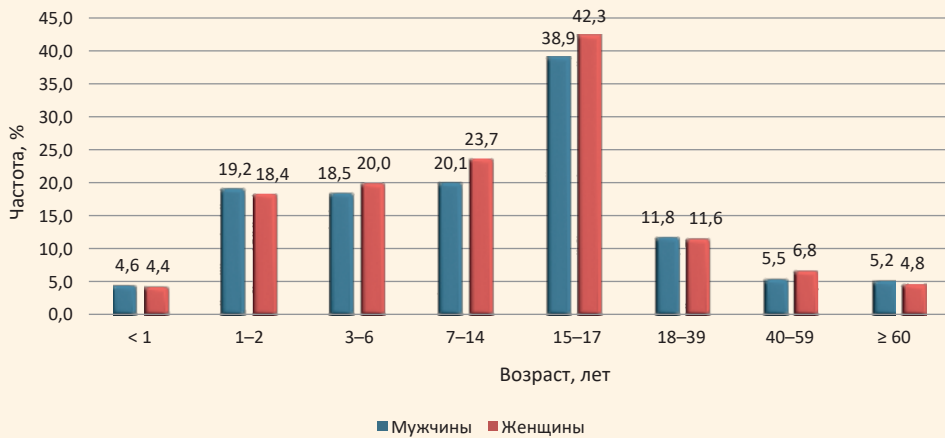


Рис. 7.9. Частота выявления IgM VCA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования в 2010–2022 гг., в зависимости от возраста.

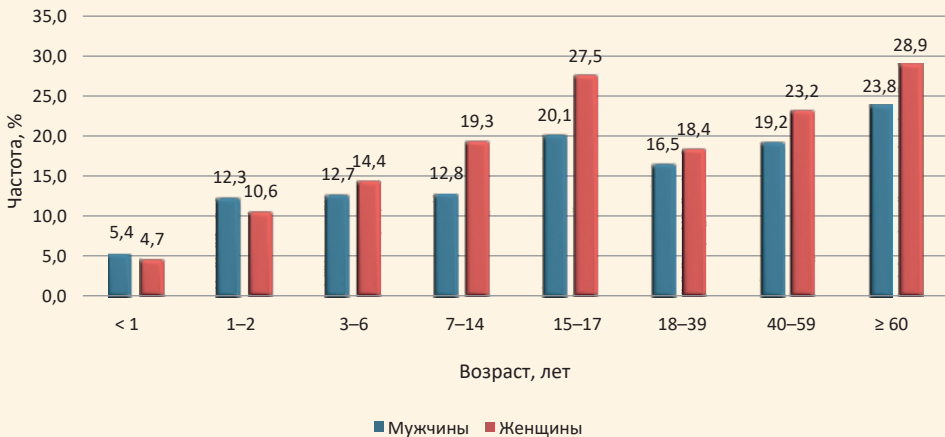


Рис. 7.10. Частота выявления IgG EA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования в 2010–2022 гг., в зависимости от возраста.

по сравнению с иными возрастными группами ($p < 0,05$) переносят первичную ВЭБ-инфекцию, в то время как частота реактиваций инфекционного процесса нарастает по мере увеличения возраста и является максимальной среди лиц 60 лет и старше. При этом лица с первичным инфицированием и реактивацией ВЭБ-инфекции в равной степени могут быть источниками вируса, что требует проведения противоэпидемических мероприятий.

Было установлено, что условно здоровые лица, а также индивидуумы без клинических проявлений острого инфекционного заболевания образуют когорту скрытых источников инфекции, величина которой является достаточно постоянной и не зависит от сезонных изменений. Их вовлечённость в социальные процессы способствует

Таблица 7.11. Частота выявления IgM VCA и IgG EA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования в 2010–2022 гг., в разных возрастных группах

Возраст, лет	IgM VCA				IgG EA			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ	%	95% ДИ	%	95% ДИ
< 1	4,6	3,4–5,7	4,4	3,2–5,6	5,4	3,5–7,4	4,7	2,7–6,6
1–2	19,2	18,4–19,9	18,4	17,6–19,2	12,3	11,2–13,4	10,6	9,5–11,7
3–6	18,5*	17,9–19,0	20,0*	19,4–20,5	12,7*	12,0–13,5	14,4*	13,7–15,2
7–14	20,1*	19,5–20,6	23,7*	22,9–24,4	12,8*	12,3–13,4	19,3*	18,6–20,1
15–17	38,9*	37,8–40,0	42,3*	41,2–43,5	20,1*	19,1–21,1	27,5*	26,0–29,0
18–39	11,8	11,4–12,3	11,6	11,3–11,9	16,5*	15,8–17,2	18,4*	17,8–19,0
40–59	5,5*	5,0–5,9	6,8*	6,4–7,2	19,2*	18,2–20,2	23,2*	22,3–24,0
≥ 60	5,2	4,3–6,2	4,8	4,1–5,5	23,8*	21,3–26,3	28,9*	27,2–30,7

Примечание. *Различия между выявляемостью маркеров у мужчин и женщин достоверны ($p < 0,05$).

распространению ВЭБ посредством доступных механизмов передачи, в том числе при участии в донорстве органов и тканей, крови и её компонентов.

Наличие сильных значимых прямых корреляционных связей в многолетней динамике изменения частоты обнаружения IgM VCA и IgG EA в отдельных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания свидетельствует о роли социальных контактов в регулировании интенсивности эпидемического процесса ВЭБ-инфекции. Так, сопоставимая частота выявления IgM VCA среди детей дошкольного и школьного возраста может быть следствием их преимущественного заражения в детских организованных коллективах, среди детей до 1 года и взрослых 18–39 лет — при тесных внутрисемейных контактах, а IgM VCA и IgG EA среди лиц 18–39 и 40–59 лет — при контактах в транспорте, профессиональных коллективах и других общественных местах.

Кроме того, были установлены особенности вовлечения в эпидемический процесс лиц разного пола. Значимое преобладание частоты выявления IgG EA у женщин в сравнении с мужчинами ($p < 0,05$) как среди совокупного числа обследованных лиц, так и в отдельных возрастных группах указывает на более частое развитие у лиц женского пола реактивации ВЭБ-инфекции. Причины таких различий могут быть обусловлены особенностями функционирования репродуктивной системы.

Кроме того, исследование многолетней динамики выявления специфических маркеров присутствия возбудителя в 2 независимых когортах позволило подтвердить высказанные ранее предположения о причинах спада заболеваемости ИМ в Москве в 2020 г. на фоне развития эпидемии COVID-19. Так, отсутствие снижения частоты выявления специфических иммуноглобулинов среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания указывает в первую очередь на гиподиагностику, а более низкий уровень обнаружения IgM VCA и IgG EA в 2020 г., по сравнению с 2019 и 2021–2022 гг., в когорте условно здоровых лиц свидетельствует о роли изоляционных мероприятий в регуляции интенсивности аэрозольного механизма передачи ВЭБ.

На наличие IgG VCA в 2010–2022 гг. всего обследовано 165 645 человек всех возрастных групп без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования, из них у 124 548 (75,2%) человек выявлен указанный маркер. За аналогичный период IgG EBNA выявлены у 117 374 (70,5%) из 166 413 обследованных. Частота обнаружения IgG EBNA была достоверно ниже, чем IgG VCA ($p < 0,05$) и чем в группе условно здоровых индивидиуумов (95,3 и 99,2% соответственно; $p < 0,05$).

В динамике по годам изменения в выявляемости IgG VCA и IgG EBNA носили синхронный характер ($r_s = 0,7$; $r_s > T_{кр}$ — связь прямая сильная значимая) и имели тенденцию к росту (рис. 7.11).

Уровень минимальной выявляемости маркеров был в 2010 г. (IgG VCA — 71,7%; IgG EBNA — 66,7%), максимальной — в 2020 г. (IgG VCA — 79,7%; IgG EBNA — 75,2%), в 2021–2022 гг. он снизился. Достоверные различия в выявляемости IgG VCA по сравнению с предыдущим годом были в 2021 и 2022 гг., IgG EBNA — в 2022 г. Такие изменения могут быть обусловлены снижением уровня первичного инфицирования ВЭБ в тот период времени, в том числе за счёт проводимых противоэпидемических мероприятий в отношении COVID-19, что подтверждается снижением выявления IgM VCA в 2021 г.

Внутригодовая динамика частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA по среднемноголетнему показателю обнаружения в 2010–2022 гг. среди обследованных лиц характеризовалась синхронным изменением ($r_s = 1$; $r_s > T_{кр}$ — связь прямая абсолютная значимая) [4, 5]. Наиболее высокая превалентность по обоим маркерам имела место с июня по сентябрь, низкая — с октября по декабрь (рис. 7.12).

Несмотря на очевидное сходство изменения превалентности IgG VCA и IgG EBNA по месяцам для каждого маркера были выявлены свои особенности внутригодовой динамики. Так, рост частоты обнаружения IgG EBNA с января по август был постепенным, достоверное различие между последующим и предыдущим уровнем выявляемости отсутствовало ($p > 0,05$). За аналогичный период

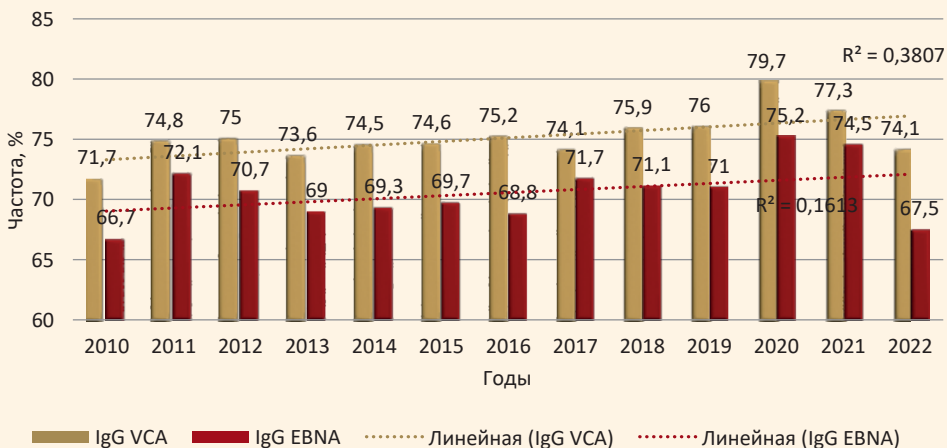


Рис. 7.11. Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA в динамике в 2010–2022 гг.

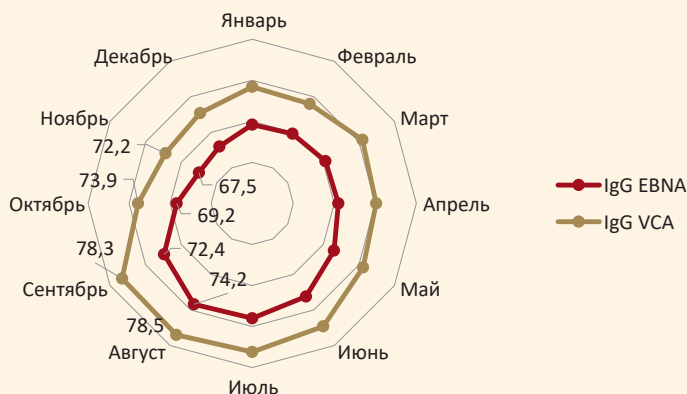


Рис. 7.12. Внутригодовая динамика преvalентности IgG VCA и IgG EBNA в 2010–2022 гг., %.

Таблица 7.12. Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования в 2010–2022 гг., в динамике по месяцам, %

Месяц	IgG VCA	95% ДИ	IgG EBNA	95% ДИ
Январь	74,2	73,5–74,9	69,6	69,3–69,9
Февраль	74	73,3–74,7	69,8	69,1–70,5
Март	75,5	74,8–76,2	70,3	69,6–71,0
Апрель	75,1	74,4–75,8	70,5	69,8–71,2
Май	75,6	74,8–76,4	71,5	70,7–72,3
Июнь	77,3	76,5–78,1	73,1	72,3–73,9
Июль	78,1	77,3–78,9	74,0	73,2–74,8
Август	78,5	77,7–79,3	74,2	73,4–75,0
Сентябрь	78,3	77,6–79,0	72,4	71,6–73,2
Октябрь	73,9	73,2–74,6	69,2	68,5–69,9
Ноябрь	72,2	71,5–72,9	67,5	66,8–68,2
Декабрь	72,7	72,0–73,4	68,0	67,3–68,7
Всего	75,2	75,0–75,4	70,5	70,3–70,7

времени рост преvalентности IgG VCA был более интенсивным и характеризовался достоверным превышением показателя выявляемости в марте и июле над таковым в феврале и мае соответственно (табл. 7.12). Достоверное снижение частоты выявления IgG EBNA по отношению к предыдущему месяцу выявлено в сентябре, октябре и ноябре; IgG VCA — только в октябре и ноябре ($p < 0,05$).

При сопоставлении внутригодовой динамики преvalентности с изменением показателя заболеваемости ИМ в 2010–2022 гг. было установлено, что снижение частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA в холодный период года соответствовало росту заболеваемости.

Для более детального анализа частоты выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции и заболеваемости ИМ были выбраны 2019–2022 гг. (рис. 7.13). Из представленных данных видно, что рост преvalентности IgG VCA и IgG EBNA

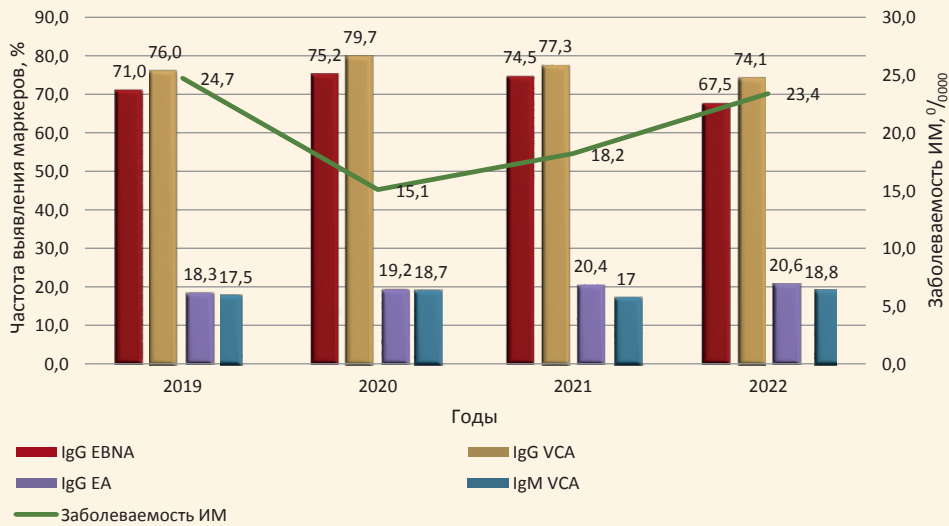


Рис. 7.13. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции и заболеваемость ИМ в 2019–2022 гг.

в 2020 г. сопровождался спадом заболеваемости ИМ, а при снижении частоты выявления маркеров отмечался подъём заболеваемости в 2021–2022 гг. О гиподиагностике ИМ в 2020 г. в Москве на фоне распространения вируса SARS-CoV-2 свидетельствует рост выявления IgM VCA и IgG EA по сравнению с 2019 г. Постепенное увеличение частоты обнаружения IgG EA в 2021 и 2022 гг. указывает на существенный вклад случаев реактивации ВЭБ-инфекции в регистрируемую заболеваемость ИМ.

В 2019, 2021 и 2022 гг. во внутригодовой динамике период роста заболеваемости ИМ также совпадал со снижением превалентности IgG VCA и IgG EBNA (рис. 7.14). Подъём заболеваемости в осенние месяцы в большей степени соответствовал динамике обнаружения IgM VCA, в весенние — IgG EA. Стабильно высокая превалентность IgG VCA и IgG EBNA и рост частоты выявления IgG EA, соответствующий подъёмам заболеваемости COVID-19 в 2020 г., дает основание предполагать значимую роль вируса SARS-CoV-2 в реактивации ВЭБ-инфекции.

Анализ превалентности IgG VCA в 2010–2022 гг. в разрезе возрастных групп выявил постепенный последовательный рост распространённости с 23,4% среди детей до 1 года до 97,1% среди лиц 60 лет и старше (рис. 7.15). Наиболее интенсивное увеличение частоты выявления IgG VCA было отмечено в возрастных группах 3–6, 7–14 и 18–39 лет. Относительный прирост показателя выявляемости по отношению к предыдущей возрастной группе составил 75,2, 41,6 и 31,7% соответственно. Во всех возрастных группах, за исключением детей до 1 года, частота выявления IgG VCA была достоверно выше, чем IgG EBNA ($p < 0,05$). Среди детей до 1 года, напротив, значимо преобладала превалентность IgG EBNA ($p < 0,05$).

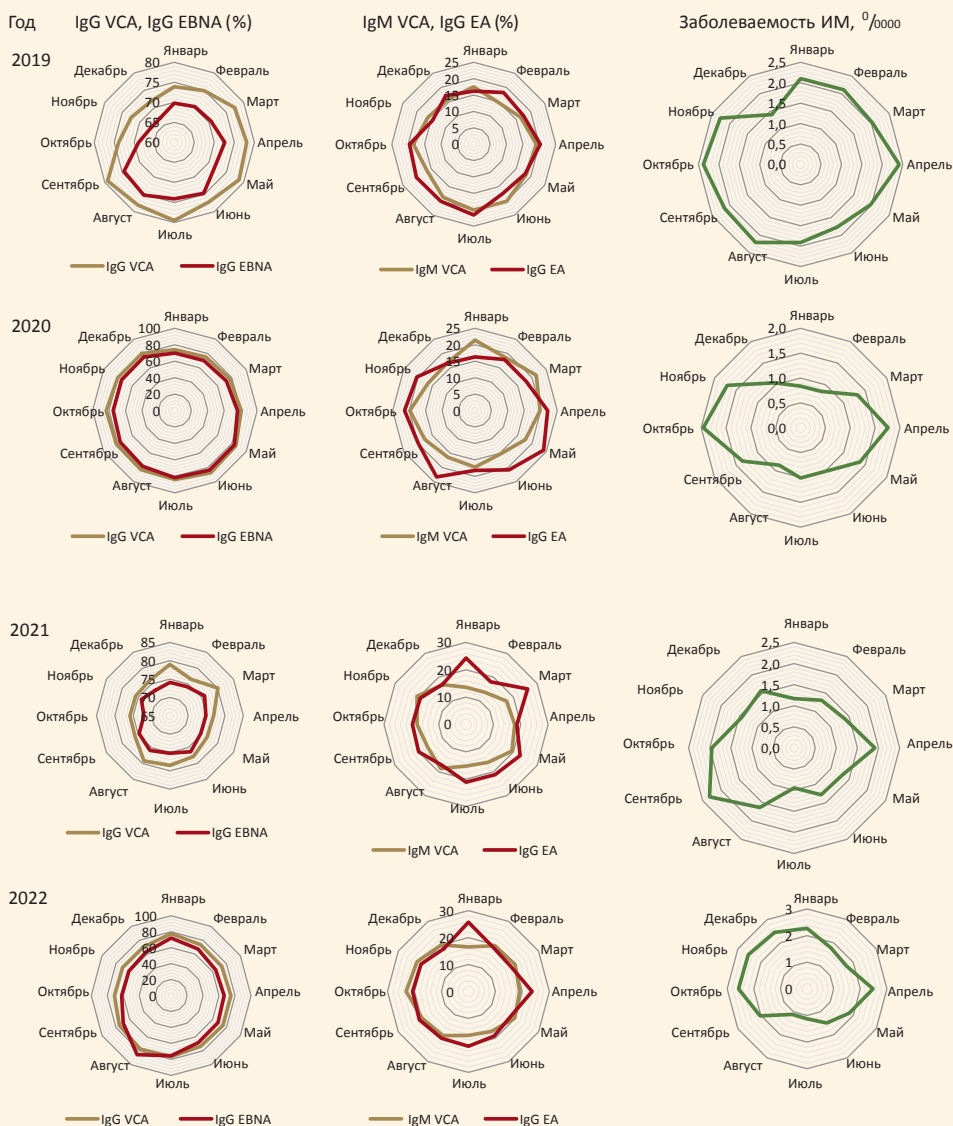


Рис. 7.14. Динамика выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции и заболеваемость ИМ по месяцам в 2019–2022 гг.

Изменение показателя частоты выявления IgG EBNA в зависимости от возраста обследованных лиц отличалось при сравнении с IgG VCA наличием 2 случаев достоверного снижения показателя ($p < 0,05$): в возрастной группе 1–2 года по сравнению с детьми до 1 года и среди лиц 60 лет и старше по сравнению с лицами 40–59 лет. В первом случае можно предположить, что материнские IgG EBNA лучше проникают через плацентарный барьер, нежели IgG VCA, однако исследования в этом направлении отечественными и зарубежными учеными не про-

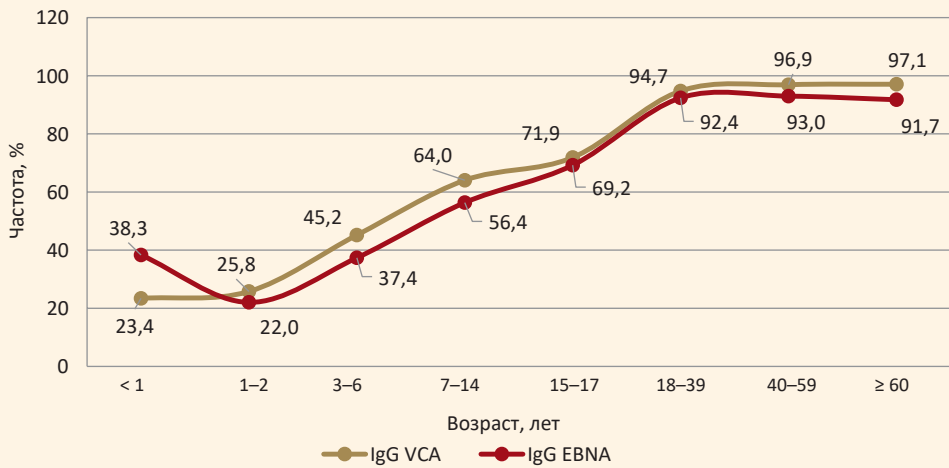


Рис. 7.15. Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA в 2010–2022 гг. в зависимости от возраста обследованных лиц.

водились. Во втором случае достоверное снижение превалентности IgG EBNA может быть обусловлено особенностями функционирования иммунной системы в пожилом возрасте. Интенсивный рост частоты выявления IgG EBNA, так же как и IgG VCA, имел место в возрастных группах 3–6, 7–14 и 18–39 лет (относительный прирост составил 70,0, 50,8 и 33,5% соответственно). Максимальная частота выявления IgG EBNA регистрировалась среди лиц 40–59 лет.

Сопоставление показателя выявляемости в группе исследования и в группе условно здоровых индивидуумов показало наличие у последних более высокой серопревалентности как по IgG VCA, так и IgG EBNA в возрастных группах 18–39 лет (99,4 и 96,5% соответственно) и 60 лет и старше (100 и 97,4%), $p < 0,05$.

Анализ многолетней динамики превалентности IgG VCA в разных возрастных группах лиц без признаков инфекционных заболеваний, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования в 2010–2022 гг., выявил наличие сильной значимой прямой корреляционной связи между выявляемостью маркера среди детей до 1 года и 1–2 лет ($r_s = 0,9$; $r_s > T_{кр}$). Такое сходство может быть обусловлено сопоставимой частотой инфицирования ВЭБ неорганизованных детей младшего возраста в домашних очагах. Отсутствие сильных значимых корреляционных связей между многолетней динамикой частоты выявляемости в других возрастных группах (табл. 7.13), вероятно, является следствием разной частоты вовлечения в эпидемический процесс неиммунных к ВЭБ индивидуумов и развития реактивации ВЭБ-инфекции.

Анализ многолетней динамики превалентности IgG EBNA в 2010–2022 гг. в разрезе возрастных групп показал наличие сильной значимой прямой корреляционной связи по выявляемости маркера между группами детей 3–6 и 7–14 лет — $r_s = 0,8$; $r_s > T_{кр}$ (табл. 7.14).

Динамика частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA у мужчин и женщин характеризовалась синхронным изменением. Коэффициент ранговой корреляции составил 0,7 и 0,8 соответственно. В обоих случаях связь сильная прямая значимая.

Таблица 7.13. Корреляционная связь (r_s) между динамикой частоты выявления IgG VCA (%) в 2010–2022 гг. в разных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования

Возраст	1–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15–17 лет	18–39 лет	40–59 лет	60 лет и старше
До 1 года	0,9*	0,4	0,3	0,6	–0,4	0,6	0,2
1–2 года	–	0,4	0,2	0,6	–0,4	0,6	0,02
3–6 лет	–	–	0,5	0,6	–0,4	0,03	0,1
7–14 лет	–	–	–	0,4	–0,2	–0,1	0,6
15–17 лет	–	–	–	–	–0,3	0,1	0,1
18–39 лет	–	–	–	–	–	–0,03	0,4
40–59 лет	–	–	–	–	–	–	0,1

Примечание. *Связь значимая: $r_s > T_{кр}$.

Таблица 7.14. Корреляционная связь (r_s) между динамикой частоты выявления IgG EBNA (%) в 2010–2022 гг. в разных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования

Возраст	1–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15–17 лет	18–39 лет	40–59 лет	60 лет и старше
До 1 года	0,3	0,1	0,3	0,3	0,6	0,6	0,2
1–2 года	–	–0,1	–0,2	–0,1	0,2	0,2	0,2
3–6 лет	–	–	0,8*	0,2	0,1	–0,1	–0,4
7–14 лет	–	–	–	0,1	0,2	0,2	0,1
15–17 лет	–	–	–	–	0,4	0,3	0,02
18–39 лет	–	–	–	–	–	0,3	0,1
40–59 лет	–	–	–	–	–	–	0,6

Примечание. *Связь значимая: $r_s > T_{кр}$.

Обращает на себя внимание достоверное ($p < 0,05$) преобладание частоты выявления как IgG VCA, так и IgG EBNA у лиц женского пола на протяжении всего периода исследования, что может быть обусловлено наличием у них большего числа реактивации ВЭБ-инфекции, связанного с периодическими гормональными изменениями.

Частота выявления как IgG VCA, так и IgG EBNA у лиц женского пола была достоверно выше, чем у мужского, в возрастных группах 7–14, 15–17 и 18–39 лет ($p < 0,05$), **рис. 7.16**. Это подтверждает высказанное выше предположение о влиянии периодических гормональных изменений на частоту развития реактивации ВЭБ-инфекции и, соответственно, поддержание концентрации IgG VCA и IgG EBNA на детектируемом уровне у женщин.

Таким образом, в ходе проведенного анализа впервые была установлена превалентность маркеров ВЭБ-инфекции среди условно здоровых индивидуумов и лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования, что позволило установить среди совокупного



Рис. 7.16. Частота выявления IgG VCA (а) и IgG EBNA (б) у мужчин и женщин в 2010–2022 гг. в зависимости от возраста, %.

взрослого населения Москвы границы выявляемости IgG VCA (95,5–99,2%) и IgG EBNA (92,5–95,3%). Достоверное ($p < 0,05$) превышение частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA среди условно здоровых лиц свидетельствует в первую очередь о наличии у них более высокого уровня гуморальной защиты.

Достоверное ($p < 0,05$) снижение превалентности IgG EBNA и роста IgG VCA среди детей 1–2 лет по сравнению с детьми до 1 года может быть обусловлено наличием в крови новорождённых детей материнских IgG EBNA, концентрация которых постепенно снижается. При этом можно предположить, что IgG VCA в меньшей степени проникают через плацентарный барьер или поступают в грудное молоко, что объясняет отсутствие снижения частоты выявления этого

маркера у детей 1–2 лет. Уменьшение частоты выявления IgG EBNA у взрослых 60 лет и старше, вероятно, связано с падением концентрации антител к нуклеарному антигену ниже идентифицируемого уровня ввиду длительного отсутствия реактивации ВЭБ-инфекции либо особенностей функционирования иммунной системы лиц старшего возраста.

Преобладание частоты обнаружения IgG VCA и IgG EBNA у женщин над таковым у мужчин ($p < 0,05$) в группе индивидуумов без признаков острого инфекционного заболевания может быть обусловлено большей частотой реактивации ВЭБ-инфекции у первых в период полового созревания и половой зрелости в связи с наличием периодических гормональных изменений. Отсутствие подобных различий у условно здоровых лиц, вероятнее всего, сопряжено с анализом меньшей выборки и требует изучения в рамках отдельного исследования.

Помимо различий в превалентности маркеров ВЭБ-инфекции среди разных групп населения Москвы были установлены особенности их многолетней и внутригодовой динамики. Изменения по годам частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA у лиц без признаков острого инфекционного заболевания носили синхронный характер ($r_s = 0,7$) и имели тенденцию к росту с 2010 по 2020 г. и снижению в 2021–2022 гг. Во внутригодовой динамике частоты обнаружения IgG VCA и IgG EBNA в данной группе индивидуумов выявлено снижение выявляемости обоих маркеров в холодный период года, которое соответствовало росту заболеваемости ИМ. Описанные особенности определяют неравномерность эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, которая, с позиции теории саморегуляции паразитарных систем В.Д. Белякова, обусловлена фазовой самоперестройкой популяций возбудителя и хозяина и регулирующей ролью природных и социальных условий, включая проводимые в период пандемии COVID-19 противоэпидемические мероприятия.

Корреляционный анализ многолетней динамики частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA в разных возрастных группах позволил установить, что контингенты со сходной социальной активностью вовлекаются в эпидемический процесс ВЭБ-инфекции в одинаковые периоды. Сильные прямые корреляционные связи были установлены между детьми до 1 года и 1–2 лет (IgG VCA), а также 3–6 и 7–14 лет (IgG EBNA), что указывает на их тесное взаимодействие в домашних очагах и организованных детских коллективах.

Также было установлено достоверное преобладание частоты обнаружения IgG VCA над IgG EBNA ($p < 0,05$) как в группе лиц без признаков острого инфекционного заболевания, так и в группе условно здоровых индивидуумов. Такие различия сопряжены с особенностями выработки антител к различным белкам ВЭБ в периоды первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции. Более высокая частота выявления IgG VCA позволяет использовать этот маркер присутствия ВЭБ для оценки превалентности.

7.3. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Рост заболеваемости ИМ в России, высокая распространённость ВЭБ среди населения, наличие большого удельного веса потенциальных источников инфек-

ции среди детей и взрослых, наряду с отсутствием действенной системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией формирует предпосылки для заноса возбудителя в медицинские организации.

Действующими в России нормативными правовыми актами и методическими документами обследование на маркеры присутствия ВЭБ с целью выявления первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди пациентов и медицинского персонала не предусмотрено. В связи с этим на настоящий момент не установлено, какие отделения медицинских организаций преимущественно вовлекаются в эпидемический процесс ВЭБ-инфекции, с какой частотой среди пациентов и персонала выявляются потенциальные источники инфекции.

Для оценки частоты выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции были обследованы 472 пациента разных медицинских организаций Москвы в возрасте 18 лет и старше. По профилю отделения больные распределились следующим образом: 84 человека — из неврологических отделений, 103 — из кардиологических, 93 — из оториноларингологических, 97 — из дерматовенерологических, 95 — из инфекционных отделений для лечения пациентов с COVID-19 [6–10].

Пациенты кардиологических стационаров страдали нарушениями ритма сердца, подтверждёнными результатами электрокардиографии и суточного мониторингирования.

Воспалительные процессы ЛОР-органов, согласно данным клинических исследований, являются одним из ведущих проявлений первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции, поэтому были отобраны пациенты отделений оториноларингологии с острым тонзиллофарингитом ($n = 93$).

Согласно МКБ-10, класс болезней нервной системы (G00–G99) включает воспалительные, дегенеративные, демиелинизирующие заболевания, невропатии и параличи. Одновременно в неврологической практике особое внимание уделяется цереброваскулярной патологии, относящейся к болезням системы кровообращения (I00–I99) и вносящей весомый вклад в инвалидизацию и летальные исходы. В качестве возможных причин развития указанных выше состояний рассматриваются инфекционные агенты, в том числе вирусы герпеса. Это определило отбор пациентов неврологических отделений, которые были представлены больными, находящимися на стационарном лечении по поводу дорсопатий ($n = 42$) и цереброваскулярной болезни ($n = 42$).

Пациенты дерматовенерологических отделений получали терапию по поводу обострения хронической патологии кожи и подкожной клетчатки. Из 97 человек, включённых в исследование, 44 имели атопический дерматит и 53 — псориаз. Согласно данным современной научной литературы, указанные выше патологии носят системный иммуноопосредованный характер, обусловленный инфекционными агентами, длительно персистирующим в организме человека. Развитие системных поражений с вовлечением кожных покровов и подкожной клетчатки при инфекциях, вызванных герпесвирусами, в том числе ВЭБ, послужило основанием для включения пациентов дерматовенерологических отделений в настоящее исследование. Необходимо отметить, что ни у одного из пациентов с атопическим дерматитом и псориазом на момент обследования не было выявлено маркеров сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С.

Пациенты с COVID-19 были обследованы в период с марта по май 2020 г., когда все они подлежали стационарному лечению. На момент забора крови у пациентов наборы реагентов для выявления специфических антител к вирусу SARS-CoV-2 разработаны не были, в связи с этим этиологическая расшифровка основного заболевания осуществлялась посредством исследования мазков из носоглотки на наличие генетического материала коронавируса, при выявлении которого диагноз в соответствии с кодом U07.1 по МКБ-10 звучал как «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)». Кроме того, клиническими рекомендациями было предусмотрено установление диагноза COVID-19 без лабораторного подтверждения (U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус не идентифицирован)). Исходя из этого и с учётом тяжести течения болезни изначально 95 человек, находившихся на лечении в стационаре, были разделены на 3 группы:

- 1-я — 30 человек с лёгкой формой болезни (острый назофарингит), у которых в мазке из носоглотки обнаружена РНК SARS-CoV-2;
- 2-я — 29 больных со среднетяжёлым течением (интерстициальная пневмония без дыхательной недостаточности) на фоне детекции нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2;
- 3-я — 36 пациентов со среднетяжёлым течением (интерстициальная пневмония без дыхательной недостаточности) с отрицательными результатами определения генетического материала вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки.

После регистрации отечественных наборов реагентов ретроспективно сыворотки крови были исследованы на наличие IgG к SARS-CoV-2, при этом указанные антитела обнаружены у всех 95 обследованных индивидуумов, что в отсутствие специфической профилактики указывает на перенесённую инфекцию COVID-19.

Исследование сывороток крови на наличие антител к основным белкам ВЭБ — иммуноглобулинов класса М к капсидному антигену (IgM VCA) и иммуноглобулинов класса G к раннему, капсидному и нуклеарному антигенам (IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA) проводилось методом ИФА с использованием зарегистрированных на территории России наборов реагентов, подробно описанных в главе 2. Сочетание маркеров, обнаруженных у одного индивидуума, составляло его серологический профиль.

Анализ всех возможных вариантов сочетания IgM VCA, IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA обнаружил наличие 16 серологических профилей (табл. 7.15). Особое эпидемиологическое значение имеют профили № 5–16 с положительным результатом исследования на наличие IgM VCA и/или IgG EA, которые являются маркерами первичного инфицирования или реактивации ВЭБ-инфекции.

У 472 обследованных пациентов установлено наличие 5 из 16 возможных серологических профилей. При этом наиболее часто встречающимся оказался профиль IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA– (табл. 7.16).

В целом частота выявления IgM VCA в группе пациентов медицинских организаций составила 19,7%, IgG EA — 32,2%, что достоверно выше по сравнению с условно здоровыми индивидуумами и лицами без признаков острого инфекционного заболевания ($p < 0,05$).

Таблица 7.15. Возможные варианты сочетания маркеров инфицирования ВЭБ и их эпидемиологическая характеристика

Серологический профиль					Эпидемиологическая характеристика
№	IgG EBNA	IgG VCA	IgG EA	IgM VCA	
1	–	–	–	–	Не инфицированные ВЭБ лица, в эпидемическом процессе являются представителями восприимчивого контингента
2	–	+	–	–	Лица, ранее перенесшие первичную ВЭБ-инфекцию. Не представляют эпидемиологической опасности для окружающих. Являются восприимчивыми к повторному заражению другим геновариантом вируса
3	+	+	–	–	
4	+	–	–	–	
5	–	–	–	+	Лица с маркерами первичного инфицирования или реактивации ВЭБ-инфекции. Являются потенциальными источниками инфекции и при наличии у них в слюне, крови и других биологических жидкостях и экскретах ДНК ВЭБ представляют эпидемиологическую опасность для окружающих
6	–	–	+	+	
7	–	+	+	+	
8	+	+	+	+	
9	–	–	+	–	
10	–	+	+	–	
11	+	+	+	–	
12	+	–	+	–	
13	+	–	–	+	
14	+	+	–	+	
15	–	+	–	+	
16	+	–	+	+	

Таблица 7.16. Частота выявления пациентов с разными серологическими профилями

Серологический профиль	Пациентов с данным серологическим профилем		
	абс.	%	95% ДИ
IgG VCA+/IgG EBNA–/IgM VCA–/IgG EA–	20	4,2	2,4–6,1
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA–	255	54,0	49,5–58,5
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA–	41	8,7	6,1–11,2
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA+	101	21,4	17,7–25,1
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA+	55	11,7	8,8–14,5
Итого	472	100	–

Выявление у 100% обследованных пациентов IgG VCA указывает на предшествующее инфицирование ВЭБ. У преобладающего большинства из них (96,8%) также были обнаружены IgG EBNA. Отсутствие в сыворотке крови последних всегда сопровождалось наличием IgG VCA, при этом результаты исследования на выявление IgM VCA и/или IgG EA были отрицательными (серологический профиль IgG VCA+/IgG EBNA–/IgM VCA–/IgG EA–). Такое со-

четание маркеров может указывать как на недавно перенесённую первичную ВЭБ-инфекцию, так и на снижение концентрации IgG EBNA до уровня, не определяемого используемыми наборами реагентов, в период латентного течения инфекционного процесса. Во всех случаях положительных результатов исследования на IgM VCA и/или IgG EA у таких пациентов одновременно обнаруживались IgG VCA и IgG EBNA (серологические профили IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA–, или IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA+, или IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA+), что может свидетельствовать о реактивации ВЭБ-инфекции.

Для уточнения стадии ВЭБ-инфекции у пациентов дополнительно была проведена оценка avidности IgG VCA (табл. 7.17).

Индекс avidности определяет прочность связи между специфическим иммуноглобулином и капсидным антигеном ВЭБ и выражается в процентах. При значении менее 60% IgG VCA расцениваются как низкоавидные, что свидетельствует о недавнем инфицировании. Высокоавидным считается IgG VCA с индексом 70% и более, что характерно для реактивации или латентной формы ВЭБ-инфекции. Индекс avidности 61–69% является пограничным и, как правило, говорит о переходе первичной инфекции в хроническую.

Анализ представленных в табл. 7.17 данных показал, что у преобладающего большинства обследованных пациентов индекс avidности находился в диапазоне

Таблица 7.17. Результаты исследования avidности IgG VCA у пациентов с разным серологическим профилем

Серологический профиль	Всего пациентов		Из них с avidностью IgG VCA		
			< 59% (низкая)	60–69%	> 70% (высокая)
IgG VCA+/IgG EBNA–/IgM VCA–/IgG EA–	абс.	20	1	1	18
	%	100	5,0	5,0	90,0
	95% ДИ	–	0–14,6	0–14,6	76,9–103,1
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA–	абс.	255	15	17	223
	%	100	5,9	6,7	87,4
	95% ДИ	–	3,0–8,8	3,6–9,7	83,0–91,8
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA–	абс.	41	4	2	35
	%	100	9,8	4,9	85,3
	95% ДИ	–	0,7–18,8	0–11,5	74,4–96,2
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA+	абс.	101	4	7	90
	%	100	4,0	6,9	89,1
	95% ДИ	–	0,2–7,8	2,0–11,9	83,0–95,2
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA+	абс.	55	5	5	45
	%	100	9,1	9,1	81,8
	95% ДИ	–	1,5–16,7	1,5–16,7	71,6–92,0
Итого	абс.	472	29	32	411
	%	100	6,1	6,8	87,1
	95% ДИ	–	4,0–8,3	4,5–9,0	84,0–90,1

70–87,1%. Число индивидуумов с низкоавидными IgG VCA (6,1%) достоверно не отличалось от числа пациентов с пограничным результатом — 6,8% ($p > 0,05$).

Использование индекса авидности IgG VCA позволило решить следующие задачи:

- выявить индивидуумов с недавно перенесённой первичной ВЭБ-инфекцией из числа имеющих серологический профиль IgG VCA+/IgG EBNA–/IgM VCA–/IgG EA лиц: у 1 пациента неврологического отделения индекс авидности составил 53%, ещё у одного из кардиологического отделения — 61%;
- установить возможность снижения с течением времени концентрации IgG EBNA до неидентифицируемого используемыми наборами реагентов уровня, что объясняется наличием высокоавидных IgG VCA у 18 индивидуумов с серологическим профилем IgG VCA+/IgG EBNA–/IgM VCA–/IgG EA–.

Таким образом, у обследованных пациентов общая частота выявления маркеров первичной ВЭБ-инфекции с учётом данных всех исследований составила 0,4%. Достоверно чаще выявлялись пациенты с маркерами реактивации ВЭБ-инфекции — 29,2%. Суммарная частота обнаружения маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди пациентов составила 42,1%, что достоверно выше, чем среди условно здоровых индивидуумов (7,9%); $p < 0,05$. Полученные различия указывают на существенно большую интенсивность эпидемического процесса ВЭБ-инфекции среди пациентов медицинских организаций.

При сопоставимой превалентности IgG VCA и IgG EBNA во всех медицинских организациях ($p > 0,05$) частота выявления индивидуумов с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции была самой низкой среди пациентов кардиологических отделений — 13,6% (табл. 7.18). У пациентов отделений оториноларингологии, неврологии и дерматовенерологии частота выявления маркеров достоверно не различалась ($p > 0,05$) и была значимо выше, чем у пациентов кардиологического отделения ($p < 0,05$). Наиболее высокая частота обнаружения маркеров ВЭБ-инфекции отмечена в инфекционных отделениях стационаров для лечения больных COVID-19 — 80,0%, что значимо выше, чем в других отделениях медицинских организаций ($p < 0,05$).

Более детальный анализ позволил установить, при какой патологии пациента наиболее часто обнаруживались маркеры первичного инфицирования ВЭБ и реактивации ВЭБ-инфекции.

Показатель частоты обнаружения маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции в зависимости от патологии был представлен в порядке его возрастания. Полученный вариационный ряд был разбит на квартили ($Q = (N + 1) \times n/4$, где N — число вариантов в ряду, n — порядковый номер квартиля). Средние значения, доля которых составляет 50%, расположены между $Q_1 = 18,8$ и $Q_3 = 65,2$ (рис. 7.17).

Показатель ниже значения Q_1 (25% от всех вариантов) был присущ без достоверных различий как условно здоровым индивидуумам, так и пациентам с нарушениями ритма сердца ($p > 0,05$).

В интервал значений Q_1 – Q_3 вошли показатели частоты выявления маркеров

Таблица 7.18. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у пациентов в зависимости от профиля отделения и характера патологии

Профиль отделения	Патология	Показатель	Выявлено					
			IgG VCA		IgG EBNA	IgM VCA	IgG EA	лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции
			всего	в том числе с авидностью < 69%				
Кардиологические отделения	Нарушения ритма сердца (n = 103)	абс.	103	18	99	5	8	14
		%	100	17,5	96,1	4,9	7,8	13,6
		95% ДИ	100–100	10,1–24,9	92,3–99,9	0,6–9,1	2,5–13,1	6,9–20,3
Оториноларингологические отделения	Острый тонзиллофарингит (n = 93)	абс.	93	2	92	4	25	29
		%	100	2,2	98,9	4,3	26,9	31,2
		95% ДИ	100–100	0–5,2	96,8–101,0	0,2–8,4	17,8–36,0	21,7–40,7
Неврологические отделения	Дорсопатия (n = 42)	абс.	42	2	41	1	7	8
		%	100	4,8	97,6	2,4	16,7	24,2
		95% ДИ	100–100	0–11,3	92,9–102,3	0–7,1	5,3–28,1	9,4–39,0
	Цереброваскулярная болезнь (n = 42)	абс.	42	6	41	2	25	27
		%	100	14,3	97,6	4,8	59,5	64,3
		95% ДИ	100–100	3,6–25,0	92,9–102,3	0–11,3	44,4–74,6	49,6–79,0
	Всего (n = 84)	абс.	84	8	82	3	32	35
		%	100	9,5	97,6	3,6	38,1	41,7
		95% ДИ	100–100	3,2–15,8	94,3–100,9	0–7,6	27,7–48,5	31,1–52,3

Продолжение табл. 7.18 см. на стр. 169

Профиль отделения	Патология	Показатель	Выявлено					
			IgG VCA		IgG EBNA	IgM VCA	IgG EA	лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции
			всего	в том числе с авидностью < 69%				
Дермато-венерологические отделения	Атопический дерматит (n = 44)	абс.	44	2	41	4	8	9
		%	100	4,5	93,2	9,1	18,2	20,5
		95% ДИ	100–100	0–10,7	85,7–100,7	0,5–17,7	6,7–29,7	8,5–32,5
	Псориаз (n = 53)	абс.	53	17	48	10	26	36
		%	100	32,1	90,6	18,9	49,1	67,9
		95% ДИ	100–100	19,4–44,8	82,7–98,5	8,2–29,5	35,5–62,6	55,2–80,6
	Всего (n = 97)	абс.	97	19	89	14	34	45
		%	100	19,6	91,8	14,4	35,1	46,4
		95% ДИ	100–100	11,7–27,5	86,3–97,3	7,4–21,4	25,6–44,6	36,4–56,4
Инфекционные отделения стационаров для лечения больных COVID-19	COVID-19 (лёгкое течение) (n = 30)	абс.	30	0	30	11	6	13
		%	100	0	100	36,7	20,0	43,3
		95% ДИ	100–100	–	100–100	19,2–54,2	5,4–34,6	25,3–61,3
	COVID-19 (средне-тяжёлое течение) (n = 65)	абс.	65	14	65	56	48	63
		%	100	21,5	100	86,1	73,8	96,9
		95% ДИ	100–100	11,4–31,6	100–100	77,6–94,6	63,0–84,6	92,7–101,1
	Всего (n = 95)	абс.	95	14	95	67	54	76
		%	100	14,7	100	70,5	56,8	80,0
		95% ДИ	100–100	7,6–21,8	100–100	61,3–79,7	46,8–66,8	71,9–88,1

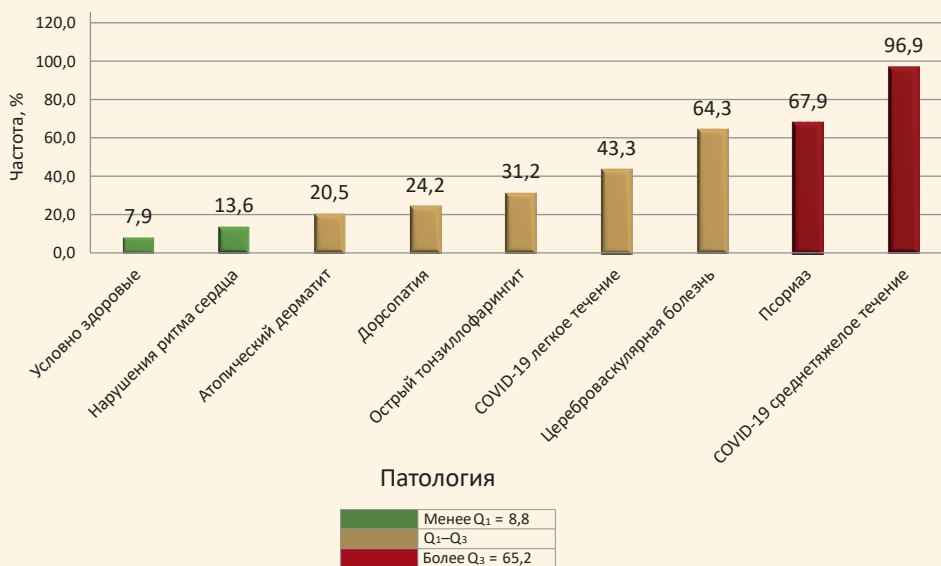


Рис. 7.17. Частота выявления лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции в зависимости от наличия или отсутствия патологии.

у пациентов с атопическим дерматитом, дорсопатиями, острым тонзиллофарингитом, лёгким течением COVID-19 и цереброваскулярной болезнью. При каждой из перечисленных патологий, за исключением дорсопатий и атопического дерматита, показатель значимо превышал аналогичный среди условно здоровых индивидуумов ($p < 0,05$).

В перечень патологий, при которых имело место превышение значения Q_3 (оставшиеся 25% всех вариантов), вошли псориаз и среднетяжёлое течение COVID-19 (интерстициальная пневмония без дыхательной недостаточности). Частота выявления маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди лиц с псориазом составила 67,9%, что значимо выше, чем у условно здоровых индивидуумов, пациентов с нарушениями ритма сердца, атопическим дерматитом, дорсопатиями, острым тонзиллофарингитом ($p < 0,05$).

Среди пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 частота обнаружения маркеров (96,9%) была достоверно выше, чем при всех рассмотренных патологиях ($p < 0,05$).

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить тотальную (100%) превалентность маркеров ВЭБ-инфекции среди обследованных пациентов и наличие среди них лиц с серологическими профилями, указывающими на первичное инфицирование и реактивацию ВЭБ-инфекции, частота выявления которых достоверно выше по сравнению с условно здоровыми индивидуумами ($p < 0,05$).

Интенсивность эпидемического процесса ВЭБ-инфекции определялась профилем медицинской организации и являлась наиболее высокой в инфекционных отделениях для лечения больных COVID-19 и низкой — в кардиологических

стационарах. Наиболее часто серологические маркеры первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции выявлялись среди пациентов с atopическим дерматитом, дорсопатиями, острым тонзиллофарингитом, цереброваскулярной болезнью, псориазом и COVID-19.

7.4. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ У СОТРУДНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Персонал медицинских организаций может вовлекаться в эпидемический процесс ВЭБ-инфекции в результате осуществления своей профессиональной деятельности в качестве как источников инфекции, так и восприимчивого контингента. Для оценки роли медицинского персонала в эпидемическом процессе на серологические маркеры ВЭБ-инфекции обследовано 375 человек в возрасте 18 лет и старше, работающих в отделениях следующего профиля: 87 сотрудников неврологических отделений, 92 — кардиологических, 91 — оториноларингологических, 105 специалистов стоматологических клиник [11].

Анализ частоты выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции среди сотрудников медицинских организаций обнаружил наличие 6 из 16 возможных серологических профилей, 5 из которых также были идентифицированы у пациентов (табл. 7.19).

Среди персонала медицинских организаций показатель частоты выявления IgM VCA составил 2,4%, IgG EA — 9,3%, что сопоставимо с аналогичными показателями у условно здоровых индивидуумов и достоверно ниже, чем среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в КДЛ для амбулаторного обследования, и пациентов медицинских организаций ($p < 0,05$).

В отличие от пациентов, среди персонала были выявлены 0,8% не инфицированных ВЭБ лиц. В их число вошли по 1 сотруднику неврологических и оториноларингологических отделений, а также стоматологических клиник в возрасте 35, 29 и 47 лет соответственно. Остальные 99,2% медицинских работников были ранее инфицированы ВЭБ, о чём свидетельствует наличие у них IgG VCA, что сопоставимо при сравнении с условно здоровыми лицами и пациентами медицинских организаций ($p > 0,05$), но достоверно выше, чем у лиц без признаков острого инфекционного заболевания ($p < 0,05$).

У преобладающего большинства сотрудников медицинских организаций также были обнаружены IgG EBNA (89,1%), частота выявления которых была достоверно ниже таковой среди условно здоровых лиц и пациентов медицинских организаций ($p < 0,05$), и сопоставима с выявляемостью этого маркера у лиц без признаков острого инфекционного заболевания ($p > 0,05$).

Серологический профиль IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA– был самым распространённым среди как медицинских работников, так и пациентов.

По аналогии с пациентами для выявления у медицинского персонала потенциальных источников инфекции и дифференцировки первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции проведена оценка частоты выявления серологических профилей с положительным результатом исследования на наличие

Таблица 7.19. Частота выявления медицинского персонала с разными серологическими профилями

Серологический профиль	Медицинский персонал с данным серологическим профилем		
	абс.	%	95% ДИ
IgG VCA–/IgG EBNA–/IgM VCA–/IgG EA–	3	0,8	0–1,7
IgG VCA+/IgG EBNA–/IgM VCA–/IgG EA–	38	10,1	7,1–13,2
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA–	291	77,6	73,4–81,8
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA–	8	2,1	0,7–3,1
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA+	34	9,1	6,2–12,0
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA+	1	0,3	0–0,8
Итого	375	100	–

Таблица 7.20. Оценка авидности IgG VCA у медицинского персонала с разными серологическими профилями

Серологический профиль	Всего пациентов		Из них с индексом авидности IgG VCA		
			< 59% (низкая)	60–69%	> 70% (высокая)
IgG VCA–/IgG EBNA–/IgM VCA–/IgG EA–	абс.	3	–	–	–
	%	100	–	–	–
	95% ДИ	–	–	–	–
IgG VCA+/IgG EBNA–/IgM VCA–/IgG EA–	абс.	38	0	1	37
	%	100	–	2,6	97,4
	95% ДИ	–	–	0–7,7	92,3–102,5
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA–	абс.	291	19	15	257
	%	100	6,5	5,2	88,3
	95% ДИ	–	3,7–9,4	2,6–7,7	84,6–92,0
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA–	абс.	8	0	0	8
	%	100	–	–	100
	95% ДИ	–	–	–	–
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA+	абс.	34	2	3	29
	%	100	5,9	8,8	85,3
	95% ДИ	–	0–13,8	0–18,4	73,4–97,2
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA+	абс.	1	0	0	1
	%	100	–	–	100
	95% ДИ	–	–	–	–
Итого: 375, из них 372 с IgG VCA	абс.	372	21	19	332
	%	100	5,6	5,1	89,2
	95% ДИ	–	3,3–8,0	2,9–7,3	86,1–92,4

IgM VCA и/или IgG EA (11,5% и индекса авидности IgG VCA) (табл. 7.20).

Индекс авидности более 70% имели 89,2% медицинских работников, ниже 59% — 5,6%, что сопоставимо с аналогичными данными у условно здоровых

лиц и пациентов медицинских организаций ($p > 0,05$).

По общей выявляемости IgM VCA, IgG EA и avidности IgG VCA лица с серологическими маркерами первичного инфицирования ВЭБ и реактивации ВЭБ-инфекции среди персонала медицинских организаций (15,7%) встречались достоверно чаще по сравнению с условно здоровыми индивидуумами (7,9%) и достоверно реже, чем среди пациентов медицинских организаций (42,1%), $p < 0,05$ (рис. 7.18).

Очевидно, что персонал ввиду профессиональной деятельности в медицинских организациях принимает активное участие в эпидемическом процессе ВЭБ-инфекции.

По аналогии с пациентами были проанализированы особенности частоты выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции среди медицинского персонала в зависимости от профиля отделений (табл. 7.21). Установлено, что превалентность IgG VCA, как и IgG EBNA, была сопоставима во всех во всех отделениях ($p > 0,05$). Реже всего маркеры первичного инфицирования ВЭБ и реактивации ВЭБ-инфекции выявлялись у медицинского персонала кардиологических отделений (5,5%), аналогичная ситуация была в оториноларингологических отделениях ($p > 0,05$), но достоверно отличалась в неврологических отделениях (19,5%) и стоматологических клиниках (20,0%); $p < 0,05$.

Полученные данные могут свидетельствовать о разной интенсивности течения эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в зависимости от профиля медицинской деятельности. Для всесторонней оценки эпидпроцесса было проведено сопоставление между персоналом и пациентами отделений кардиологии, оториноларингологии и неврологии частоты выявления серологических маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции (рис. 7.19). Отсутствие данных обследования пациентов стоматологических клиник не по-

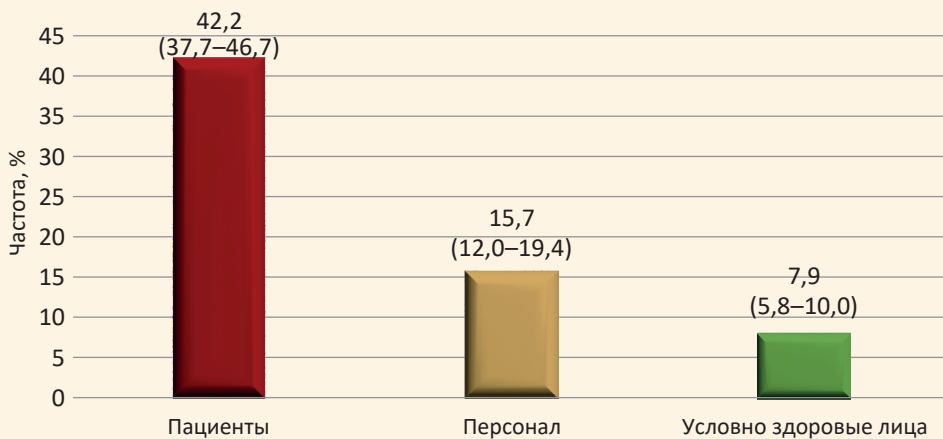


Рис. 7.18. Частота выявления лиц с серологическими маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди условно здоровых лиц, персонала и пациентов медицинских организаций, % (95% ДИ).

Таблица 7.21. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у персонала медицинских организаций в зависимости от профиля отделений

Профиль отделения	Показатель	Выявлено					
		IgG VCA		IgG EBNA	IgM VCA	IgG EA	лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции
		всего	в том числе с авидностью < 69%				
Кардиология (n = 91)	абс.	91	5	84	0	1	5
	%	100	5,5	92,3	0	1,1	5,5
	95% ДИ	–	0,8–10,2	86,8–97,8	–	0–3,2	0,8–10,2
Оториноларингология (n = 92)	абс.	91	7	73	1	14	16
	%	98,9	7,6	79,3	1,1	15,2	17,4
	95% ДИ	96,8–101,0	2,2–13,0	71,1–87,6	0–3,2	7,8–22,6	9,6–25,1
Неврология (n = 87)	абс.	86	11	80	8	8	17
	%	98,9	12,6	92,0	9,2	9,2	19,5
	95% ДИ	96,6–101,1	5,7–19,6	86,2–97,7	3,1–15,3	3,1–15,3	11,2–27,9
Стоматология (n = 105)	абс.	103	17	97	0	12	21
	%	98,1	16,2	92,4	0	11,4	20,0
	95% ДИ	95,5–100,7	9,1–23,2	87,3–97,5	–	5,3–17,5	12,3–27,7
Итого (n = 375)	абс.	371	40	334	9	35	59
	%	98,9	10,7	89,1	2,4	9,3	15,7
	95% ДИ	97,9–100,0	7,5–13,8	85,9–92,2	0,9–3,9	6,4–12,3	12,0–19,4

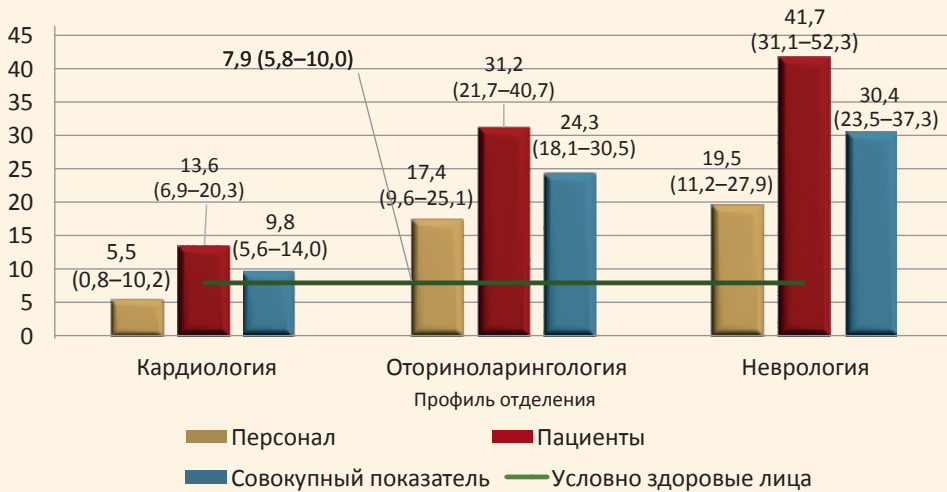


Рис. 7.19. Частота выявления лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди медицинского персонала и пациентов кардиологических, оториноларингологических и неврологических отделений и условно здоровых индивидуумов, % (95% ДИ).

зволило их включить в проведённый анализ.

В отделениях кардиологии частота выявления лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди персонала и пациентов была такой же, как среди условно здоровых лиц ($p > 0,05$). Совокупный показатель, учитывающий частоту выявления маркеров одновременно среди пациентов и персонала в отделениях этого профиля, был самым низким (9,8%) и также сопоставим с таковым среди условно здоровых индивидуумов ($p > 0,05$), что свидетельствует о низкой интенсивности эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в отделениях кардиологии.

В отделениях оториноларингологии лица с серологическими маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди медицинского персонала встречались несколько чаще, чем в кардиологии и среди условно здоровых индивидуумов, однако различия недостоверны ($p > 0,05$). При этом среди пациентов оториноларингологических отделений выявляемость лиц с серологическими маркерами ВЭБ была достоверно выше, чем среди условно здоровых лиц ($p < 0,05$), и значимо не отличается от медицинского персонала этих же отделений ($p > 0,05$). Совокупная частота выявления лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции в оториноларингологических отделениях достоверно выше по сравнению с условно здоровыми лицами и аналогична в кардиологических отделениях ($p < 0,05$), что позволяет отнести оториноларингологические стационары к отделениям высокого эпидемиологического риска по ВЭБ-инфекции.

Наиболее высокая, превышающая у условно здоровых лиц ($p < 0,05$) выявляемость маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции была среди персонала и пациентов неврологических отделений, при этом среди пациентов достоверно чаще по сравнению с медицинским персоналом

($p < 0,05$). Совокупный показатель выявляемости среди пациентов и персонала неврологических отделений был сопоставим с таковым в отделениях оториноларингологии ($p > 0,05$) и достоверно выше, чем в кардиологических отделениях и у условно здоровых лиц ($p < 0,05$).

В целом во всех отделениях выявляемость серологических маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции была выше среди пациентов, что при наличии у них в биологических жидкостях и экскретах самого вируса позволяет рассматривать пациентов в качестве основных источников ВЭБ-инфекции в организациях медицинского профиля. Кроме того, установленная сильная прямая корреляционная связь между частотой выявления лиц с серологическими маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди пациентов и персонала отделений трех профилей ($r_s = 1$; $r_s > T_{кр.}$ — связь сильная прямая значимая) косвенно свидетельствует о реализации внутрибольничной передачи возбудителя. Для подтверждения высказанного предположения необходимо дальнейшее изучение проблемы, включая определение генетического родства ВЭБ у участников эпидемического процесса.

Таким образом, интенсивность эпидемического процесса ВЭБ-инфекции существенно зависит от профиля медицинской организации и является наиболее высокой в отделениях неврологического, оториноларингологического, дерматовенерологического и стоматологического профилей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 7

В настоящей главе на основе сероэпидемиологического анализа впервые установлен вклад разных групп населения в эпидемический процесс ВЭБ-инфекции в Москве и выявлены его основные особенности. Важную роль в эпидемическом процессе ВЭБ-инфекции играют пациенты медицинских организаций (преимущественно больные COVID-19, псориазом, цереброваскулярной болезнью, острым тонзиллофарингитом) в возрасте 18 лет и старше, частота выявления IgM VCA и IgG EA среди которых достоверно выше, чем у других рассмотренных категорий взрослого населения Москвы ($p < 0,05$); **рис. 7.20**.

Дополнительный вклад в эпидемический процесс ВЭБ-инфекции вносят взрослые лица без признаков острого инфекционного заболевания, обратившиеся в КДЛ для амбулаторного обследования, обнаружения IgM VCA и IgG EA среди которых значимо выше, чем среди условно здоровых индивидуумов и персонала медицинских организаций ($p < 0,05$).

Персонал медицинских организаций, как и условно здоровые индивидуумы, участвуют в эпидемическом процессе преимущественно как восприимчивый контингент — составляют группу риска инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции.

О роли социальных контактов в поддержании эпидемического процесса ВЭБ-инфекции свидетельствуют выявленные сильные значимые прямые корреляционные связи между многолетней динамикой изменения частоты обнаружения серологических маркеров ВЭБ-инфекции у лиц без признаков острого инфекционного заболевания: 1) неорганизованные дети до 1 года и 1–2 лет;

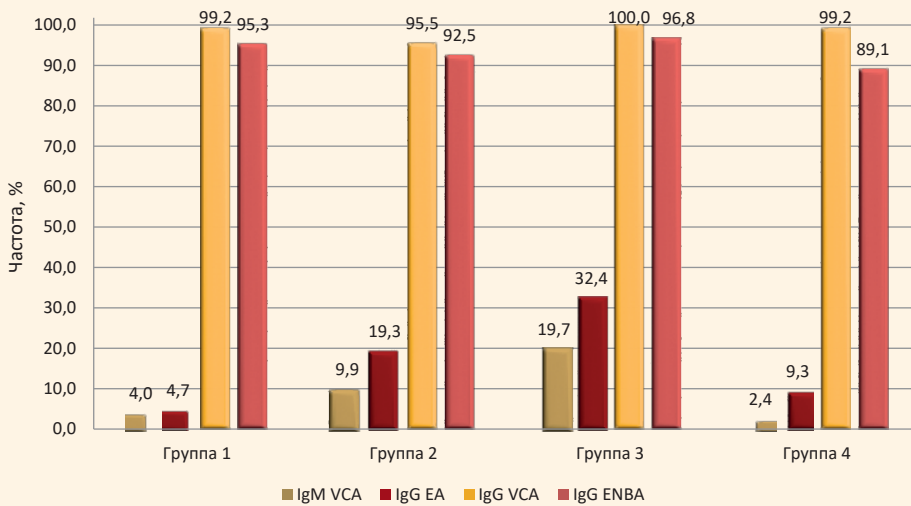


Рис. 7.20. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции в разных группах взрослого населения Москвы в 2010–2022 гг.

Группа 1 — условно здоровые лица; группа 2 — лица без признаков острого инфекционного заболевания, обратившиеся в КДЛ для амбулаторного обследования; группа 3 — пациенты медицинских организаций; группа 4 — персонал медицинских организаций.

2) дети до 1 года и взрослые 18–39 лет; 3) лица дошкольного и школьного возраста; 4) индивидуумы 18–39 и 40–59 лет. В первых двух случаях имеет место тесный внутрисемейный контакт, в третьем на первый план выходит общение в детских организованных коллективах, в четвертом — контакты в транспорте, профессиональных сообществах и других общественных местах.

Кроме того, оценка частоты выявления IgM VCA и IgG EA позволила более детально изучить многолетнюю и внутригодовую динамику эпидемического процесса ВЭБ-инфекции. В частности, были установлены причины изменения заболеваемости ИМ на фоне развития пандемии COVID-19. Так, отсутствие снижения частоты выявления указанных маркеров среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания в 2020 г. свидетельствует в первую очередь о гиподиагностике, а более низкий уровень выявления IgM VCA и IgG EA среди условно здоровых лиц по сравнению с 2019 и 2021–2022 гг. демонстрирует роль изоляционных мероприятий в регуляции интенсивности аэрозольного механизма передачи ВЭБ.

Сезонное снижение частоты обнаружения IgG VCA и IgG EBNA в месяцы роста заболеваемости ИМ свидетельствует о накоплении в популяции в указанный период года лиц, восприимчивых к ВЭБ. Причины периодических изменений могут быть объяснены с позиции теории саморегуляции паразитарных систем В.Д. Белякова, согласно которой неравномерность эпидемического процесса обусловлена фазовой самоперестройкой популяций возбудителя и хозяина и регулирующей ролью природных и социальных условий.

В монографии впервые обобщены и представлены данные об истинной пре-

валентности серологических маркеров ВЭБ-инфекции в популяции. Так, частота выявления IgG VCA среди взрослого населения Москвы находится в интервале 95,5–100%, а IgG EBNA — 89,1–96,8%. При этом показатель обнаружения IgG VCA достоверно выше, чем IgG EBNA ($p < 0,05$), у всех обследованных лиц в возрасте 18 лет и старше. Это различие сопряжено с особенностями выработки антител к различным белкам ВЭБ при первичном инфицировании и реактивации ВЭБ-инфекции.

Впервые были установлены особенности изменения превалентности ВЭБ-инфекции в зависимости от возраста обследованных лиц. Показано, что 23,4–38,3% детей в возрасте до 1 года имеют IgG VCA и/или IgG EBNA. При этом нарастание частоты выявления IgG VCA к возрасту 1–2 года свидетельствует о высокой вероятности внутриутробного инфицирования, а снижение частоты обнаружения IgG EBNA — о наличии в крови новорождённых материнских антител. Поскольку внутриутробные инфекции являются глобальной медико-социальной проблемой, данные о распространённости ВЭБ у новорождённых требуют пристального внимания со стороны специалистов в области акушерства, гинекологии и перинатологии для организации и проведения мероприятий по снижению рисков заражения ВЭБ во время беременности и в родах.

Постепенный рост превалентности ВЭБ-инфекции по мере увеличения возраста указывает на вовлечённость отдельных возрастных групп в эпидемический процесс. Достоверное снижение выявляемости IgG EBNA среди взрослых 60 лет и старше по сравнению с предыдущей возрастной группой ($p < 0,05$) может быть связано с падением концентрации антител к нуклеарному антигену ниже идентифицируемого уровня ввиду особенностей функционирования иммунной системы лиц старшего возраста.

В монографии также впервые показано, что женщины детородного возраста составляют группу риска по реактивации ВЭБ-инфекции, что подтверждается достоверным преобладанием у них частоты обнаружения IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA по сравнению с мужчинами ($p < 0,05$). Выявленная специфика, вероятно, обусловлена особенностями функционирования репродуктивной системы женщины.

Установленные особенности эпидемического процесса ВЭБ-инфекции необходимо учитывать при разработке и внедрении комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 7

1. Свитич О.А., Зверев В.В., Соломай Т.В. и др. Возможности банка биологических образцов для серологического мониторинга инфекционной заболеваемости. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(11):3693. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3693
2. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В. и др. Оценка риска инфицирования герпес-вирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. *Анализ риска здоровью*. 2020;(2):135–142. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng
3. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Тутельян А.В., Боброва М.В. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2021;98(6):685–696. doi: 10.36233/0372-9311-139

4. Семененко Т.А., Бурцева Е.И., Ноздрачева А.В. и др. Роль возбудителей вирусных инфекций верхних дыхательных путей в формировании эпидемического подъема заболеваемости в сезон 2022–2023 гг. в Москве. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2024;14(2):21–30. doi: 10.18565/epidem.2024.14.2.21-30
5. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др. Роль детей и взрослых как резервуара возбудителей в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей. *Детские инфекции.* 2020;19(3):5–11. doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11
6. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др. Риск развития болезней системы кровообращения на примере нарушений ритма сердца у пациентов с серологическими маркерами Эпштейна–Барр вирусной инфекции. *Анализ риска здоровью.* 2021;(3):150–159. doi: 10.21668/health.risk/2021.3.15
7. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. *Вопросы вирусологии.* 2021;66(2):152–161. doi: 10.36233/0507-4088-40
8. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И. и др. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2021;11(2):55–62. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-62
9. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Ведунова С.Л. и др. Роль активной герпес-вирусной инфекции в формировании атопического дерматита и псориаза. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(3):94–102. doi: 10.18699/SSMJ20220312
10. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н. Роль активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции в развитии цереброваскулярных болезней. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2022;(2):34–41. doi: 10.18565/epidem.2022.12.2.34-41
11. Соломай Т.В. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр: эпидемиология, диагностика, профилактика: дисс. ... д-ра. мед. наук. Москва; 2025. 314 с.

Глава 8

Концепция профилактики ВЭБ-инфекции

К моменту написания монографии в России отсутствовали нормативно-правовые и методические документы, определяющие требования к организации профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении ВЭБ-инфекции.

Общие требования к профилактике инфекционных болезней, описанные в разделе II СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», подразумевают наличие выявления, учёта и регистрации больных лиц, их изоляцию и лечение, проведение дезинфекционных мероприятий, профилактических прививок, гигиенического воспитания и обучения граждан. Однако отсутствие на современном этапе чётко обозначенных алгоритмов этиологической расшифровки ИМ и иной патологии, связанной с ВЭБ, не позволяет обеспечить максимально полное выявление источников ВЭБ-инфекции и, как следствие, их своевременной изоляции из организованных коллективов детей и взрослых. Адекватной оценке эпидемической ситуации препятствует не только недоучёт случаев первичного инфицирования ВЭБ и реактивации ВЭБ-инфекции, но и отсутствие их отдельной регистрации и статистического учёта в форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (Росстат).

Наличие значительного числа лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди всех социальных и возрастных групп населения, неуклонный рост показателей заболеваемости ИМ являются свидетельством эпидемического неблагополучия.

Наличие скрытых источников инфекции и восприимчивого контингента среди пациентов и персонала медицинских организаций требует оценки эффективности рутинных мероприятий, направленных на прерывание механизма передачи инфекции, предусмотренных действующими нормативными документами в отношении других патогенов, применительно к исследуемому вирусу.

Колоссальный ущерб экономике государства, причиняемый болезнями, сопряжёнными с ВЭБ, на фоне отсутствия средств специфической иммунопрофилактики определяет поиск альтернативных путей защиты восприимчивого контингента. Исследования по разработке кандидатных препаратов для вакцинации против ВЭБ-инфекции, проводимые за рубежом, требуют оценки возможности их потенциального применения в Российской Федерации.

Вышеизложенное свидетельствует о чрезвычайной необходимости незамедлительной разработки и внедрения комплекса мероприятий, направленных на снижение бремени ВЭБ-инфекции в нашей стране. При этом эффективное управление эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции возможно при наличии действенных мер, оказывающих комплексное специфическое и неспецифическое влияние на все его звенья.

8.1. ИНФОРМИРОВАННОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПО ВОПРОСАМ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

Неспецифическая профилактика ВЭБ-инфекции складывается из своевременного, полного выявления и изоляции источников инфекции и мероприятий, направленных на прерывание механизмов и путей передачи вируса.

Успех неспецифической профилактики в первую очередь основывается на знании медицинским персоналом основных эпидемиологических особенностей ВЭБ-инфекции. Традиционно, лучше других осведомлены врачи-инфекционисты, что при надлежащем функционировании отделений инфекционного профиля сводит к минимуму возможность заражения ВЭБ пациентов и персонала подразделений. В то же время многообразие клинических проявлений первичной и реактивированной ВЭБ-инфекции, наличие стертых и abortивных форм течения болезни определяют обращаемость заражённых ВЭБ пациентов к специалистам неинфекционного профиля.

Для изучения информированности медицинских работников неинфекционных отделений по вопросам эпидемиологии, клиники, профилактики и диагностики ВЭБ-инфекции была разработана специальная анкета, с использованием которой опрошены 1023 сотрудника разных медицинских организаций Москвы, в том числе 514 терапевтических отделений стационаров, 342 оториноларингологов, 167 стоматологов и ассистентов стоматологов. Возраст опрошенных лиц составил 24 года и старше, лиц от 24 до 40 лет — 334 человека, 41–50 лет — 368, 51 год и старше — 321 человек. Анкетирование не включало анализ и обработку персональных данных, т. е. было анонимным [1].

На первый вопрос об этиологической роли ВЭБ в развитии заболеваний 73,0% опрошенных отметило связь патогена только с ИМ. На то, что помимо ИМ, ВЭБ вызывает развитие лимфомы Беркитта и назофарингеальной карциномы, указали 22,3%. Больше всего правильных ответов дали оториноларингологи (46,8%), существенно меньше терапевты (13,9%) и специалисты стоматологического профиля (11,4%). При этом возраст не оказывал значимого влияния на частоту представления правильного ответа: в группе лиц в возрасте 24–40 лет — 26,3%, 41–50 лет — 22,8%, 51 год и старше — 17,6%.

Правильный ответ на второй вопрос о том, что ВЭБ-инфекция носит хронический характер, знали только 18,1% опрошенных. Как и при ответе на первый вопрос, лучше других были осведомлены оториноларингологи (42,3%), значительно хуже — терапевты (7,5%) и специалисты стоматологического профиля (11,4%). Выявлено незначительное увеличение частоты верных ответов при увеличении возраста респондентов: в возрастной группе 24–40 лет правильно ответили 13,8%, 41–50 лет — 18,8% и 51 год и старше — 20,3%.

В ответе на третий вопрос о группах риска по инфицированию ВЭБ 40,7% респондентов указало, что вирус преимущественно поражает детское население. В то же время вовлечённость в эпидемический процесс как детского, так и взрослого населения отметили 56,1% опрошенных. В большей степени осведомлены по данному вопросу были оториноларингологи (70,3%), неплохо — терапевты (56,7%) и чуть хуже — специалисты стоматологического профиля (46,2%). Частота правильных ответов среди лиц 24–40 лет составила 55,0%, 41–50 лет — 58,4%, 51 год и старше — 56,1%.

Существенное затруднение у респондентов вызвал четвёртый вопрос, посвящённый путям передачи ВЭБ. На наличие одновременно нескольких путей передачи вируса (воздушно-капельный, при переливании донорской крови, трансплантации органов и тканей, проведении медицинских манипуляций) указал всего 15,1% опрошенных. Правильный ответ респонденты дали практически на одном уровне: 14,4% терапевтов, 16,2% оториноларингологов, 15,2% специалистов стоматологического профиля. Частота правильных ответов среди лиц 24–40 лет составила 15,6%, 41–50 лет — 13,9%, 51 год и старше — 15,5%.

Пятый вопрос касался контакта с пациентами с ВЭБ-инфекцией. Из числа опрошенных 45,9% в своей профессиональной деятельности имели контакт с пациентами с первичным инфицированием ВЭБ или реактивацией ВЭБ-инфекции. При этом чаще это были оториноларингологи (88,3%), реже терапевты (40,6%) и специалисты стоматологического профиля (10,5%). По мере увеличения возраста опыт контакта с такими пациентами возрастал и, соответственно, увеличивалось количество правильных ответов: 24–40 лет — 15,0%; 41–50 лет — 54,5%; 51 год и старше — 74,6%.

На шестой вопрос о маркерах ВЭБ-инфекции 96,0% опрошенных ответили, что о наличии первичного инфицирования ВЭБ можно судить исключительно по выявлению IgM VCA. На роль комплекса специфических иммунологических маркеров в диагностике ВЭБ-инфекции указали всего 2,2% лиц, прошедших анкетирование. Правильный ответ дало практически одинаковое число респондентов независимо от врачебной специальности и возраста: 1,1% терапевтов, 3,6% оториноларингологов, 2,9% специалистов стоматологического профиля; 1,6% лиц 24–40 лет, 3,0% — 41–50 лет, 3,5% — 51 год и старше.

На седьмой вопрос о том, что пациент с реактивацией ВЭБ-инфекции может являться источником инфекции для окружающих, правильно ответили 74,9% респондентов: 65,8% терапевтов, 88,3% оториноларингологов, 77,1% специалистов стоматологического профиля. В зависимости от возраста опрошенных лиц установлено, что лица в возрасте 41–50 лет чаще давали корректный ответ (88,1%) по сравнению с лицами в возрасте 24–40 лет (73,1%) и 51 года и старше (67,6%).

Адекватно ответили 71,7% респондентов на восьмой вопрос, касающийся профилактики ВЭБ-инфекции внутри медицинских организаций, а именно: наличие работающей вентиляционной системы, осуществление дезинфекции воздуха и качественная обработка медицинского инструментария препятствуют распространению ВЭБ. Однако только 7,6% опрошенных дополнительно указали, что немаловажное профилактическое значение имеют своевременные выявление и изоляция лиц с первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией, а также соблюдение требований к заполнению палат. Не было различий в числе правильных ответов на этот вопрос в зависимости от профиля отделения медицинской организации и возраста опрошенных лиц.

Рейтинг правильных ответов на вопросы анкеты в зависимости от профиля медицинской деятельности и возраста респондентов представлен на **рис. 8.1** и **рис. 8.2**.

Анализ результатов анкетирования позволил выявить недостаточную информированность медицинских работников по вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции. В меньшей степени респонденты были осведомлены в вопросах эпидемиологии инфекции, специфической лабораторной диагностики и организации профилактических мероприятий, что создаёт риск заноса возбудителя в организованные коллективы, в том числе медицинские организации, и последующего его распространения.

Основной причиной заноса ВЭБ в медицинские организации неинфекционного профиля, наряду с низкой осведомлённостью медицинского персонала, является наличие большого спектра клинических проявлений как при первичном инфицировании, так и при реактивации ВЭБ-инфекции. Результаты опроса показали, что большая доля врачей разных специальностей не имела опыта работы такими больными, а позиционирование ВЭБ-инфекции как исключительно дет-

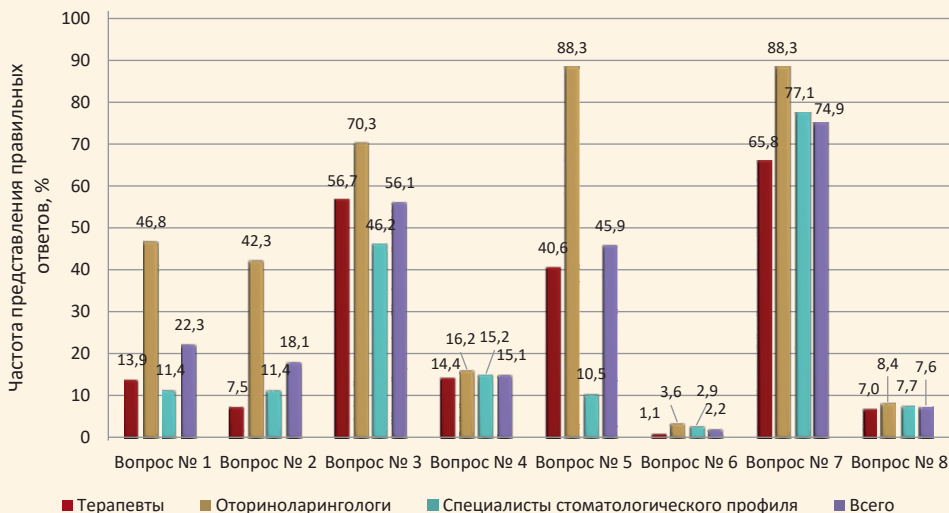


Рис. 8.1. Рейтинг корректных ответов на вопросы анкеты в зависимости от профиля медицинской деятельности респондентов.

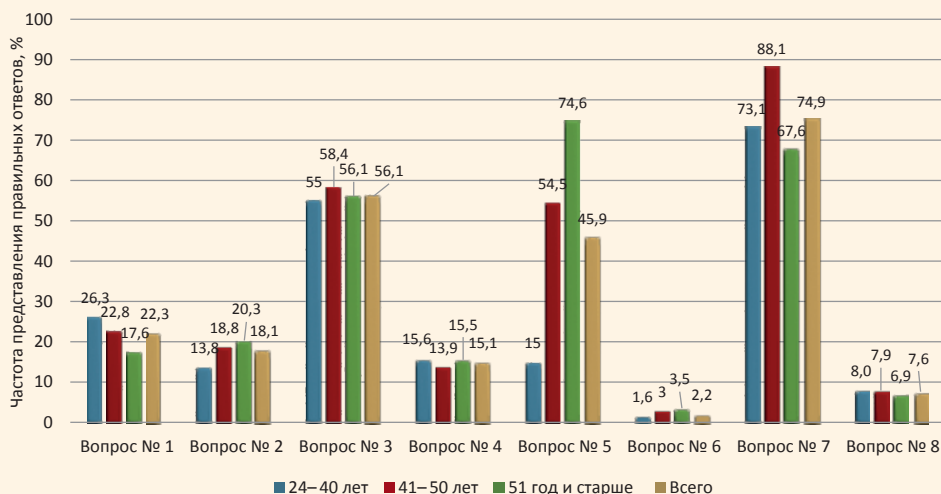


Рис. 8.2. Рейтинг корректных ответов на вопросы анкеты в зависимости от возраста респондентов.

ской инфекции не позволяет проявлять настороженность к выявлению взрослых пациентов с первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией.

Важным результатом проведённого анкетирования стало понимание того, что число правильных ответов на вопросы не зависело от возраста опрашиваемых лиц, что указывает на недостаточное внимание к проблеме ВЭБ-инфекции при составлении программ высшего и дополнительного медицинского образования и требует их корректировки путём введения обучающих модулей, посвящённых вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции и предназначенных для врачей разного профиля.

8.2. НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

8.2.1. Выявление источников ВЭБ-инфекции

На современном этапе в Российской Федерации для выявления ВЭБ-инфекции доступны к применению специфические иммунологические и молекулярно-биологические методы, зарегистрированы и используются соответствующие наборы реагентов отечественного производства. В то же время ограниченность у врачей клинических специальностей теоретических и практических знаний о эпидемиологии, клинике, диагностике и профилактике ВЭБ-инфекции ведет к гиподиагностике этой опасной инфекции.

С эпидемиологической точки зрения важным параметром является не столько наличие у индивидуума серологических маркеров ВЭБ-инфекции, сколько присутствие вируса в биологических жидкостях таких больных. При этом наибольший интерес с позиции основных механизмов передачи возбудителя представляет исследование крови и слюны, которые могут контаминировать объекты окружающей среды, являющиеся, в свою очередь, факторами передачи ВЭБ.

В этой связи очень важна оценка роли указанных биологических жидкостей в распространении ВЭБ среди взрослых лиц в возрасте 18 лет и старше — условно здоровых индивидуумов, пациентов и персонала медицинских организаций (табл. 8.1) [2–8].

Среди условно здоровых лиц ДНК ВЭБ в плазме крови и слюне обнаруживался с сопоставимой частотой, в то время как среди пациентов и медицинского персонала этот генетический материал в слюне присутствовал значимо чаще, чем в плазме крови ($p < 0,05$). Как в плазме крови, так и в слюне ДНК ВЭБ незначительно чаще выделялся у пациентов, чем у медицинского персонала этих же отделений.

Частота выявления ДНК ВЭБ в плазме крови всех обследованных групп в целом существенно не различалась ($p > 0,05$). Наиболее высокая выявляемость генетического материала ВЭБ установлена среди пациентов оториноларингологических отделений, что может указывать на острое течение инфекции, сопровождающейся вирусемией, у этой категории больных.

Самый низкий показатель выявления ДНК ВЭБ в слюне закономерно установлен среди условно здоровых лиц, он был значимо меньше по сравнению со всеми другими обследованными ($p < 0,05$). Наиболее высокая частота обнаружения генетическо-

Таблица 8.1. Частота выявления ДНК ВЭБ в плазме крови и слюне среди лиц в возрасте 18 лет и старше (условно здоровые индивидуумы, пациенты и персонал медицинских организаций)

Группа	Показатель	Выявлено ДНК ВЭБ	
		в плазме крови	в слюне
Условно здоровые лица ($n = 89$)	абс.	2	7
	%	2,2	7,9
	95% ДИ	0–5,3	2,3–13,5
Пациенты с инфекциями верхних дыхательных путей ($n = 140$)	абс.	–	52
	%	–	37,1
	95% ДИ	–	28,9–45,3
Пациенты неврологических отделений ($n = 84$)	абс.	1	41
	%	1,2	48,8
	95% ДИ	0–3,5	38,1–59,5
Персонал неврологических отделений ($n = 87$)	абс.	1	24
	%	1,1	27,6
	95% ДИ	0–3,4	18,2–37,0
Пациенты оториноларингологических отделений ($n = 93$)	абс.	9	42
	%	9,7	45,2
	95% ДИ	3,7–15,7	35,0–55,3
Персонал оториноларингологических отделений ($n = 92$)	абс.	2	28
	%	2,2	30,4
	95% ДИ	0–5,2	21,0–39,8
Персонал стоматологических клиник ($n = 105$)	абс.	4	56
	%	3,8	53,3
	95% ДИ	0,1–7,5	43,7–62,9

го материала вируса в слюне имела место у пациентов оториноларингологических (45,2%) и неврологических (48,8%) отделений, а также медицинского персонала стоматологических клиник (53,3%). Кроме того, различия в обнаружении ДНК ВЭБ выявлены между пациентами и персоналом неврологических отделений ($p < 0,05$), в других медицинских организациях эта разница не была выраженной ($p > 0,05$).

Немаловажную роль в реализации передачи ВЭБ играет не только факт его выявления, но и концентрация вируса в биологических жидкостях. Для каждой группы лиц был рассчитан средний показатель, являющийся частным суммы концентраций отдельных образцов и их количества. Оценка проводилась в копиях ДНК ВЭБ/мл.

Во всех группах средняя концентрация ДНК ВЭБ в слюне на 1–3 порядка превышала таковую в плазме крови. Самая высокая концентрация в обеих биологических жидкостях была у пациентов оториноларингологических отделений, что достоверно выше по сравнению с другими группами ($p < 0,05$), в которых средние концентрации ДНК ВЭБ существенно не отличались друг от друга ($p > 0,05$), **табл. 8.2**.

При сопоставлении средней концентрации ДНК ВЭБ с градацией, предложенной Н.А. Дидковским и соавт. [9] и А.В. Пермяковой [10], низкая вирусная нагрузка ($< 10^4$ копий ДНК ВЭБ/мл) в плазме крови имела место во всех группах, кроме пациентов оториноларингологических отделений, у которых она оценивалась как средняя (10^4 – 10^5 копий ДНК ВЭБ/мл). В слюне концентрация ДНК ВЭБ соответствовала низкому уровню в двух группах — условно здоровые лица и персонал неврологических отделений. Средний уровень концентрации отмечен у больных инфекциями верхних дыхательных путей, у пациентов неврологических отделений. У персонала оториноларингологических отделений и стоматологических клиник уровень был близок к высокому ($> 10^5$ копий ДНК ВЭБ/мл). Единственно, у кого средний показатель концентрации ДНК ВЭБ в слюне находился на высоком уровне, были пациенты оториноларингологических отделений. Необходимо отметить, что среди больных инфекциями верхних дыхательных путей в ряде случаев в пробах, помимо ДНК ВЭБ, обнаруживался генетический материал других патогенов. При оценке концентрации ДНК ВЭБ в образцах, где ВЭБ являлся единственным патогеном, концентрация достигала 735 648 (95% ДИ 389 894–1 081 402) копий ДНК ВЭБ/мл и расценивалась как высокая.

Таким образом, слюна играет важную роль в распространении ВЭБ, в том числе в медицинских организациях. При этом основными факторами передачи могут являться как загрязнённые ею медицинские изделия, так и аэрозоль, образующийся при разговоре, кашле, чихании, а также при проведении медицинских манипуляций в полости рта с использованием специального оборудования. Кроме того, имеет место риск передачи ВЭБ через медицинский инструментарий и конструктивные элементы оборудования, контаминированные кровью. Этот риск особенно выражен в отделениях оториноларингологии.

Отдельную проблему представляет обеспечение безопасности донорской крови и её компонентов. Нормативно-правовыми актами Российской Федерации предусмотрено обследование доноров крови на маркеры гепатитов В, С, ВИЧ, сифилиса. Тестирование на ВЭБ не проводится, что определяет риск передачи

Таблица 8.2. Концентрация ДНК ВЭБ в крови и слюне лиц в возрасте 18 лет и старше (условно здоровые индивидуумы, пациенты и персонал медицинских организаций)

Группа	Показатель	Выявлено ДНК ВЭБ, копий ДНК/мл	
		в плазме крови	в слюне
Условно здоровые лица (<i>n</i> = 89)	Средняя концентрация	111	2699
	95% ДИ	79,6–142,4	1343–4054
Пациенты с инфекциями верхних дыхательных путей (<i>n</i> = 140)	Средняя концентрация	–	3374
	95% ДИ	–	18 440–47 708
Пациенты неврологических отделений (<i>n</i> = 84)	Средняя концентрация	12 596	56 222
	95% ДИ	–	0–667 267
Персонал неврологических отделений (<i>n</i> = 87)	Средняя концентрация	101	2741
	95% ДИ	–	1204–4279
Пациенты оториноларингологических отделений (<i>n</i> = 93)	Средняя концентрация	24 168	4 592 845
	95% ДИ	17 052–31 285	1 868 740–7 316 950
Персонал оториноларингологических отделений (<i>n</i> = 92)	Средняя концентрация	301	38 355
	95% ДИ	116–486	0–88 171
Персонал стоматологических клиник (<i>n</i> = 105)	Средняя концентрация	92	94 400
	95% ДИ	26–159	0–202 954

этого патогена от доноров реципиентам. Отдельные примеры заражения реципиентов компонентами донорской крови ВЭБ описаны иностранными авторами [11, 12], в отечественной литературе такие сведения не приводятся.

Для оценки потенциального риска внутрибольничного инфицирования ВЭБ реципиентов на наличие IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA было обследовано 322 донора крови и её компонентов в возрасте 18–57 лет, постоянно проживающих в Москве, с подтверждением отсутствия у них сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С. Все доноры были допущены к донации в установленном действующими нормативно-правовыми актами порядке.

У обследованных доноров крови и её компонентов выявлены 8 серологических профилей маркеров инфицирования ВЭБ (**табл. 8.3**), три из которых не были обнаружены у пациентов и персонала медицинских организаций: IgG VCA–/IgG EBNA+/IgM VCA–/IgG EA–; IgG VCA–/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA– и IgG VCA+/IgG EBNA–/IgM VCA+/IgG EA–.

Среди обследованных доноров преобладали индивидуумы с латентной ВЭБ-инфекцией (88,2%), имеющие серологические профили: IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA-/IgG EA-; IgG VCA-/IgG EBNA+/IgM VCA-/IgG EA- и IgG VCA+/IgG EBNA-/IgM VCA-/IgG EA-.

Частота выявления доноров, не имевших ранее встречи с ВЭБ, была низкой — 1,2%. Именно этот факт является основным аргументом против введения обязательного скрининга доноров на наличие герпетических инфекций, в том числе ВЭБ, поскольку заготовка компонентов крови исключительно от неинфицированных индивидуумов не покрывает потребности.

В то же время наибольшую потенциальную опасность инфицирования ВЭБ реципиентов представляют доноры с серологическими профилями: IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA-, IgG VCA-/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA-, IgG VCA+/IgG EBNA-/IgM VCA+/IgG EA-, IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA-/IgG EA+, указывающими на наличие первичного инфицирования или реактивации ВЭБ-инфекции. При этом нами было выявлено 34 (10,6%) донора с таким профилем (табл. 8.4).

Кровь от доноров, у которых выявлены серологические маркеры первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции, потенциально может содержать вирус, доставляемый посредством трансфузии в кровяное русло реципиента. Поскольку частота выявления лиц с серологическими маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции у доноров крови была сопоставима с таковой у индивидуумов, признанных условно здоровыми по результатам медицинского осмотра (7,9%; $p > 0,05$), можно предположить, что и частота обнаружения генетического материала вируса у этих лиц не будет иметь достоверных различий.

Необходимо отметить, что идентификация ДНК ВЭБ в плазме крови позволяет установить наличие патогена вне клеток, в то время как вирус содержится в лейкоцитарной фракции практически всех ранее инфицированных ВЭБ индивидуумов, присутствие которой в компонентах крови создаёт дополнительный риск заражения. Частота выявления таких лиц в нашем исследовании составила 98,8%. Этот факт указывает на то, что введение скрининга генетического матери-

Таблица 8.3. Частота выявления доноров крови и её компонентов с разными серологическими профилями

Серологический профиль	Доноры		
	абс.	%	95% ДИ
IgG VCA-/IgG EBNA-/IgM VCA-/IgG EA-	4	1,2	0–2,4
IgG VCA-/IgG EBNA+/IgM VCA-/IgG EA-	6	1,9	0,4–3,4
IgG VCA+/IgG EBNA-/IgM VCA-/IgG EA-	11	3,4	1,4–5,4
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA-/IgG EA-	267	82,9	78,8–87,0
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA-	7	2,2	0,6–3,8
IgG VCA-/IgG EBNA+/IgM VCA+/IgG EA-	1	0,3	0–0,9
IgG VCA+/IgG EBNA-/IgM VCA+/IgG EA-	1	0,3	0–0,9
IgG VCA+/IgG EBNA+/IgM VCA-/IgG EA+	25	7,8	4,9–10,7
Итого	322	100	–

Таблица 8.4. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у 322 доноров крови и её компонентов

Показатель	Выявлено				
	IgG VCA	IgG EBNA	IgM VCA	IgG EA	доноры с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции
Абс.	312	307	9	25	34
%	96,9	95,3	2,8	7,8	10,6
95% ДИ	95,0–98,8	93,9–96,7	1,0–4,6	4,9–10,7	7,2–14,0

ала ВЭБ в плазме крови на этапе отбора доноров является лишь одним из путей обеспечения инфекционной безопасности.

Таким образом, широкое повсеместное распространение ВЭБ среди населения определяет необходимость выделения контингентов, имеющих особую эпидемиологическую значимость и подлежащих обязательному обследованию на наличие серологических и молекулярно-биологических маркеров ВЭБ-инфекции (табл. 8.5).

При отсутствии в организации, осуществляющей заготовку донорской крови, возможности использования методов лейкофильтрации и патогенредукции её компонентов, выявление ДНК ВЭБ в крови донора является поводом для временного отвода от кровосдачи. Решение об отводе от донации доноров органов, тканей и спермы должно приниматься в соответствии с конкретной ситуацией. Трансплантация может осуществляться только тогда, когда потенциальная польза от проведённой операции превзойдет вред, причинённый реципиенту ВЭБ-инфекцией.

Выявление у реципиентов крови, её компонентов, органов и тканей маркеров первичного инфицирования ВЭБ или реактивации ВЭБ-инфекции должно послужить основанием к проведению эпидемиологического расследования с установлением причинно-следственной связи с фактом гемотрансфузии или трансплантации.

При выявлении у женщин в III триместре беременности или при поступлении в акушерский стационар маркеров первичного инфицирования ВЭБ или реактивации ВЭБ-инфекции за детьми, рождёнными матерями с ВЭБ, необходимо установить динамическое наблюдение с обследованием на наличие ДНК ВЭБ в крови и слюне, а также полного комплекса специфических иммуноглобулинов к белкам вируса, включая определение авидности IgG VCA, при рождении и повторно через 6 мес. Такой подход позволит выявить детей с врождённой ВЭБ-инфекцией.

Внедрение предложенного алгоритма диагностики ВЭБ-инфекции в группах лиц, имеющих особую эпидемиологическую значимость, обеспечит выявление максимального числа источников инфекции и существенно снизить интенсивность эпидемического процесса за счёт сокращения числа контактов. Ещё большей эффективности удастся добиться при использовании средств этиотропной терапии, на поиск которых необходимо направить максимальные усилия.

Таблица 8.5. Контингенты, подлежащие обязательному обследованию на наличие серологических и молекулярно-биологических маркеров ВЭБ-инфекции

№	Контингент	Сроки обследования	Объём исследований		
			обнаружение ДНК ВЭБ		IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA, авидность IgG VCA
			кровь	сплюна	
1	Беременные женщины	В III триместре беременности	+	+	+
2	Роженицы и родильницы (не обследованные во время беременности)	При поступлении в акушерский стационар	+	+	+
3	Новорождённые от матерей с маркерами первичной и реактивированной ВЭБ-инфекции	В акушерском стационаре и повторно через 6 мес	+	+	+
4	Доноры крови и её компонентов ¹	При каждой донации при отсутствии применения методов лейкофильтрации и патогенредукции	+	—	—
5	Доноры органов, тканей, спермы ²	При каждой донации или каждом взятии донорского материала	+	—	+
6	Реципиенты крови и её компонентов, органов и тканей	При развитии у них клинических проявлений, не исключающих наличие ВЭБ-инфекции	+	+	+
7	Контактные лица из домашних очагов и организованных коллективов (социальные, медицинские, детские образовательные организации)	При выявлении в очаге лиц с первичным инфицированием и реактивацией ВЭБ-инфекции	+	+	+
8	Медицинский персонал отделений стоматологии и оториноларингологии	При приёме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно — по показаниям	+	+	+
9	Пациенты медицинских организаций с ИМ, инфекциями верхних дыхательных путей, острым тонзиллофарингитом, псориазом, atopическим дерматитом, цереброваскулярной болезнью, дорсопатиями ³	При поступлении на стационарное лечение	+	+	+

Примечание. ¹Выявление ДНК ВЭБ в крови является поводом для временного отвода от донации. ²Дополнительно проводится идентификация ДНК ВЭБ в донорском материале.

³При получении дополнительных сведений о роли ВЭБ в развитии патологических состояний перечень может быть дополнен.

8.2.2. Прерывание механизмов и путей передачи

Для ВЭБ характерны одновременно несколько механизмов передачи, ведущим из которых является аэрозольный. Доказательством реализации этого механизма передачи являются факты внутрибольничного инфицирования медицинского персонала при выполнении манипуляций в ротовой полости пациентов.

Присутствие вируса в крови определяет возможность его передачи при переливании компонентов донорской крови, заготовленных от лиц с бессимптомным течением первичной или реактивированной ВЭБ-инфекции, а также при трансплантации донорских органов и тканей.

Изделия медицинского назначения, расходные материалы, приборы и оборудование, контаминированные инфицированными ВЭБ биологическими жидкостями, могут являться факторами передачи при проведении лечебно-диагностических манипуляций и уходе за больными в условиях амбулаторной и стационарной медицинской помощи.

Не исключена возможность заражения ВЭБ при половом контакте за счёт присутствия вируса в семенной жидкости и влагалищном секрете. В литературе описаны факты передачи ВЭБ от инфицированной матери ребёнку во время беременности и родов.

Многообразие возможных факторов передачи ВЭБ как в бытовых условиях, так и в организованных коллективах детей и взрослых, в том числе в медицинских организациях, определяет необходимость проведения мероприятий по элиминации возбудителя из объектов окружающей среды (**табл. 8.6**) [13, 14].

Для дезинфекции воздуха наиболее приемлемым считается метод ультрафиолетового облучения, который при соблюдении требований к установке и эксплуатации бактерицидных облучателей гарантирует обеспечение нормируемой действующими санитарными правилами обсеменённости воздушной среды помещений. Этот метод широко применяется в медицинских организациях и иных общественных зданиях и сооружениях, является эффективным в отношении большинства патогенов с аэрозольным механизмом передачи и может быть использован для профилактики распространения ВЭБ. В бытовых условиях при наличии больных первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией, а также в период сезонного подъёма заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей целесообразно проводить регулярное проветривание помещений.

Согласно данным зарубежных исследований, внедрение в практику трансфузиологии методов лейкофилтрации и патогенредукции компонентов крови позволяет в сотни раз снизить частоту развития ВЭБ-инфекции у реципиентов [15, 16]. Однако в нашей стране эти процедуры не являются обязательными, но в соответствии требованиями Постановления Правительства РФ от 14.05.2025 № 641 могут быть использованы при заготовке донорской крови и её компонентов. Повсеместное введение лейкофилтрации и патогенредукции заготавливаемых компонентов донорской крови позволит существенно снизить риск инфицирования ВЭБ при гемотрансфузиях.

К высоконадёжным методам, обеспечивающим эффективное уничтожение бактериальных и вирусных патогенов, относится стерилизация физическими методами с использованием зарегистрированного на территории Российской

Таблица 8.6. Методы обработки, необходимые для профилактики распространения ВЭБ в организациях различного профиля и домашних очагах

Факторы передачи	Организации и домашние очаги	Методы обработки	Кратность применения
Воздух	Медицинские организации (стоматологические кабинеты, смотровые оториноларингологических отделений, инфекционные кабинеты и отделения и др.); стационарные учреждения социального обслуживания; детские организации дошкольного и среднего образования	Обеззараживание ультрафиолетом с использованием бактерицидных облучателей	В соответствии с требованиями, установленными действующими санитарными правилами и нормативами
	Домашние очаги	Проветривание помещений	При наличии в очаге лиц с первичным инфицированием и реактивацией ВЭБ-инфекции, а также в период сезонного подъёма заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей
Компоненты донорской крови	Медицинские организации (отделения стационаров, осуществляющие клиническое использование компонентов донорской крови)	Лейкофилтрация и патогенредукция	При заготовке компонентов донорской крови, которые могут быть подвержены обработке данными методами

Окончание табл. 8.6 см. на стр. 193

Факторы передачи	Организации и домашние очаги	Методы обработки	Кратность применения
Предметы, инструменты, оборудование (эндоскопы, медицинский инструментарий, небулайзеры, влагалищные датчики аппаратов УЗИ-диагностики, аппараты гемодиализа и др.), руки персонала	Медицинские организации (отделения гемодиализа, эндоскопии, акушерства и гинекологии, хирургии, урологии, стоматологии, физиотерапии, оториноларингологии, офтальмологии, ультразвуковой диагностики и др.)	Для всех — дезинфекция с использованием химических или физических методов; для изделий, требующих стерильности, — дополнительно предстерилизационная очистка и стерилизация; для эндоскопов для нестерильных вмешательств, — очистка и дезинфекция высокого уровня; для рук — антисептическая обработка	После каждого использования в соответствии с требованиями, установленными действующими санитарными правилами и нормативами

Федерации и разрешённого к использованию оборудования. В медицинских организациях этот метод является окончательным этапом обработки много-разового инструментария, а также расходных материалов, требующих соблюдения условий стерильности. В современных условиях эти изделия медицин-ского назначения крайне редко являются факторами передачи возбудителей инфекций.

Существенно больший риск в распространении ВЭБ при оказании медицин-ской помощи представляют инструменты, оборудование и его конструктивные элементы, единственным этапом обработки которых является дезинфекция.

Нами впервые проведена оценка эффективности средств химической де-зинфекции, разрешённых к использованию в Российской Федерации, в от-ношении штамма ВЭБ В95-8, полученного из Государственной коллекции вирусов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (подразделение «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского») — коллекционный № 1924.

Коллекционный штамм ВЭБ В95-8 был использован для создания модели активной репродукции ВЭБ на культуре В-клеток. В модель были включены 6 образцов. В образцы № 1–5 вносили рабочие растворы дезинфектантов. Обра-зец № 6 использовали в качестве контроля. Затем все образцы инкубировали при температуре 22°C в течение 60 мин, после чего к каждому добавляли лизирую-щий буфер, выделяли ДНК и определяли его количество методом ПЦР.

Таблица 8.7. Характеристика дезинфицирующих средств, использованных в эксперименте

Химический состав дезинфицирующих средств	Концентрация рабочего раствора, %	Время экспозиции, мин
Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) + альдегид (глутаровый альдегид — 9,5%, глиоксаль — 7,5%, дидецилдиметиламмоний хлорид — 9,6%)	0,1	60
ЧАС + триамин (алкилдиметилбензил-аммоний хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид — 9%, N,N-бис(3-аминопропил)-додециламин — 3%)	0,1	60
ЧАС + триамин + гуанидин (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид — 15%, N,N-бис(3-аминопропил)-додециламин — 4%, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид — 5%)	0,1	60
ЧАС + гуанидин (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид — 10%, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид — 4%)	0,1	60
Хлорсодержащее средство (натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты — 84%)	0,1*	60

Примечание. *Концентрация рабочего раствора приведена по активному хлору.

Всего было использовано 5 дезинфектантов, разрешённых к применению в Российской Федерации, различающихся по химическому составу. В соответствии с инструкциями по применению все дезинфицирующие средства были предназначены для обработки объектов внешней среды и изделий медицинского назначения при инфекциях вирусной этиологии в концентрации 0,1% с экспозицией 60 мин (табл. 8.7).

Проведённое исследование показало, что концентрация ДНК ВЭБ в контрольном образце составила $5,0 \times 10^6$ копий/мл (образец № 6). В образцах № 1, № 3–5 после использования 0,1% раствора дезинфектанта с экспозицией 60 мин генетический материал ВЭБ обнаружен не был. В образце № 2 (ЧАС + триамин) концентрация генетического материала составила $2,4 \times 10^6$ копий/мл (табл. 8.8).

Таким образом, воздействие в течение 60 мин 0,1% рабочих растворов дезинфицирующих средств на основе натриевой соли дихлоризоциануровой кислоты, а также сочетания альдегидов с ЧАС (глутаровый альдегид, глиоксаль, дидецилдиметиламмоний хлорид), гуанидинов с ЧАС (комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид), полигексаметиленгуанидин гидрохлорид), гуанидинов с ЧАС и триаминами (комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид), N,N-бис(3-аминопропил)-додециламин, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид) привело к разрушению ДНК ВЭБ в культуре В-клеток, что свидетельствует об эффективности перечисленных дезинфектантов в отношении ВЭБ и

Таблица 8.8. Результаты обнаружения ДНК ВЭБ в образцах после нанесения 0,1% раствора дезинфектанта с экспозицией 60 мин

№ образца	Групповая принадлежность действующих веществ	Результат ПЦР, копий/мл
1	ЧАС + альдегид	Не обнаружено
2	ЧАС + триамин	$2,4 \times 10^6$
3	ЧАС + триамин + гуанидин	Не обнаружено
4	ЧАС + гуанидин	Не обнаружено
5	Хлорсодержащее средство	Не обнаружено
6	Контрольный образец	$5,0 \times 10^6$

позволяет использовать их для предотвращения передачи ВЭБ в медицинских организациях.

Рабочий раствор комбинированного дезинфицирующего средства на основе комплекса ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид) и N,N-бис(3-аминопропил)-додециламина в концентрации 0,1% при экспозиции 60 мин обеспечил снижение количества ДНК ВЭБ в исследуемом образце с $5,0 \times 10^6$ копий/мл до $2,4 \times 10^6$ копий/мл (в 2,1 раза), что может быть недостаточно для полного обеспечения биологической безопасности при обработке ряда медицинских изделий (датчики аппаратов ультразвуковой диагностики и т. п.), не подлежащих последующей стерилизации.

Предположительно наличие остаточных концентраций ДНК сопряжено с потенциальным восстановлением репродукции ВЭБ при наступлении благоприятных условий. Отсутствие цитопатического действия ВЭБ, его способность активировать клеточную пролиферацию, отсутствие возможности в настоящее время получить исходно неинфицированную ВЭБ культуру В-клеток не позволяют проверить данное предположение и в перспективе требует поиска новых моделей с применением интактных к ВЭБ клеточных культур или биологических объектов (лабораторных животных).

Таким образом, многообразие механизмов и путей передачи ВЭБ определяет необходимость использования широкого арсенала мер, направленных на элиминацию ВЭБ из объектов внешней среды, включающих обеззараживание воздуха, лейкофильтрацию и патогенредукцию компонентов донорской крови, дезинфекцию, предстерилизационную очистку и стерилизацию изделий медицинского назначения. Наибольшую актуальность перечисленные мероприятия представляют в медицинских организациях. При этом особое внимание должно уделяться инструментам и конструктивным элементам оборудования, единственным этапом обработки которых является дезинфекция. Нами показано, что не все рабочие растворы средств химической дезинфекции в концентрации и экспозиции по режиму в отношении вирусных инфекций способны эффективно разрушать ДНК ВЭБ. В частности, такой способностью не обладает 0,1% раствор комбинированного дезинфицирующего средства на основе комплекса ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид) и N,N-бис(3-аминопропил)-додециламина при экспозиции 60 мин. В связи с этим в дальнейшем представляется необходимым расширение поиска химических де-

зинфектантов, активных в отношении ВЭБ, и создание методических руководств по вопросам дезинфекции для широкого круга специалистов.

8.3. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

В настоящее время одним из наиболее действенных и доминирующих способов снижения заболеваемости считается иммунизация населения. Не позволяет использовать этот способ для управления эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции отсутствие вакцин, разработка которых является приоритетной задачей. За рубежом ведутся исследования кандидатных вакцин на основе поверхностного гликопротеина gp350, инициирующего проникновение вируса в клетки хозяина путём связывания с рецептором комплемента 2-го типа (CR2/CD21). Выбор этого белка обусловлен тем, что он служит основной мишенью вируснейтрализующих антител. Однако в превалирующем большинстве случаев разработчики используют gp350 лабораторно адаптированных штаммов, которые могут существенно отличаться от циркулирующих среди населения разных регионов мира [17].

Таким образом, изучение разнообразия gp350 ВЭБ позволило бы существенно продвинуться в создании вакцин и их последующего применения.

8.3.1. Использование филогенетического анализа поверхностного гликопротеина gp350 для оценки эффективности потенциальной вакцинопрофилактики ВЭБ-инфекции

Впервые в нашей стране изучена вариабельность gp350 у персонала 4 стоматологических клиник, у которого в слюне идентифицирован генетический материал ВЭБ [18]. Основными причинами выбора этого контингента стали наиболее высокие среди всех обследованных медицинских работников частота обнаружения и концентрация ДНК вируса в слюне и особенности профессиональной деятельности, сопряжённые с тесным продолжительным контактом с пациентами при проведении манипуляций в ротовой полости, сопровождающимся образованием концентрированного аэрозоля. Изучению последовательности gp350 предшествовало определение генотипа ВЭБ по гену *EBNA2*.

Концентрация генетического материала в пробах слюны позволила установить генотип по гену *EBNA2* и полную последовательность гена, кодирующего gp350, в 31 образце, в том числе в 15, отобранных у медицинского персонала стоматологической клиники № 1 (7 врачей и 8 специалистов со средним медицинским образованием), в 8 образцах из клиники № 2 (5 врачей и 3 ассистента стоматолога), в 6 образцах из клиники № 3 (2 врача и 4 ассистента стоматолога) и в 2 образцах из клиники № 4 (1 врач и 1 ассистент стоматолога). Согласно типированию по гену *EBNA2* 30 образцов относились к генотипу 1(A), 1 — к генотипу 2(B).

Для построения филогенетического дерева максимального правдоподобия были использованы 253 образца с установленными последовательностью белка gp350 и типом по *EBNA2*, в том числе 31 российский образец и 222 сборки генома ВЭБ из 24 стран и регионов мира, информация о которых содержится в базе данных National Center for Biotechnology Information (NCBI). Филогенети-

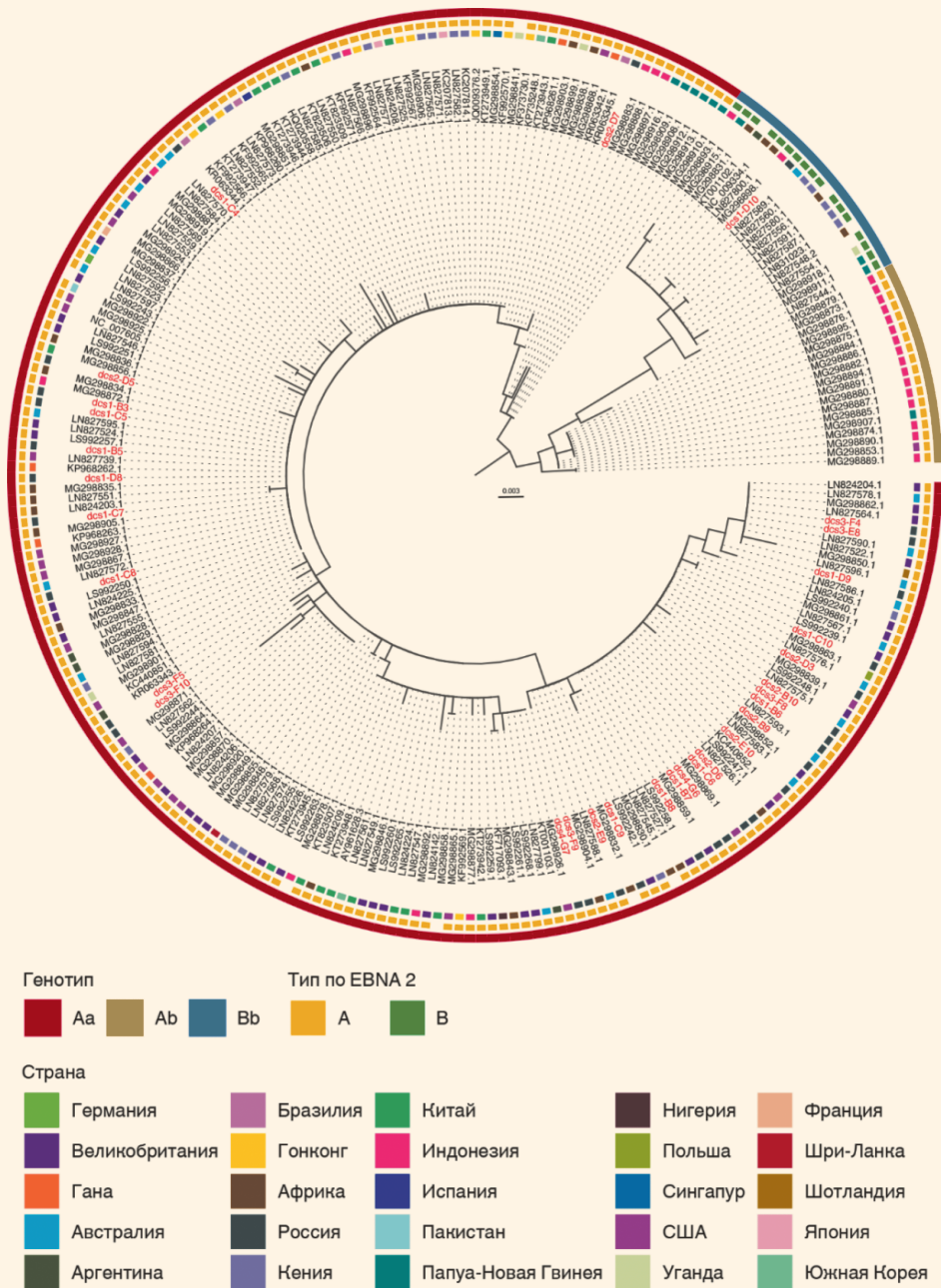


Рис. 8.3. Филогенетическое дерево максимального правдоподобия, основанное на выравнивании N-концевых фрагментов белка gp350 ($n = 253$).

Таблица 8.9. Различия в аминокислотной последовательности N-концевого участка gp350 (1–483 аминокислоты) в разных кладах

Клада	Образец	Позиция													
		17	20	21	31	38	43	48	60	62	67	115	117	215	441
Aa	B95-8 (NC007605.1)	H	G	E	P	T	T	V	Q	D	Q	V	T	D	D
Bb	Jijoye (LN827800.1)	Q	R	D	L	A		A	K	N	L	I			A
Ab	MG298890.1*	Q	R	D		A	I						A	E	

Примечание. *Геном образца MG298890.1 был выбран в качестве типичного представителя клады.

ческое дерево построено на основе первых 483 аминокислот, соответствующих наиболее консервативному N-концевому фрагменту gp350 (рис. 8.3).

Генотипы показаны цветами на внешнем круге аннотации: красный — Aa, бежевый — Ab, синий — Bb. Изоляты, классифицированные как EBNA2 A, показаны жёлтым, а изоляты, классифицированные как EBNA2 B, — зелёным. Страны показаны цветами на внутреннем круге аннотации. Исследуемые российские образцы обозначены красным и имеют аббревиатуру dcs (dental clinic staff) с указанием номера клиники и номера образца (например, «dcs1-D10» — клиника № 1, образец D10).

Проведённый анализ выявил наличие 3 клад (табл. 8.9), самая крупная из которых, представленная 215 образцами из наибольшего количества стран, в том числе 30 российскими образцами, соответствовала генотипу Aa по A. Kawaguchi и соавт. [19], где a — схожесть последовательности gp350 с референсным штаммом B95-8 (NC_007605.1), A — генотип A по гену *EBNA2*.

Вторая клада была представлена 20 образцами, в том числе 19 из Индонезии, Африки и Аргентины и 1 образцом из России, и относилась к генотипу Bb [19] (b — схожесть gp350 с генотипом ВГЧ 4 Jijoye (LN827800.1); B — генотип B по гену *EBNA2*). Единственный российский образец содержал аминокислотную замену T117A относительно африканского штамма Jijoye, являющегося типичным представителем генотипа Bb.

Третья клада, обозначенная как Ab, включала 18 образцов, преимущественно из Индонезии, а также из Папуа Новая Гвинея и США. Эти образцы имели только часть замен, отличающих последовательности gp350 в геномах ВГЧ 4 Jijoye и ВЭБ B95-8, и тип A по гену *EBNA2*. При этом совпадение 4 мутаций с штаммом Jijoye в N-конце gp350 позволяет предположить, что вариант Ab является эволюционным предшественником варианта Bb. Образцы, относящиеся к выделенной кладе, были обнаружены S. Correia и соавт. [20, 21], но не обособлены в отдельную группу, что было нами сделано впервые.

Детальный анализ 30 российских образцов генотипа Aa выявил их равномерное распределение по филогенетическому дереву. Из них 8 образцов имели профиль, идентичный референсному американскому штамму ВЭБ B95-8 (такой же профиль у 33 образцов из 12 стран); 13 образцов с заменами E201Q, A384V, G397A и D441A относительно B95-8 (20 образцов из 4 стран имели идентичный профиль); 2 образца в дополнение к описанным заменам содержали T72M, S422L и T482P (7 образцов из 3 стран с идентичным профилем).

Оставшиеся 7 российских образцов генотипа Аа имели уникальные мутационные профили, причём для 3 из них были обнаружены замены, не выявленные в других образцах из NCBI.

Следует отметить, что российские образцы с генотипом Аа не несли замен в пептидах 1 (аминокислоты 16–29), 2 (аминокислоты 142–161) и 3 (аминокислоты 282–301), образующих сайты связывания поверхностного гликопротеина gp350 с CR2/CD21 рецепторами В-клеток. Тогда как единственный образец с генотипом Вb имел 3 замены в пептиде 1.

В структуре всех анализируемых образцов на долю генотипа Аа пришлось 85,0%, Вb — 7,9%, Аb — 7,1%. Среди российских образцов удельный вес генотипа Аа составил 96,8%, что достоверно выше, чем в общей структуре всех образцов ($p < 0,05$). Доля генотипа Вb среди отечественных образцов (3,2%) существенно не отличалась от таковой в общей структуре ($p > 0,05$); **рис. 8.4**.

Полученные данные указывают на значительно более редкую встречаемость генотипов Вb и Аb в 253 образцах из 25 стран мира, включая Россию. Однако на настоящий момент в мире насчитывается около 170 государств, в которых подобный филогенетический анализ не проводился, в связи с чем однозначно утверждать о существенном преобладании генотипа Аа было бы некорректно из-за недостаточного числа наблюдений. Подтверждением высказанного предположения являются данные, опубликованные группой российских учёных, свидетельствующие о преобладании генотипа В по гену *EBNA2* среди коренного населения Республики Адыгея и его высокого удельного веса в образцах, полученных от калмыков [22]. Исходя из взаимосвязи изменений гена *EBNA2* и N-концевого фрагмента gp350, описанной в работах А. Kawaguchi и соавт. [19] и S. Correia и соавт. [20] и подтверждённой нами, можно предположить наличие у коренных адыгейцев и калмыков gp350, аналогичного по последовательности штамму Jijoue (генотип Вb). Это обстоятельство может стать причиной неудач при проведении иммунизации населения указанных регионов вакцинами, содержащими gp350 штамма ВЭБ В95-8, и должно быть учтено при разработке вакцин.

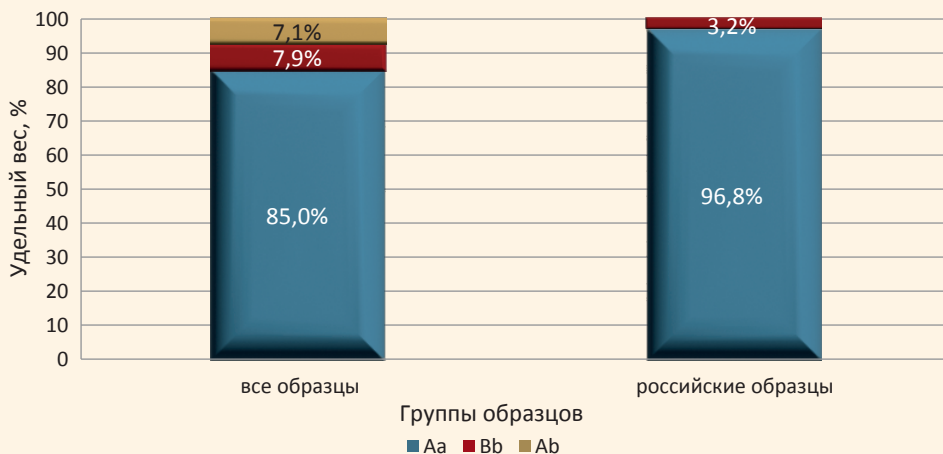


Рис. 8.4. Распределение образцов, включённых в филогенетический анализ, по генотипам.

Для поиска возможных дополнительных особенностей российских образцов генотипа Аа было проведено выравнивание всей аминокислотной последовательности белка gp350, включающей описанный выше N-концевой фрагмент, гипервариабельный регион и С-концевой фрагмент. В качестве эталонного образца был использован референсный штамм ВЭБ В95-8 (NC_007605.1), отнесённый к типу ВЭБ 1(А) по гену *EBNA2*.

Установлено, что длина аминокислотной последовательности белка gp350 в исследуемых образцах варьировала в диапазоне 753–907 остатков, что связано с наличием делеций и инсерций размером 20–153 аминокислот в гипервариабельной области, соответствующей региону сплайсинга гена. В областях N- и С-концевых фрагментов были выявлены мутации, отображенные в **табл. 8.10**.

Поскольку оценка вариабельности аминокислотной последовательности относительно только одного референсного штамма не позволяет в полной мере оценить особенности белка gp350 ВЭБ в российских образцах, было проведено сопоставление выявленных замен с информацией о таковых в базе данных NCBI.

Суммарно для 30 образцов было обнаружено 15 уникальных аминокислотных замен и 1 делеция, не имеющие аналогов в NCBI. Все исследованные образцы распределились в 22 индивидуальных профиля gp350, 3 из которых (профили 5, 6 и 13) встречались у нескольких обследованных лиц.

Больше всего совпадений (7 образцов) включал в себя профиль 13, который отличался от ВЭБ В95-8 (NC_007605.1) наличием del 593–613 и точечных замен в N- и С-концевых фрагментах, характерных для других образцов из NCBI.

Профиль 5 был выявлен в 2 образцах и отличался от референсного штамма ВЭБ В95-8 (NC_007605.1) только делецией в позиции 593–613 в гипервариабельном регионе, встречающейся также в других образцах из NCBI.

Профиль 6, выявленный у 2 человек, содержал del 540–560, del 593–613 и уникальную мутацию Q853K, не встречающуюся ни в одном из образцов в NCBI.

Необходимо отметить, что лица с уникальными мутационными профилями gp350 были во всех 4 клиниках, что косвенно указывает на наличие среди населения России индивидуумов, инфицированных ВЭБ, отличающимся от распространённого в других странах.

До настоящего времени единственная работа, посвящённая изучению вариабельности gp350 с целью использования получения данных для разработки вакцин, проведена группой исследователей из США и Турции. В работе было показано, что в результате секвенирования gp350, выделенного из образцов 6 пациентов с ИМ, установлено наличие вариабельности аминокислотных последовательностей, которые не затрагивали N-концевой фрагмент, содержащий сайт связывания с рецептором CR2/CD21: пептид 1 (аминокислоты 16–29), пептид 2 (аминокислоты 142–161) и пептид 3 (аминокислоты 282–301) [23].

Мы показали, напротив, что в образцах от коренных жителей нашей страны присутствует большое число уникальных мутаций gp350 ВЭБ, в том числе в наиболее консервативном N-концевом фрагменте. При этом особого внимания заслуживают мутации в пептиде 1 сайта связывания gp350 с CR2/CD21-рецепторами В-клеток у образцов, относящихся к кладе Bb. Данные особенности могут опре-

Таблица 8.10. Выравнивание полной аминокислотной последовательности белка gr350

Профиль		Образец	Позиция в аминокислотной последовательности белка gr350												гипервариа- бельная область												С-конец												
			N-конец												C-конец																								
			72	118	201	228	341	352-353	354	384	397	422	441	482	490-641	642	649	657	666	671	672	676-684	710	712	733	754	766	768	794	799	805	812	813	821	851	853	885	887	
	B95-8 NC_007605		T	G	E	F	A		W	A	G	S	D	T		Q	A	I	S	S	N		I	T	P	Q	K	A	R	P	G	P	R	P	T	Q	F	R	
1	dcs1-B3														del 512-560, del 593-613																								
2	dcs1-B5														del 507-520, del 593-613																								
3	dcs2-D5														del 512-560, del 593-613							P																	
4	dcs1-D8														del 490-643																								
5	dcs1-C7														del 593-613																								
5	dcs1-C8														del 593-613																								
6	dcs1-C4														del 540-560, del 593-613																					K			
6	dcs1-C5														del 540-560, del 593-613																					K			
7	dcs1-B6			Q					V	A		A			del 593-613	P				I		T		L				E			D		I						
8	dcs1-B7		Q						V	A		A			del 593-613	P				I		T		L					W		D		I						
9	dcs1-B8		Q						V	A		A			del 593-613	P				I		T		L						L		D		I	H				
10	dcs1-C9		Q						V	A		A			del 593-613	P			L		I		T		L						D		I						
11	dcs2-D6		Q						V	A		A			del 593-613	P				I		T		L							D		I				S		

Продолжение табл. 8.10 см. на стр. 200

Профиль		Позиция в аминокислотной последовательности белка gp350																																		
		N-конец													С-конец																					
Образец		гипервари- бельная область																																		
		72	118	201	228	341	352-353	354	384	397	422	441	482	490-641	642	649	657	666	671	672	676-684	710	712	733	754	766	768	794	799	805	812	813	821	851	853	885
B95-8 NC_007605	T	G	E	F	A		W	A	G	S	D	T		Q	A	I	S	S	N		I	T	P	Q	K	A	R	P	G	P	R	P	T	Q	F	R
							V	A		A		A	del 593-613	P					I		T	L	L	T			D		I							
							V	A		A		A	del 593-613	P					I		T	L	L			D		I								
							V	A		A		A	del 593-613	P					I		T	L	L			D		I								
							V	A		A		A	del 593-613	P					I		T	L	L			D		I								
							V	A		A		A	del 593-613	P					I		T	L	L			D		I								
							V	A		A		A	del 593-613	P					I		T	L	L			D		I								
							V	A		A		A	del 593-613	P					I		T	L	L			D		I								
							V	A		A		A	del 593-613	P					I		T	L	L			D		I								
							V	A		A		A	del 593-613	P					I		T	L	L			D		I								
12	dcs3-F9			Q				V	A		A		del 593-613	P																						
13	dcs1-C10			Q				V	A		A		del 593-613	P																						
13	dcs2-D3			Q				V	A		A		del 593-613	P																						
13	dcs2-E9			Q				V	A		A		del 593-613	P																						
13	dcs2-E10			Q				V	A		A		del 593-613	P																						
13	dcs3-F8			Q				V	A		A		del 593-613	P																						
13	dcs1-C6			Q				V	A		A		del 593-613	P																						
13	dcs4-G6			Q				V	A		A		del 593-613	P																						
14	dcs3-E8	M		Q				V	A	L	A	P	del 593-613	P																				M		
15	dcs3-F4	M		Q				V	A	L	A	P	del 593-613	P																				M		
16	dcs2-D7		R										del 593-613																							
17	dcs3-F10							V			A		ins 21 a/k, del 593-613	P																					I	
18	dcs2-B9							V	A		A		del 593-613																							
19	dcs1-D9			Q				V	A	L	A	P	del 593-613	P																						
20	dcs2-B10			Q	Y			V	A		A		del 593-613	P																						
21	dcs4-G7			Q		T		V	A		A		del 540-582, del 593-613	P	D	R		L	I	del				K											V	
22	dcs3-F5			Q		T	del A				A		del 593-613	P																					I	

Примечание. Серым цветом отмечены уникальные мутации.

делить отсутствие формирования должной защиты при вакцинации препаратами, которые разработанны на основе *gp350*, полученного из штамма ВЭБ В95-8.

Вопрос появления новых мутаций, являющихся следствием постоянного динамического взаимодействия популяции возбудителя и хозяина, в настоящее время остаётся открытым. Недостаточный объём данных, посвящённых изучению последовательностей генов *EBNA2* и *gp350*, указывает на необходимость продолжения исследований в этом направлении, поиска мутаций, которые могут определить подходы к созданию вакцин и изменить течение эпидемического процесса, оценки частоты их распространения среди разных групп населения России. Реализовать все перечисленные направления возможно при внедрении молекулярно-биологического мониторинга ВЭБ, являющегося одним из основных звеньев геномного эпидемиологического надзора.

Кроме того, проведённый филогенетический анализ выявил острую необходимость поиска средств специфической профилактики ВЭБ-инфекции, основанного на результатах отечественных исследований.

8.3.2. Прогнозные сценарии развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции при потенциальном применении мер специфической профилактики

Появление в обозримом будущем вакцин для профилактики ВЭБ-инфекции требует оценки влияния потенциальной иммунизации на развитие эпидемического процесса. Это позволит разработать оптимальные подходы по выбору подлежащих прививкам контингентов и схем иммунизации.

Для решения этих задач разработана математическая модель, учитывающая характеристики эпидемического процесса ВЭБ-инфекции [24].

Исходными данными для моделирования стали результаты обследования индивидуумов на наличие IgM VCA, IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA, а также данные о числе лиц, родившихся и умерших в России в 2017–2021 гг. и о численности населения страны в зависимости от пола и возраста³.

На **рис. 8.5** эпидемический процесс ВЭБ-инфекции представлен в виде диаграммы. Отправными точками в диаграмме показаны инфицированные (I_r) и неинфицированные (S_r) ВЭБ женщины, у которых рождаются инфицированные ($I(0)$) и неинфицированные ($S(0)$) младенцы. При этом от неинфицированных матерей всегда рождаются здоровые (здесь и далее — неинфицированные ВЭБ) дети, в то время как у женщины с ВЭБ-инфекцией может родиться как инфицированный, так и неинфицированный ребёнок. Анализ исходных данных позволил определить долю инфицированных новорождённых $I(0)$, которая составила 18,7%.

Инфицированные новорождённые подразделяются на лиц с первичной ($D_1(0)$) и латентной ($D_3(0)$) ВЭБ-инфекцией, причем первичная инфекция по мере разрешения клинико-иммунологических проявлений переходит в латентную. С учётом продолжительности течения беременности и сроков возможного развития реактивации ВЭБ-инфекции ($D_2(0)$) данное состояние у новорождённых не наблюдается, оно формируется в более старшем возрасте у лиц, уже имеющих латентную ВЭБ-инфекцию.

³Российский статистический ежегодник: стат. сб./ Росстат; 2017–2021 гг.

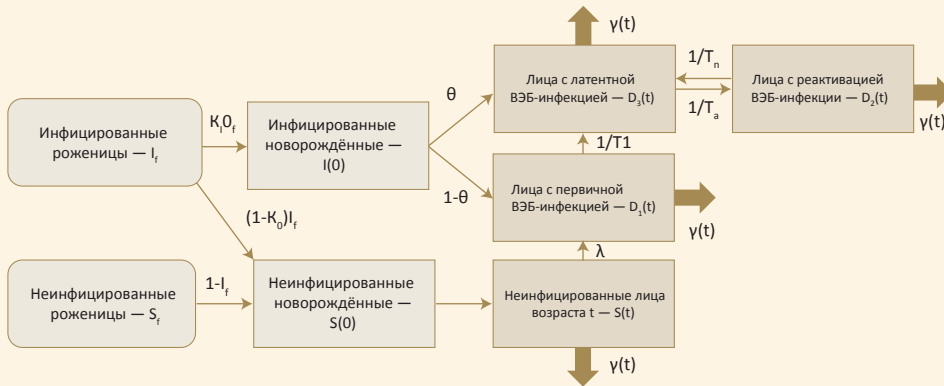


Рис. 8.5. Диаграмма эпидемического процесса ВЭБ-инфекции.

Таким образом, условия для новорождённых возраста «0» могут быть описаны следующим образом:

$$S(0) = (1 - K_0 I_f) + (1 - I_f); \quad (1)$$

$$D_1(0)I(0) = (1 - \theta)K_0 I_f; \quad (2)$$

$$D_2(0)I(0) = \theta K_0 I_f; \quad (3)$$

$$D_3(0) = 0, \quad (4)$$

где K_0 — риск рождения инфицированного ребёнка у инфицированной матери; θ — доля детей, которые рождаются в состоянии латентной ВЭБ-инфекции, предположительно составляет 50% от всех инфицированных новорождённых [25, 26]; $1 - \theta$ — доля детей, которые рождаются в состоянии первичного инфицирования ВЭБ, от всех инфицированных новорождённых.

В настоящей модели выдвинуто предположение о том, что у инфицированных и неинфицированных ВЭБ рожениц соотношение рождённых мальчиков и девочек одинаково, так же как у мальчиков и девочек одинакова доля θ лиц, родившихся с латентной ВЭБ-инфекцией.

Доля инфицированных ВЭБ рожениц рассчитана по формуле:

$$I_f = \frac{\int_{t=t_1}^{t=t_2} I(t) f(t) h(t) dt}{\int_{t=t_1}^{t=t_2} f(t) h(t) dt} = 88,8\%, \quad (5)$$

где t — возраст, $h(t)$ — распределение населения по возрастам.

Следовательно, риск рождения инфицированного ребёнка у инфицированной матери $K_0 = I(0)/I_f = 18,7/88,8 = 21,1$.

По мере взросления новорождённые переходят в следующую возрастную группу. В результате среди населения каждой возрастной группы присутствуют 4 категории (компартамента — отдельных групп) индивидуумов: лица с первичной, латентной и реактивированной ВЭБ-инфекцией, а также неинфицированные ВЭБ лица:

$$I(t) = D_1(t) + D_2(t) + D_3(t) = 1; \quad (6)$$

$$I(t) + S(t) = 1. \quad (7)$$

Анализ исходных данных позволил установить, что суммарная доля инфицированных среди населения составляет 87,5%.

При этом в модели приняты следующие предположения: с течением времени распределение населения по возрастам не меняется;

- соотношение лиц с первичным инфицированием и реактивацией ВЭБ-инфекции к лицам с латентной ВЭБ-инфекцией в каждой возрастной группе одинаково;
- ВЭБ-инфекция не влияет на смертность ($\gamma(t)$) населения во всех возрастных группах (данный вопрос на настоящий момент не изучен).

При переходе индивидуумов из одного компартмента в другой необходимо учитывать следующие параметры:

λ — риск инфицирования, величина которого не зависела от пола и возраста и составила 7,0%;

T_1 — средняя продолжительность пребывания в состоянии первичного инфицирования ВЭБ до перехода в латентную фазу, по данным научной литературы, принята за 0,5 года (от 0,25 до 1 года) [25, 26];

T_a — средняя продолжительность пребывания лица в латентной фазе ВЭБ-инфекции до перехода в состояние реактивации, принятая за 1 год;

T_n — средняя продолжительность пребывания лица в состоянии реактивации до возврата в состояние латенции, принятая за 0,5 года (от 0,25 до 1 года) [25, 26];

$1/T_a$ — интенсивность процесса реактивации ВЭБ-инфекции;

$1/T_n$ — интенсивность процесса перехода из состояния реактивации к латентной ВЭБ-инфекции;

$1/T_1$ — интенсивность процесса перехода из состояния первичного инфицирования ВЭБ в состояние латентной ВЭБ-инфекции.

Исходя из вышеизложенного, математическое описание динамики модели представлено системой обыкновенных линейных дифференциальных уравнений.

$$I(t) + S(t) = I; \quad (8)$$

$$I(t) = D_1(t) + D_2(t) + D_3(t) = I; \quad (9)$$

$$\frac{d}{dt} S(t) = -\lambda S(t); \quad (10)$$

$$\frac{d}{dt} S(t) = D_1(t)I(t) = \lambda S(t); \quad (11)$$

$$\frac{d}{dt} D_2(t)I(t) = D_1(t)I(t)/T_1 + D_3(t)I(t) T_n - D_2(t)I(t)/T_a; \quad (12)$$

$$\frac{d}{dt} D_3(t)I(t) = -D_3(t)I(t)/T_n + D_2(t)I(t)/T_a. \quad (13)$$

Для того, чтобы можно было оценить необходимый охват профилактическими мероприятиями, способный оказать влияние на интенсивность исходного эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, проведён расчёт контактного числа R_0 , определяемого как среднее число заражённых от одного источника инфек-

ции в популяции, ранее не имевшей встречи с данным возбудителем [27, 28]. С учётом того, что инфицированные лица могут являться источниками ВЭБ для окружающих, то каждому из состояний $D_1(t)$, $D_2(t)$ и $D_3(t)$ будут соответствовать контактные числа (среднее число лиц, заражённых от одного инфицированного индивидуума) R_1 , R_2 , R_3 , причём контактное число для лиц с латентной ВЭБ-инфекцией будет равно нулю ($R_3 = 0$), а $R_1 = R_2 = R_0$.

Анализ исходных данных показал, что доля неинфицированных индивидуумов $S(t) = 12,05\%$. Из этого следует, что контактное число для ВЭБ-инфекции $R_0 = 1/0,1205 = 8,3$. Для сравнения, контактное число для COVID-19 на разных этапах развития эпидемического процесса оценивается как 5–7 [28], для туберкулёза — 4,8–8,8 [29], для кори — 12–15 [30]. Чем выше контактное число, тем больший объём профилактических мероприятий будет необходим для снижения заболеваемости и распространения инфекции среди населения.

На основании настоящей модели составлены прогнозные сценарии развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции при введении потенциальной вакцинации, с предполагаемой эффективностью 90%.

Исходный выбор групп для проведения потенциальной иммунизации основывался на данных о превалентности ВЭБ-инфекции, которая была минимальной среди детей до 1 года. В то же время возможность внутриутробного инфицирования определяет необходимость формирования специфической защиты у женщин детородного возраста (18–39 лет). Сопоставление с другими инфекциями (корь, краснуха), управляемыми средствами специфической профилактики, иммунизация против которых включена в Национальный календарь профилактических прививок [31], позволяет рассматривать женщин 18–39 лет в качестве контингента для вакцинации против ВЭБ. На основании вышеизложенного в настоящей работе были рассмотрены следующие схемы иммунизации:

- вакцинация детей 1 года независимо от наличия или отсутствия у них ВЭБ-инфекции;
- вакцинация детей 1 года и женщин в возрасте 18–39 лет независимо от наличия или отсутствия у них ВЭБ-инфекции.

Принято, что 90% детей в возрасте 1 года будет охвачено прививками. Одномоментный охват прививками девушек в возрасте 18 лет также составит 90%. Ежегодно предполагается прививать 10% женщин 19–39 лет.

Рассмотрены 2 варианта продолжительности иммунной защиты после введения гипотетической вакцины: в первом случае она составит 10 лет, во втором — будет пожизненной. Это означает, что у неинфицированных ВЭБ индивидуумов заражение в течение указанных периодов невозможно, а у инфицированных лиц в течение этого времени не будет происходить реактивация ВЭБ-инфекции.

При составлении прогнозных сценариев рассмотрены следующие возрастные группы: дети до 1 года, 1–2 года, 3–6 лет, 7–14 лет, 15–17 лет (в соответствии с градацией по возрастам, предусмотренной статистической формой № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») (утверждена приказом Росстата от 29.12.2023 № 710). Взрослое население разделено на лиц в возрасте 18–39 лет и 40 лет и старше.

При вакцинации детей 1 года и длительности иммунной защиты 10 лет будет происходить постепенное смещение возраста первичного инфицирования ВЭБ с 0–14 лет на возрастные группы 15–17, 18–39 и 40 и более лет (рис. 8.6). При этом общая интенсивность эпидемического процесса существенно не изменится, т. к. доля лиц с ВЭБ-инфекцией во всех возрастных группах снизится незначительно (рис. 8.7).

Одновременная вакцинация детей 1 года и женщин детородного возраста с длительностью поствакцинальной защиты 10 лет также постепенно приведёт к увеличению возраста, в котором происходит первичное инфицирование (рис. 8.8). При этом общая заболеваемость снизится незначительно.

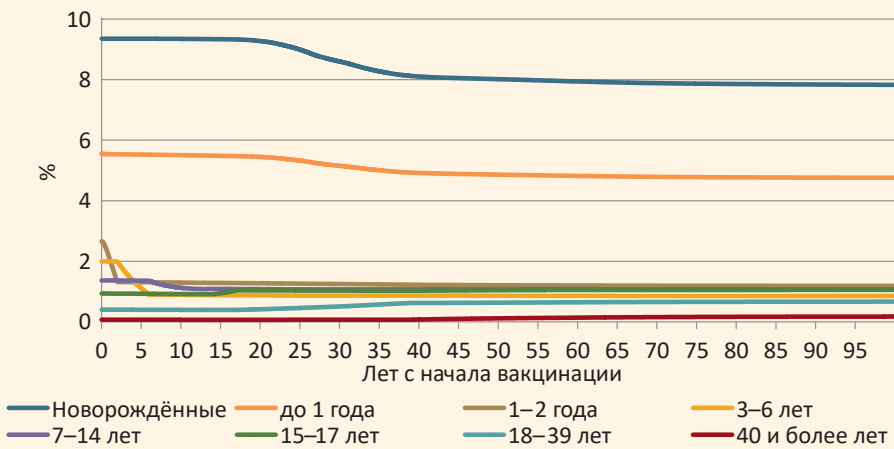


Рис. 8.6. Динамика изменения доли лиц с маркерами первичного инфицирования ВЭБ при вакцинации детей 1 года и длительности иммунной защиты 10 лет.

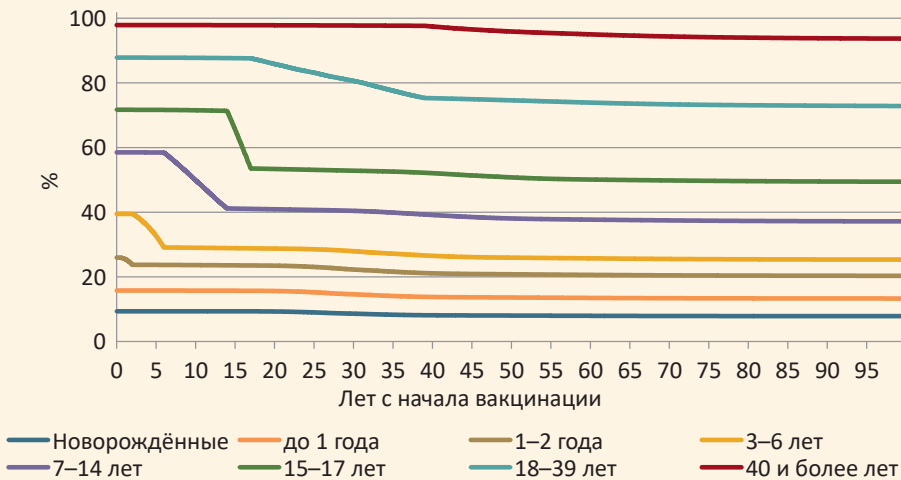


Рис. 8.7. Динамика изменения доли лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции, при вакцинации детей 1 года и длительности иммунной защиты 10 лет.

Важным результатом первого сценария вакцинации является снижение доли инфицированных рожениц, что, в свою очередь, будет способствовать сокращению удельного веса детей с врождённой ВЭБ-инфекцией. Таким образом, введение вакцинации женщин позволит получить положительный эффект на несколько лет раньше, чем в случае, если будут прививаться только дети

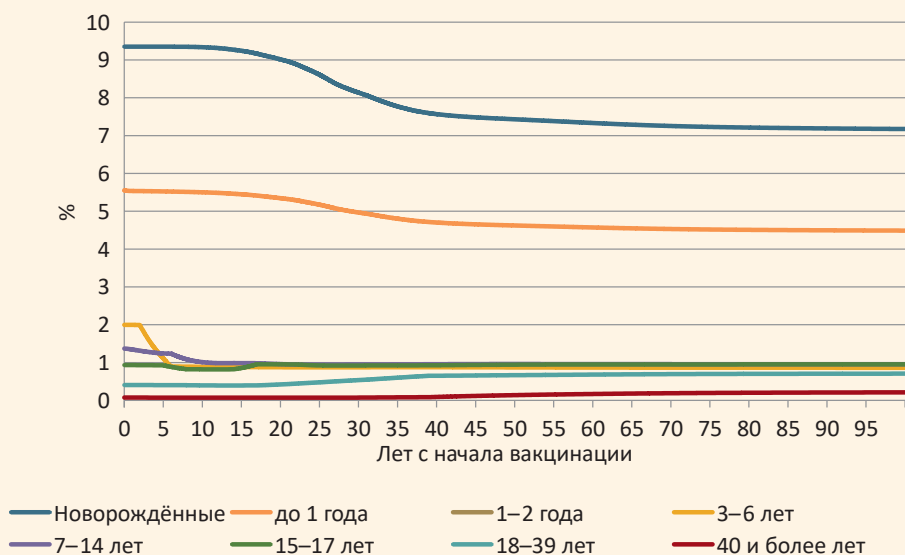


Рис. 8.8. Динамика изменения удельного веса лиц с маркерами первичного инфицирования ВЭБ при вакцинации детей 1 года и женщин детородного возраста и длительности иммунной защиты 10 лет.

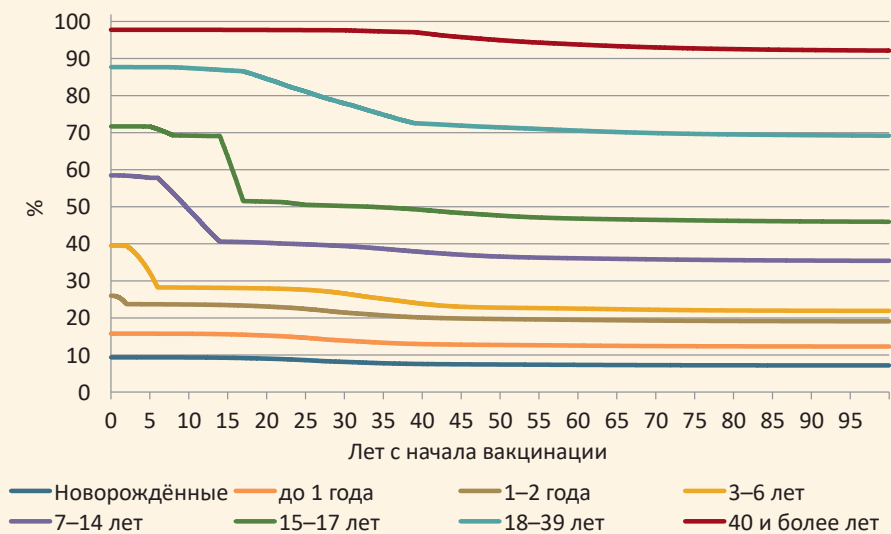


Рис. 8.9. Динамика изменения удельного веса лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции, при вакцинации детей 1 года и женщин детородного возраста и длительности иммунной защиты 10 лет.

1 года, однако на превалентность ВЭБ-инфекции это выраженного влияния не окажет (рис. 8.9).

Иммунизация только детей 1 года, но с формированием пожизненной поствакцинальной защиты позволит в течение 35–40 лет от начала вакцинации добиться стойкого снижения доли первично инфицированных ВЭБ лиц в возрасте 0–7 лет. В то же время, как и в предыдущем сценарии, это постепенно приведёт к увеличению частоты первичного инфицирования среди лиц 18–39 и 40 и более лет (рис. 8.10).

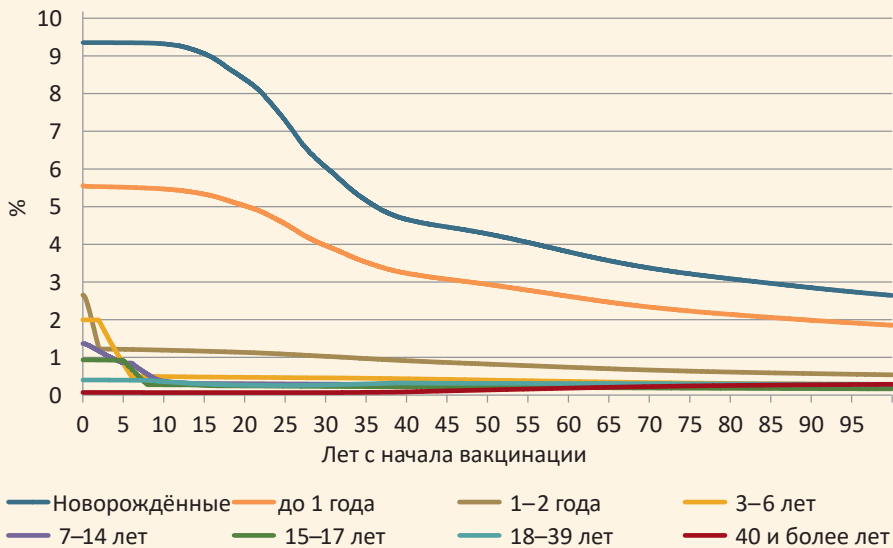


Рис. 8.10. Динамика изменения доли лиц с маркерами первичного инфицирования ВЭБ при вакцинации детей 1 года и пожизненной длительности иммунной защиты.

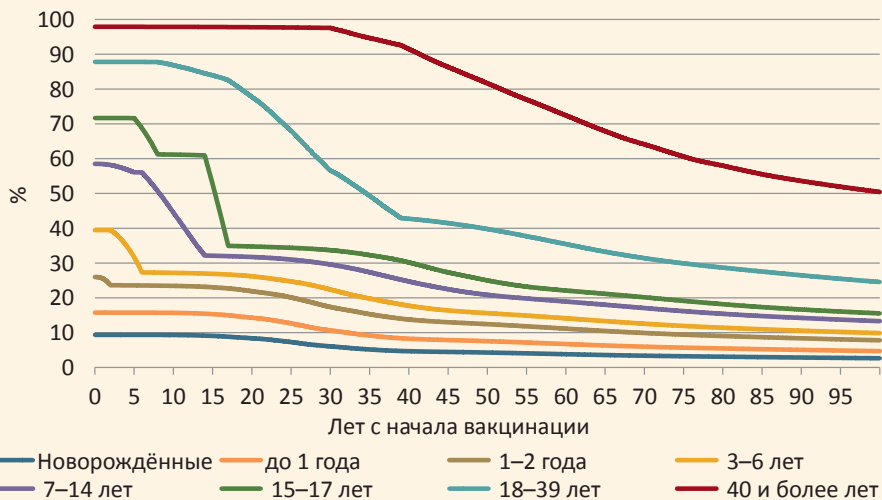


Рис. 8.11. Динамика изменения доли лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции, при вакцинации детей 1 года и пожизненной длительности иммунной защиты.

Выраженное уменьшение числа источников инфекции будет способствовать сокращению превалентности ВЭБ-инфекции (рис. 8.11).

Наиболее эффективным представляется сценарий вакцинации, при котором одновременно будут прививаться дети 1 года и женщины детородного возраста, а длительность поствакцинальной защиты будет пожизненной (рис. 8.12, рис. 8.13). Проведённые математические расчёты позволили определить, что

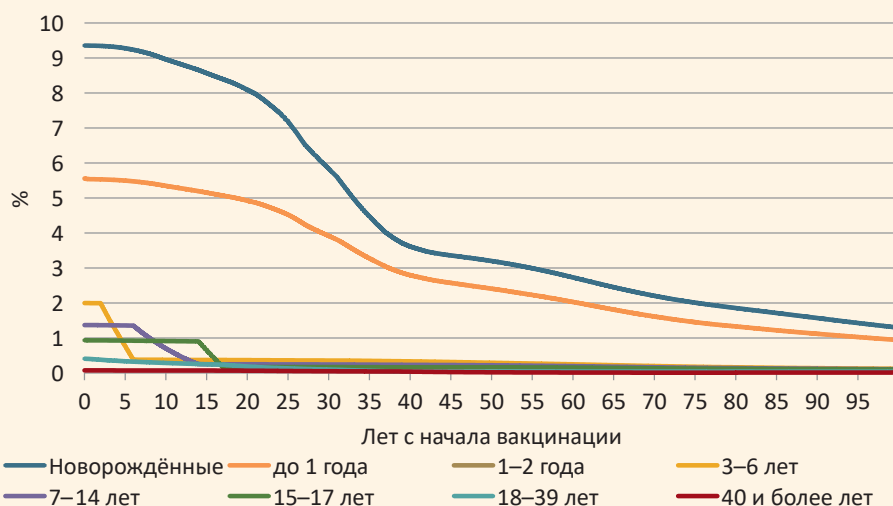


Рис. 8.12. Динамика изменения удельного веса лиц с маркерами первичной ВЭБ-инфекции при вакцинации детей 1 года и женщин детородного возраста и пожизненной иммунной защите.

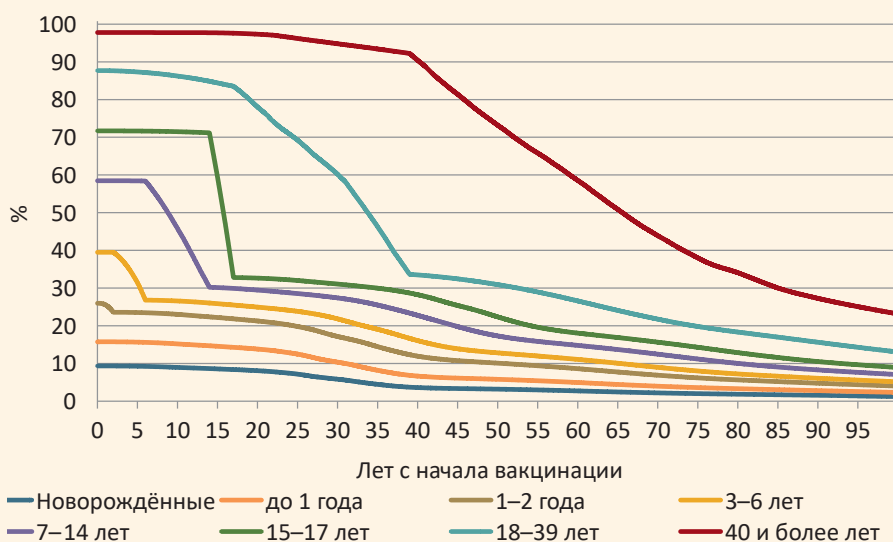


Рис. 8.13. Динамика изменения удельного веса лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции, при вакцинации детей 1 года и женщин детородного возраста и пожизненной иммунной защите.

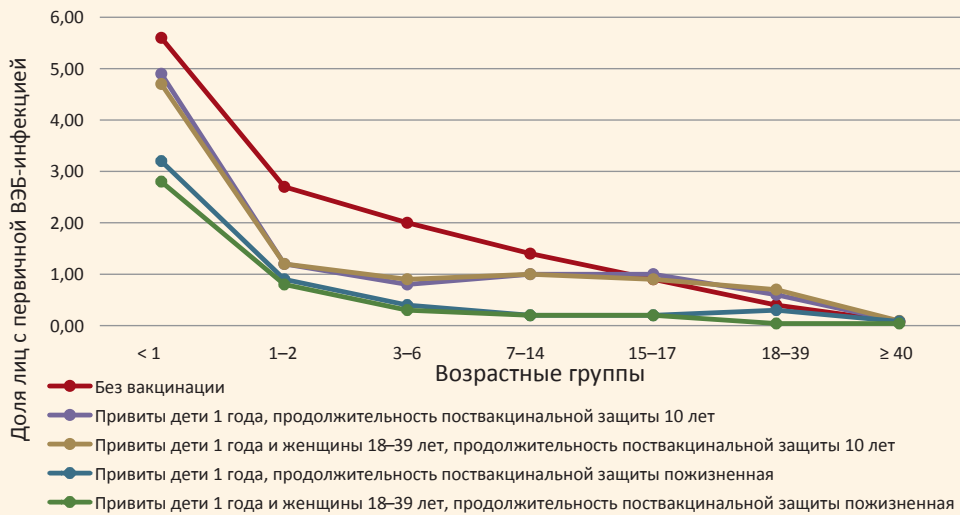


Рис. 8.14. Доля лиц с серологическими маркерами первичного инфицирования ВЭБ в разных возрастных группах в условиях отсутствия вакцинации и через 40 лет от её начала при использовании разных сценариев иммунизации.

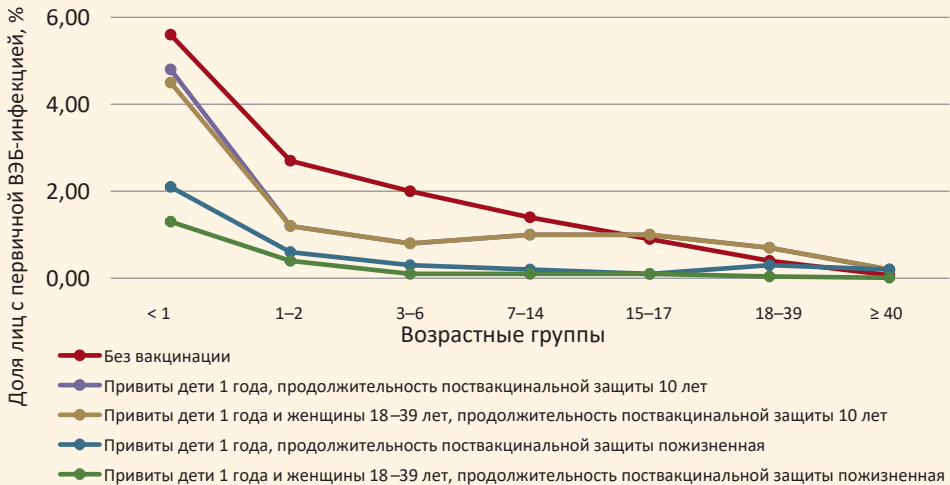


Рис. 8.15. Доля лиц с серологическими маркерами первичного инфицирования ВЭБ в разных возрастных группах в условиях отсутствия вакцинации и через 80 лет от её начала при использовании разных сценариев иммунизации.

введение второго сценария вакцинации позволит добиться снижения заболеваемости ВЭБ-инфекцией совокупного населения через 10 лет на 21,4% от исходного уровня, а через 40 лет — на 66,4%.

Сопоставление потенциального результата для различных возрастных групп при внедрении разных прогнозных сценариев через 40 и 80 лет от начала вакцинации представлено на **рис. 8.14–8.17**. Анализ прогнозных сценариев развития эпидемического процесса при разных условиях проведения иммунизации показал, что при разработке вакцины, продолжительность протективной защи-

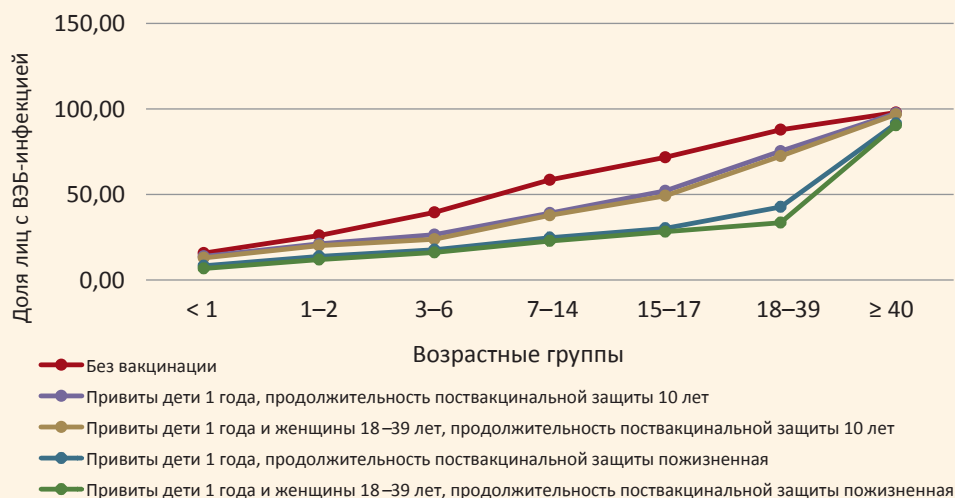


Рис. 8.16. Доля лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции, в разных возрастных группах в условиях отсутствия вакцинации и через 40 лет от её начала при использовании разных сценариев иммунизации.

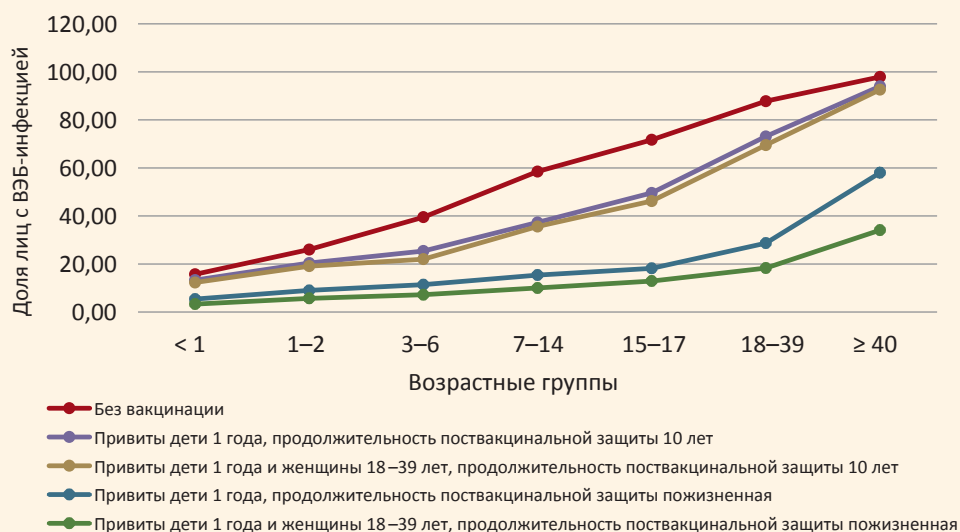


Рис. 8.17. Доля лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции, в разных возрастных группах в условиях отсутствия вакцинации и через 80 лет от её начала при использовании разных сценариев иммунизации.

ты которой будет составлять 10 лет, для реализации возможности управления эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции со временем потребуются введение ревакцинации. При постоянном поддержании высокого охвата прививками препаратом, обеспечивающим пожизненную иммунную защиту, возможно добиться постепенной элиминации ВЭБ из популяции хозяина. При этом на этапе реги-

страции единичных случаев ВЭБ-инфекции среди населения потребуются пересмотр мер воздействия на эпидемический процесс данной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 8

Впервые нами сформулирована концепция, базирующаяся на всех известных на настоящий момент эпидемиологических особенностях и способах профилактики ВЭБ-инфекции.

В связи с отсутствием на современном этапе средств этиотропной терапии и специфической иммунопрофилактики ВЭБ-инфекции мероприятия, направленные на источник инфекции, механизм передачи и восприимчивый организм, носят неспецифический характер и в большинстве случаев аналогичны мероприятиям при других инфекциях.

Однако установленные эпидемиологические закономерности, присущие ВЭБ-инфекции, позволили определить перечень контингентов, объём необходимых обследований и их кратность.

Кроме того, впервые показана необходимость проведения мероприятий, направленных на прерывание механизмов передачи ВЭБ, и определена их особенность. Так, установлено, что 0,1% раствор комбинированного дезинфицирующего средства на основе комплекса ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид) и N,N-бис(3-аминопропил)-додециламина при экспозиции 60 мин не разрушает ДНК ВЭБ, что ограничивает его применение для обеззараживания медицинских изделий, не подлежащих последующей предстерилизационной очистке и стерилизации.

Обоснована необходимость разработки отечественных препаратов для специфической иммунопрофилактики ВЭБ-инфекции, основанной на выявленных различиях gp350 ВЭБ, выделенного от россиян, со штаммом B95-8, используемым для разработки вакцин за рубежом.

Математические расчёты позволили определить, что введение потенциальной вакцинации в группах детей в возрасте 1 года и женщин детородного возраста с охватом 90% и пожизненной продолжительностью поствакцинальной защиты может привести к снижению заболеваемости ВЭБ-инфекцией совокупного населения через 10 лет на 21,4% от исходного уровня, а через 40 лет — на 66,4%.

Необходимо отметить, что реализация описанной в настоящей главе концепции невозможна без введения вопросов эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции в программы профессиональной подготовки и повышения квалификации специалистов со средним и высшим медицинским образованием. Предложенный подход, наряду с мероприятиями по разработке препаратов для этиотропной терапии и введения вакцинации населения против ВЭБ-инфекции, позволит решить глобальную медико-социальную проблему, заключающуюся в снижении социально-экономического бремени ВЭБ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 8

1. Куликова М.М., Никитина Г.Ю., Соломай Т.В. и др. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр: от информированности медицинского персонала к организации противоэпидемических мероприятий. *Санитарный врач*. 2023;(10):618–629. doi 10.33920/med-08-2310-02
2. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др. Риск развития болезней системы кровообращения на примере нарушений ритма сердца у пациентов с серологическими маркерами Эпштейна–Барр вирусной инфекции. *Анализ риска здоровью*. 2021;(3):150–159. doi: 10.21668/health.risk/2021.3.15
3. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В. и др. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций. *Пермский медицинский журнал*. 2021;38(1):46–63. doi: 10.17816/pmj38146%63
4. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. *Вопросы вирусологии*. 2021;66(2):152–161. doi: 10.36233/0507-4088-40
5. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И. и др. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;11(2):55–62. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-62
6. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Блох А.И. Распространённость антител к вирусу Эпштейна–Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор и метаанализ. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021;65(3):276–286. doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286
7. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Ведунова С.Л. и др. Роль активной герпес-вирусной инфекции в формировании атопического дерматита и псориаза. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):94–102. doi: 10.18699/SSMJ20220312
8. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н. Роль активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции в развитии цереброваскулярных болезней. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2022;(2):34–41. doi: 10.18565/epidem.2022.12.2.34-41
9. Дидковский Н.А., Огурцов Д.П., Крынский С.А. и др. Миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости: уровень репликации лимфотропных герпетических вирусов и иммунная защита. *Поликлиника*. 2016;(5-1):46–50.
10. Пермякова А.В. Клинико-диагностические подходы и прогностические критерии определения фазы инфекционного процесса, вызванного герпесвирусами 4, 5, 6 типа у детей до 7 лет: дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 2022. 232 с.
11. Martinovic D., Hasenkamp J., Jung W., et al. Low incidence and morbidity of Epstein-Barr virus reactivation following donor lymphocyte infusions. *EJ Haem*. 2023;4(2):563–565.
12. Trottier H., Buteau C., Robitaille N., et al. Transfusion-related Epstein-Barr virus infection among stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study in children. *Transfusion*. 2012;52(12):2653–2663.
13. Соломай Т.В., Семененко Т.А. Предотвращение передачи в медицинских организациях инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2021;100(1):36–41. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-1-36-41
14. Соломай Т.В., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н. и др. Оценка эффективности средств химической дезинфекции в отношении вируса Эпштейна–Барр. *Дезинфекционное дело*. 2021;(3):40–48. doi: 10.35411/2076-457X-2021-3-40-48
15. Qu L., Rowe D.T., Donnenberg A.D., et al. Effect of storage and leukoreduction on lymphocytes and Epstein–Barr virus genomes in platelet concentrates. *Transfusion*. 2009;49(8):1580–1588.
16. Wagner H.J., Klüter H., Kruse A., et al. Determination of the number of Epstein–Barr virus genomes in whole blood and red cell concentrates. *Transfus Med*. 1995;5(4):297–302.

17. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др. Вирус Эпштейна–Барр: разработка вакцин. *Иммунология*. 2020;41(4):381–390. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390
18. Соломай Т.В., Малахова М.В., Шитиков Е.А. и др. Вирус Эпштейна–Барр: оценка вариабельности генов gp350 и EBNA2. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2022;40(3):32–40. doi: 10.17116/molgen20224003132
19. Kawaguchi A., Kanai K., Satoh Y., et al. The evolution of Epstein–Barr virus inferred from the conservation and mutation of the virus glycoprotein gp350/220 gene. *Virus Genes*. 2009;38(2):215–223.
20. Correia S., Palser A., Karstegl C.E., et al. Natural variation of Epstein–Barr virus genes, proteins, and primary microRNA. *J Virol*. 2017;91(15):e00375–17.
21. Correia S., Bridges R., Wegner F., et al. Sequence variation of Epstein–Barr virus: viral types, geography, codon usage, and diseases. *J Virol*. 2018;92(22):e01132–18.
22. Смирнова К.В., Лубенская А.К., Сенюта Н.Б. и др. Вирус Эпштейна–Барр 1-го и 2-го типа (Herpesviridae: *Lymphocryptovirus*) и другие маркеры вируса у больных раком носоглотки в двух этнически и географически отличающихся регионах России. *Вопросы вирусологии*. 2023;68(4):291–301.
23. Weiss E.R., Alter G., Ogembo J.G., et al. Epstein–Barr virus load and genomic diversity are associated with generation of gp350-specific neutralizing antibodies following acute infectious mononucleosis. *J Virol*. 2016;91(1):e01562–16.
24. Соломай Т.В., Семененко А.В., Никитина Г.Ю., Шувалов А.Н. Прогнозные сценарии развития эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, на этапе отсутствия мер специфической профилактики и при их внедрении. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023;13(1):60–69. doi: 10.18565/epidem.2023.13.1.60-9
25. Потарская Е.В., Помогаева А.П., Уразова О.И. Клинические особенности течения Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей, перенёсших инфекционный мононуклеоз. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;(5):90–93.
26. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Особенности функционального состояния печени при различных вариантах Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни*. 2010;8(2):30–35.
27. Герасимов А.Н. Модели и статистический анализ в эпидемиологии инфекционных заболеваний. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;(3):80–83.
28. Герасимов А.Н., Сычева Н.В., Цыганкова А.Э. и др. Система «паразит–хозяин» с распределенным временем сохранения иммунитета. *Труды Института системного анализа Российской академии наук*. 2023;73(3):92–102.
29. Герасимов А.Н., Михеева И.В. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в России — кажущееся благополучие и скрытые угрозы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;(3):75–78.
30. Герасимов А.Н., Брико Н.И., Отвагин С.А. Математическое моделирование с целью прогнозирования заболеваемости корью. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2006;(2):15–18.
31. Цвиркун О.В., Самойлович Е.О., Тихонова Н.Т. и др. Сопоставление результатов исследования состояния популяционного иммунитета к вирусу краснухи у населения Республики Беларусь и Российской Федерации. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(5):909–918.

Глава 9

Эпидемиологический надзор за ВЭБ-инфекцией

В настоящее время эпидемиологический надзор признан основой борьбы с инфекционными болезнями, поскольку именно его результаты позволяют объективно оценить ситуацию по конкретной нозологической форме и разработать адекватные и эффективные профилактические и противоэпидемические меры, направленные на сохранение здоровья населения.

Несмотря на то что в настоящее время ВЭБ-инфекция в нашей стране представляет масштабную социально-экономическую проблему, эпидемиологический надзор за ней не организован. Источниками информации о проявлениях эпидемического процесса инфекции остаются статистический учёт и регистрация случаев ИМ, одним из возбудителей которого является ВЭБ. Этиологическая расшифровка при постановке указанного диагноза не предусмотрена, что не позволяет провести полноценный анализ, сформулировать эпидемиологический диагноз, составить адекватный прогноз, обеспечить планирование, своевременную корректировку и реализацию комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Таким образом, имеющийся арсенал данных недостаточен для успешного внедрения эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией и требует поиска дополнительных путей решения этой проблемы.

9.1. ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДСИСТЕМА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ

Основой эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией должны стать необходимые и достаточные сведения о популяции возбудителя и его хозяина, а также о факторах внешней среды (социальных и природных), в которой они существуют. Такой подход в полной мере будет соответствовать предложенной

в 1980-х гг. отечественным эпидемиологом Виталием Дмитриевичем Беляковым теории саморегуляции паразитарных систем [1].

Традиционно информационная база эпидемиологического надзора основана на сборе, хранении и обработке информации, полученной в рамках мониторингов. При этом слежение за популяцией хозяина может быть реализовано через эпидемиологический, иммунологический и клинический мониторинги. Оценка изменений в популяции ВЭБ должна основываться на результатах вирусологического и молекулярно-биологического мониторингов. Наблюдение за факторами окружающей среды складывается из социально-экологического мониторинга и мониторинга качества и эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий (рис. 9.1).

Согласно теории саморегуляции, сформулированной В.Д. Беляковым, в основе взаимодействия популяций паразита и хозяина лежат их гетерогенность и динамическая изменчивость, которые определяют неравномерность развития эпидемического процесса. В связи с этим основной задачей наблюдения за популяцией хозяина должно стать получение сведений о динамике изменения соотношения неинфицированных лиц, источников инфекции и индивидуумов с латентной ВЭБ-инфекцией на конкретной территории в разрезе возрастных, социальных и профессиональных групп.

Сбор информации о динамике изменения величины числа источников ВЭБ-инфекции, их возрастно-половой, социальной и профессиональной структуре, территориальном распространении, летальных исходах мог бы обеспечить эпидемиологический мониторинг. Однако на настоящий момент в Российской Федерации отсутствует официальный статистический учёт случаев ВЭБ-инфекции. При этом в форме государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» учитываются случаи ИМ, имеющего код B27 по МКБ-10 и включающего мононуклеоз, вызванный ВЭБ (B27.0), ЦМВ-мононуклеоз (B27.1), другой ИМ (B27.8), ИМ неуточнённый (B27.9). Такой подход к учёту приводит к искажению информации ввиду отсутствия этиологической расшифровки и невозможности разграничения первичного инфицирования ВЭБ и реактивации ВЭБ-инфекции.

Единственным выходом из сложившейся ситуации представляется корректировка формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» с введением следующих строк:

- первичная инфекция, вызванная ВЭБ;
- реактивация инфекции, вызванной ВЭБ.

Обеспечение должного статистического учёта двух форм инфекции основывается на их выявлении и регистрации специалистами клинического профиля при оказании медицинской помощи населению, что в настоящий момент не представляется возможным из-за отсутствия стандартного определения случая отдельных форм ВЭБ-инфекции. При этом нами накоплено достаточно сведений для того, чтобы его сформулировать.

Стандартное определение случая первичной ВЭБ-инфекции включает:

- клинические проявления ИМ или лимфопролиферации;

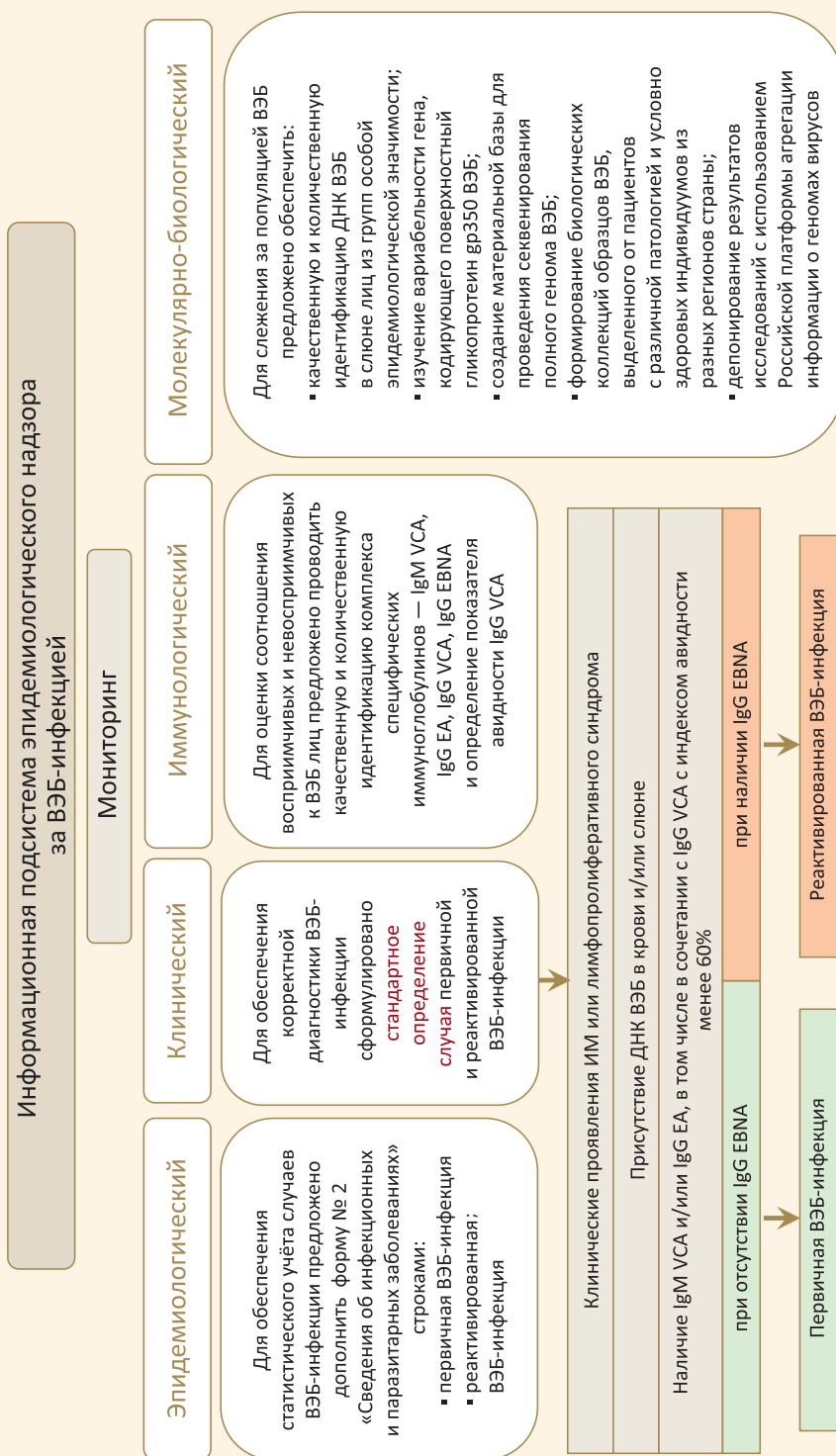


Рис. 9.1. Информационная подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией.

- присутствие ДНК ВЭБ в одной или нескольких биологических жидкостях (кровь, слюна, моча);
- наличие IgM VCA и/или IgG EA, в том числе в сочетании с IgG VCA с индексом avidности менее 60%, при отсутствии IgG EBNA.

Для реактивации ВЭБ-инфекции характерны:

- клинические проявления ИМ или лимфопролиферации;
- наличие ДНК ВЭБ в одной или нескольких биологических жидкостях (кровь, слюна, моча);
- наличие IgM VCA и/или IgG EA в сочетании с IgG VCA с индексом avidности более 70%, и IgG EBNA.

При первичном инфицировании и реактивации ВЭБ-инфекции, протекающей с выраженными клиническими проявлениями, имеют место клинические, молекулярно-биологические и серологические признаки.

При стёртых и бессимптомных формах диагноз устанавливается на основании результатов лабораторных исследований: наличие ДНК ВЭБ и/или соответствующего стандартному определению серологического профиля.

Кроме того, необходимо введение стандартного определения случая латентной ВЭБ-инфекции:

- отсутствие клинических проявлений ИМ или лимфопролиферации;
- отсутствие ДНК ВЭБ в исследуемых биологических жидкостях (кровь, слюна, моча);
- наличие IgG VCA с индексом avidности более 70% и IgG EBNA при отсутствии IgM VCA и IgG EA.

Чёткое следование алгоритмам стандартного определения случая ВЭБ-инфекции позволит повысить достоверность статистических данных не только о числе источников инфекции, но и о распространённости возбудителя среди населения конкретной территории.

Не менее важным способом наблюдения за популяцией хозяина является клинический мониторинг, т. к. даже внесение необходимых изменений в форму статистического учёта не позволит оценить вклад в эпидемический процесс лиц со стёртым и бессимптомным течением первичной и реактивированной ВЭБ-инфекции. Указанные индивидуумы формируют когорту скрытых источников инфекции и могут быть выявлены только в результате прицельного клинико-лабораторного обследования.

Введение обязательного обследования на маркеры ВЭБ лиц из приоритетных групп риска будет способствовать повышению качества клинического мониторинга ВЭБ-инфекции.

Кроме того, по изменению соотношения числа случаев заболеваний, протекающих бессимптомно, с незначительными клиническими проявлениями или манифестно, можно судить об активности эпидемического процесса. Анализ результатов эпидемиологических наблюдений свидетельствует о том, что усугублению обстановки, как правило, предшествует рост удельного веса лиц с тяжёлым течением инфекции, который определяет увеличение числа официально зарегистрированных случаев болезни.

Организация и проведение клинического мониторинга ВЭБ-инфекции на настоящий момент сопряжены с рядом проблем, которые предстоит решить.

В их числе — низкий уровень осведомлённости медицинских работников по вопросам эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции. Решение этой проблемы должно быть основано на корректировке программ основного и дополнительного медицинского образования для специалистов разного профиля.

Ещё одним не менее важным препятствием в организации эффективного мониторинга является отсутствие возможности систематизации информации о клинических проявлениях ВЭБ-инфекции у пациентов. Основной платформой сбора указанной информации в медицинских организациях является единая медицинская информационно-аналитическая система. В перспективе представляется целесообразной интеграция в неё модуля, позволяющего проводить обработку информации для последующего эпидемиологического анализа.

В рамках иммунологического мониторинга необходимо проводить оценку гетерогенности популяции хозяина по уровню иммунной защиты относительно ВЭБ в разные периоды взаимодействия с возбудителем. В научной литературе приводятся сведения о снижении индуцированной продукции интерферонов- α и - γ у пациентов с ИМ [2, 3]. На фоне первичной и реактивированной ВЭБ-инфекции происходят изменения в клеточном звене иммунитета: рост числа цитотоксических $CD8^+$ -Т-лимфоцитов, способных распознавать и уничтожать инфицированные вирусом клетки хозяина и выраженный дефицит В-лимфоцитов, являющихся основными мишенями ВЭБ. У пациентов с клиническими проявлениями ИМ, вне зависимости от возраста, число В-лимфоцитов с фенотипами $CD19^+ CD21^+ CD81^+$, $CD19^+ CD21^- CD81^+$ и $CD19^+ CD21^+ CD81^-$ достоверно снижено по сравнению со здоровыми лицами [4, 5].

Несмотря на то что оценка описанных показателей состояния клеточного иммунитета может быть важным компонентом в клинической практике и необходима для назначения пациенту адекватной терапии, в рамках иммунологического мониторинга большее значение будет иметь качественная и количественная идентификация комплекса специфических иммуноглобулинов: IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA, а также определение показателя avidности IgG VCA. Такой подход позволит восполнить отсутствующие ввиду некорректно организованных регистрации и статистического учёта случаев ВЭБ-инфекции сведения и получить информацию о числе лиц с маркерами первичного инфицирования, реактивации и латентной ВЭБ-инфекции в заданной группе индивидуумов в конкретный момент времени на определённой территории [6].

Кроме того, определение частоты обнаружения IgG VCA и IgG EBNA в динамике по годам и месяцам позволит оценить изменение соотношения восприимчивых и невосприимчивых к ВЭБ лиц, что является важным в анализе эпидемической ситуации и необходимым для корректировки проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Основным условием организации иммунологического мониторинга является его непрерывность, обеспечивающая обследование репрезентативной выборки через чётко заданные интервалы. При этом оценку частоты выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции необходимо проводить в разных возрастных группах и повсеместно.

Наблюдение за популяцией ВЭБ может быть реализовано посредством динамической оценки интенсивности его циркуляции, изменчивости, появления новых генетических вариантов или свойств с использованием вирусологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Вирусологический мониторинг ВЭБ — достаточно трудоёмкий, поскольку требует создания моделей воспроизводства данного патогена в культуре клеток или организме млекопитающих. Поскольку человек является единственным естественным хозяином ВЭБ, долгое время невозможно было получить биологическую модель, которая могла позволить изучать репродукцию вируса в организме лабораторных животных. В ходе зарубежных исследований установлено, что к экспериментальному заражению ВЭБ могут быть восприимчивы широконосые обезьяны, использование которых затруднено по ряду причин, включая экономические. Также не исключено заражение мышей с иммунодефицитом, полученных с использованием компонентов иммунной системы человека (гуманизированные мыши). Наиболее доступным является инфицирование лабораторных животных присущими им γ -герпесвирусами, что, однако, не позволяет добиться высокого сходства с ВЭБ-инфекцией, протекающей в организме человека. Таким образом, каждая из описанных биологических моделей имеет ряд значимых недостатков для применения в широких мониторинговых исследованиях [7].

Использование моделей на основе культур клеток также сопряжено с рядом трудностей, в первую очередь из-за избирательной селективности ВЭБ. Оптимальной в этом отношении является культура В-клеток [8]. При этом нам не удалось провести оценку чувствительности ВЭБ к растворам химических дезинфектантов с использованием только одного культурального метода ввиду отсутствия у ВЭБ цитопатического эффекта. Дополнительная сложность заключается в получении изначально неинфицированной ВЭБ культуры В-клеток из-за широкой распространённости патогена в популяции хозяина. Это ограничивает возможности вирусологических исследований и требует поиска иных методов для наблюдения за популяцией ВЭБ.

Интенсивное развитие молекулярно-биологических технологий в последнее десятилетие способствовало возникновению нового направления исследования патогенов. При этом ряд объективных трудностей не позволил мировому научному сообществу накопить достаточно данных о геномном разнообразии ВЭБ. С 1984 г., когда была анонсирована информация о расшифровке нуклеотидной последовательности ДНК ВЭБ, по настоящий момент учёным удалось выявить наличие двух генотипов по гену *EBNA2*, из которых превалирующим повсеместно является ВЭБ 1(A), и нескольких вариантов по гену *LMPI*, кодирующему латентный мембранный белок. Несмотря на то что ряд вариантов *LMPI* получили своё название по региону, в котором они были выявлены, конкретной привязки к географической территории установлено не было. Кроме того, эти гены кодируют белки латентной фазы жизненного цикла вируса, в то время как с эпидемиологической точки зрения больший интерес представляют протеины вируса, ответственные за его литические процессы.

В настоящей монографии представлены результаты изучения вариативности гена *BLLF1*, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350, обеспечиваю-

щий взаимодействие ВЭБ с клетками хозяина и являющийся одной из основных мишеней вируснейтрализующих антител. Это определяет интерес анализа этого гена в рамках молекулярно-генетического мониторинга, направленного на изучение гетерогенности популяции вируса.

На современном этапе молекулярно-генетический мониторинг за ВЭБ в России не организован. В клинической практике лабораторная диагностика ограничивается качественной идентификацией ДНК ВЭБ в крови и слюне методом ПЦР. Количественное определение в рамках рутинных исследований, как правило, не проводится. Изучение изменчивости возбудителя в настоящее время осуществляется исключительно в рамках научных работ, при этом исследования, проводимые в нашей стране, являются единичными и сконцентрированы на выявлении основных генотипов ВЭБ по гену *EBNA2* и вариантов по гену *LMP1*, кодирующему латентный мембранный белок. Связи указанных геновариантов вируса с уровнями заболеваемости ВЭБ-инфекцией на текущий момент не выявлено.

В результате сопоставления последовательностей gp350 российских образцов с таковыми из других стран и регионов мира выявлены особенности ВЭБ, циркулирующего среди коренных жителей нашей страны. Полученные сведения могут стать отправной точкой в организации молекулярно-генетического мониторинга за ВЭБ, который в последующем позволит получить достаточно данных для выявления взаимосвязей между генетическими особенностями циркулирующего возбудителя и развитием эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в стране и в отдельных её регионах, оценить эффективность проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий, своевременно их скорректировать и разработать прогнозные сценарии. Выбор гена *BLLF1* для проведения мониторинговых исследований актуален также в связи с использованием гликопротеина gp350 для разработки кандидатных препаратов для специфической профилактики ВЭБ-инфекции, что позволит в перспективе проводить оценку соответствия циркулирующих и вакцинных вариантов вируса и корректировать тактику иммунизации [9].

Одной из причин, предопределяющих неудачи в расшифровке нуклеотидных последовательностей ДНК ВЭБ, является низкая концентрация генетического материала в биологических жидкостях и секретах больного с первичной или реактивированной ВЭБ-инфекцией. Нами было установлено, что оптимальным материалом для исследования в рамках молекулярно-генетического мониторинга может стать слюна, что обусловлено простотой отбора проб и присутствием в них ДНК ВЭБ в концентрации, позволяющей провести секвенирование.

Перспективным представляется формирование биологических коллекций образцов, содержащих ВЭБ, для проведения в последующем углублённых исследований в рамках полногеномного секвенирования. Кроме того, для сбора и хранения информации о расшифрованных геномах потребуются специальные программные продукты, позволяющие накапливать, систематизировать, а в дальнейшем и анализировать данные. В нашей стране на базе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора создана Российская платформа агрегации информации о геномах вирусов. Представ-

ляется целесообразным использование этой платформы для обработки данных, собранных в рамках молекулярно-генетического мониторинга ВЭБ.

Таким образом, в данный момент в России на фоне острой необходимости внедрения молекулярно-генетического мониторинга за ВЭБ как единственно доступного способа слежения за вирусом имеются все необходимые условия для его организации и последующего развития. Интеграция молекулярно-генетического мониторинга за ВЭБ в нормативно-правовое поле даст толчок в развитии этого вида мониторинга и позволит получить исчерпывающую информацию о популяции ВЭБ, циркулирующего среди населения нашей страны.

Резюмируя изложенное, необходимо ещё раз подчеркнуть, что информационная подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией в России на настоящий момент не сформирована. Для её разработки обязательным представляется:

- введение стандартного определения случая отдельных форм ВЭБ-инфекции;
- корректировка форм официального статистического учёта инфекционных заболеваний с введением дополнительных строк, включающих первичную и реактивированную ВЭБ-инфекцию;
- утверждение и внедрение в практику клинической работы алгоритмов диагностики ВЭБ-инфекции;
- включение модуля сбора, хранения и передачи информации о случаях инфекционных болезней в единую медицинскую информационно-аналитическую систему, функционирующую в медицинских организациях России;
- выделение в качестве целевого гена для организации молекулярно-биологического мониторинга *BLLF1*, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350;
- создание материальной базы для проведения секвенирования полного генома ВЭБ и формирование биологических коллекций образцов ВЭБ, выделенных из разных регионов страны от пациентов с различной патологией и условно здоровых индивидуумов;
- депонирование результатов молекулярно-генетических исследований с использованием Российской платформы агрегации информации о геномах вирусов;
- обеспечение доступа к сведениям о демографической структуре и миграции населения, результатам специальной оценки условий труда в рамках межведомственного взаимодействия;
- введение дополнительного раздела по профилактике ВЭБ-инфекции в санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

9.2. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПОДСИСТЕМА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ

Основу диагностической подсистемы эпидемиологического надзора составляет эпидемиологический анализ, результаты которого строятся на сведениях, собранных в ходе различных мониторингов, а также скринингов и специально организованных выборочных эпидемиологических исследований.

Отсутствие на современном этапе действующей системы мониторингов не позволяет использовать их для выявления основных особенностей эпидемического процесса ВЭБ-инфекции. В настоящей работе для восполнения недостающих данных был предложен подход, основанный на комплексной оценке сведений о заболеваемости ИМ, частоте выявления специфических иммуноглобулинов к белкам ВЭБ и генетического материала вируса среди лиц, относящихся к разным социально-возрастным группам. Внедрение описанного опыта в практику позволит проводить ретроспективный анализ эпидемического процесса ВЭБ-инфекции: оценивать тенденции его развития, выявлять территории, группы и периоды риска, устанавливать основные условия и причины ухудшения ситуации, определять эффективность проводимых мероприятий, осуществлять их корректировку, составлять прогноз.

Для оценки тенденций развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции недостаточно ограничиваться только показателем заболеваемости. Хроническое течение болезни с постоянным присутствием вируса в организме инфицированных лиц требует обязательного расчёта показателя распространённости (превалентности) ВЭБ-инфекции в разрезе территорий и социально-возрастных групп, а также анализа его изменений во времени.

Ухудшение эпидемической ситуации, проявляющееся в превышении показателей заболеваемости и превалентности расчётного порогового значения для конкретной территории или возрастной группы, будет являться основанием для проведения оперативного эпидемиологического анализа. Поводом для перехода к такому виду анализа также может стать выявление предвестников эпидемического неблагополучия, к которым применительно к ВЭБ-инфекции следует отнести:

- рост заболеваемости ИМ, острым тонзиллофарингитом, инфекциями верхних дыхательных путей;
- изменение иммунологической структуры здорового населения в сторону увеличения числа неинфицированных ВЭБ лиц и снижения превалентности IgG EBNA;
- появление геновариантов вируса, ранее не циркулировавших на определённой территории.

При переходе на оперативную оценку эпидемической ситуации ВЭБ-инфекции необходимо провести корректировку параметров сбора данных в рамках описанных в настоящей главе мониторингов. Если для ретроспективного анализа достаточно компоновать данные по годам и месяцам, то в рамках оперативного анализа целесообразен еженедельный или ежедневный сбор информации.

Отдельным направлением оперативного эпидемиологического анализа должна стать работа в очагах ВЭБ-инфекции. По аналогии с другими инфекционными болезнями, очагом ВЭБ-инфекции следует считать место постоянного или длительного пребывания больного, где возможна реализация механизмов передачи возбудителя с последующим инфицированием других людей и развитием у них заболевания. Границы очагов ВЭБ-инфекции необходимо определять исходя из сведений, собранных в результате мониторингов.

В зависимости от фазы течения ВЭБ-инфекции можно выделить два типа очагов: активные (где есть источники ВЭБ-инфекции) и латентные очаги, в которых

присутствуют индивидуумы с латентной ВЭБ-инфекцией. Необходимо к тому же ранжировать очаги ВЭБ-инфекции в зависимости от места их формирования (домашние очаги, очаги в медицинских, детских образовательных организациях, организациях социальной направленности и т. д.). При этом наибольшую эпидемиологическую значимость представляют активные очаги ВЭБ-инфекции, сформированные в организациях медицинского и социального профилей, а также в детских коллективах. Оперативный эпидемиологический анализ в латентных очагах ВЭБ-инфекции проводить нецелесообразно.

При работе в активном очаге ВЭБ-инфекции необходимо установить его границы, выявить все возможные источники инфекции, определить перечень контактных лиц, к которым необходимо отнести как индивидуумов, не имевших ранее встречи с ВЭБ, так и лиц с латентной инфекцией. За активным очагом обязательно установление динамического наблюдения на срок инкубационного периода ВЭБ-инфекции (42 дня), а всех выявленных контактных лиц необходимо обследовать в соответствии с алгоритмом (см. главу 8) в момент выявления очага и на протяжении периода его существования. В очагах, сформированных в детских коллективах, медицинских и социальных организациях, в рамках оперативного эпидемиологического анализа необходимо проведение оценки объема и качества дезинфекционных мероприятий.

Результаты ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа составляют основу эпидемиологического диагноза, который должен содержать краткую характеристику обстановки по ВЭБ-инфекции в определённый период на конкретной территории или в отдельном очаге.

Эпидемиологический диагноз для отдельно взятой территории должен включать следующие позиции:

- характер заболеваемости (спорадическая, очаговая, вспышечная, эпидемический подъём);
- уровень превалентности ВЭБ-инфекции в целом среди населения территории, в отдельных населённых пунктах и их частях, а также в разрезе возрастных групп;
- перечень территорий риска — населённых пунктов или их частей с наиболее высокими показателями заболеваемости первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией;
- перечень групп риска заболеваемости первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией по полу, возрасту, социальному статусу;
- основные причины, способствовавшие эпидемическому неблагополучию.

Эпидемиологический диагноз для очага ВЭБ-инфекции формулируется исходя из следующих характеристик:

- очаг с единичным или множественными случаями болезни (при наличии нескольких больных в одном очаге необходимо указать, одновременно или последовательно произошло заражение или развитие реактивации ВЭБ-инфекции);
- активный или латентный;
- домашний или в организованном коллективе;
- ограничен пределами квартиры, подъезда, жилого дома, группы, класса, детской дошкольной организации, школы и т. п.;

- продолжительность существования очага (в сутках) — очаг локализован или нет (отсчёт ведётся с момента выявления очага, учитывается весь период нахождения в очаге источника (источников) инфекции и 42 дня после его изоляции или прекращения у него выделения вируса со слюной);
- источник инфекции (выявлен или нет, выявлен при каких обстоятельствах, больной какой формой ВЭБ-инфекции является источником инфекции в очаге);
- число контактных лиц и их характеристика в зависимости от возраста, пола, социального статуса, наличия или отсутствия у них ВЭБ-инфекции;
- механизм, пути и факторы передачи ВЭБ, задействованные в очаге.

Корректно сформулированный эпидемиологический диагноз позволит составить достоверный прогноз развития ситуации с учётом проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий. Для ВЭБ-инфекции эпидемиологический прогноз основывается на экстраполяции выявленных закономерностей на предстоящий период. При этом адекватность прогноза будет зависеть от качества предшествовавшего ему эпидемиологического анализа. Разработанная нами математическая модель даёт возможность строить прогноз развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции с учётом различных сценариев как при отсутствии мер специфической профилактики, так и при введении потенциальной вакцинации.

Таким образом, диагностическая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией включает ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ, результаты которого позволяют сформулировать эпидемиологический диагноз и составить прогноз развития ситуации (**рис. 9.2**). Ранее комплексный эпидемиологический анализ ситуации по ВЭБ-инфекции в России не проводился и впервые представлен в настоящей работе. Результаты исследований позволили сформулировать перечень основных предвестников эпидемиологического неблагополучия по ВЭБ-инфекции, дать классификацию очагов и выделить очаги наибольшей эпидемической значимости, определить критерии формулировки эпидемиологического диагноза.

9.3. УПРАВЛЕНЧЕСКАЯ ПОДСИСТЕМА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ

Управленческая подсистема эпидемиологического надзора должна быть нацелена на эффективное воздействие на эпидемический процесс ВЭБ-инфекции, являющийся непосредственным объектом управления (**рис. 9.3**). В качестве субъектов в данной подсистеме выступают органы административного управления, федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора, юридические лица и индивидуальные предприниматели, осуществляющие хозяйственную деятельность на заданной территории. Разделение сфер управления между данными субъектами определено Федеральным законом от 30.03.1999 № 5 2-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

Управление осуществляется посредством механизма, в основе которого лежит правовое обеспечение — действующие законодательные и нормативные

Диагностическая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией

Ретроспективный эпидемиологический анализ

Определены критерии перехода от ретроспективного к оперативному эпиданализу:

- ухудшение эпидемической ситуации по ВЭБ-инфекции, проявляющееся в превышении показателей заболеваемости и превалентности расчётного порогового значения для конкретной территории или возрастной группы;
- выявление одного или нескольких предвестников эпидемического неблагополучия:
 - рост заболеваемости ИМ, острым тонзиллофарингитом, инфекциями верхних дыхательных путей;
 - изменение иммунологической структуры здорового населения в сторону увеличения числа неинфицированных ВЭБ лиц и снижения показателя превалентности по IgG EBNA;
 - появление генотипов вируса, ранее не циркулировавших на данной территории

Оперативный эпидемиологический анализ

Разработана классификация очагов ВЭБ-инфекции:

- в зависимости от фазы течения инфекции:
 - активные, где присутствуют больные первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией;
- в зависимости от места формирования очага:
 - домашние очаги;
 - очаги в организованных коллективах (медицинских, детских образовательных организациях, организациях социального обслуживания и т.д.)

Эпидемиологический диагноз

Определены характеристики, которые необходимо отразить при формулировке эпидемического диагноза:

- для ВЭБ-инфекции на территории:
 - характер заболеваемости первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией;
 - уровень превалентности ВЭБ-инфекции;
 - перечень территорий риска;
 - перечень групп риска первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции;
- причины эпидемического неблагополучия;
 - для очага ВЭБ-инфекции:
 - очаг активный или латентный;
 - сформирован по месту жительства или в организованном коллективе;
 - число больных разными формами ВЭБ-инфекции в очаге;
 - границы очага;
 - продолжительность существования очага;
 - источник инфекции;
 - число контактных лиц, их поло-возрастная и иммунологическая характеристика;
 - механизм, пути и факторы передачи

Рис. 9.2. Диагностическая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией.

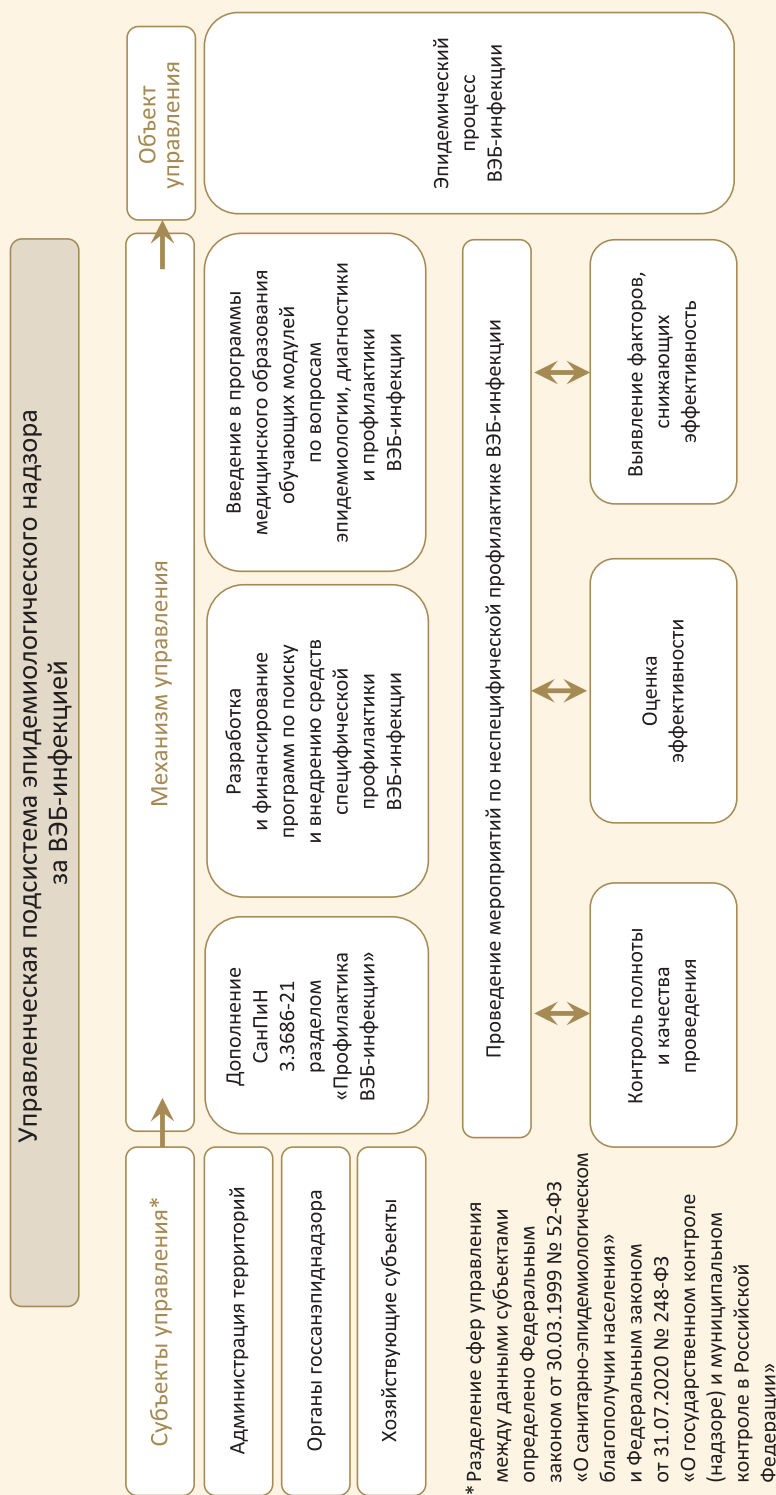


Рис. 9.3. Управленческая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией.

правовые акты. Поскольку основными силами и средствами воздействия на эпидемический процесс являются профилактические и противоэпидемические мероприятия, необходимо организовать их тщательное планирование.

Проведение мероприятий должно происходить при непосредственном контроле со стороны субъектов управления. Такой контроль осуществляется органами федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора в ходе мероприятий, предусмотренных Федеральным законом от 31.07.2020 № 248-ФЗ «О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации», а также хозяйствующими субъектами в рамках производственного контроля, требования к которому определены Федеральным законом от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

Основные задачи контроля заключаются в анализе полноты и качества проводимых мероприятий, оценке их эффективности применительно к эпидемической обстановке на конкретной территории в заданный момент, выявлении факторов, снижающих эффективность профилактической работы (недостаточное финансовое, техническое и кадровое обеспечение, отсутствие требуемого уровня подготовки персонала и др.). По результатам контроля необходимо принятие управленческих решений, направленных на повышение качества и эффективности воздействия на эпидемический процесс ВЭБ-инфекции.

На современном этапе на фоне выраженного эпидемического неблагополучия в России не сформирован механизм управления эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции, действующие санитарно-эпидемиологические правила и нормы не содержат требований по её профилактике. В монографии впервые представлен разработанный нами комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий и предложен механизм управления эпидемическим процессом, который может быть использован при организации эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией. Для этого потребуются внесение изменений в действующие нормативные правовые акты, разработка и финансирование программ, направленных на поиск и внедрение эффективных способов профилактики ВЭБ-инфекции, введение в программы всех уровней медицинского образования тематики, посвящённой эпидемиологии, диагностике и профилактике ВЭБ-инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 9

На настоящий момент в России отсутствует целостная система надзора за ВЭБ-инфекцией, позволяющая осуществлять эффективное воздействие на эпидемический процесс. На фоне выраженного эпидемического неблагополучия не разработан и не организован алгоритм сбора информации о популяциях ВЭБ и его хозяина, а также о социальных и природных факторах влияния на распространение ВЭБ-инфекции. На современном этапе единственным источником сведений о проявлениях эпидемического процесса ВЭБ-инфекции остаются данные о регистрации случаев ИМ, что создаёт искажённое представление об интенсивности и динамике заболеваемости ввиду отсутствия этиологической расшифровки диагноза, невозможности оценить частоту встречаемости иных

форм болезни, а также не учитывается распространённость ВЭБ-инфекции среди населения. Недостаток достоверной информации не позволяет реализовать возможности диагностической и управленческой подсистем эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией.

Изложенные в настоящей главе подходы к организации эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией охватывают все его подсистемы (информационную, диагностическую и управленческую) и позволяют сформировать эффективный механизм управления эпидемическим процессом, для реализации которого в перспективе потребуется:

- внесение в форму официального статистического учёта инфекционных заболеваний первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией;
- включение модуля сбора, хранения и передачи информации о случаях инфекционных болезней в единую медицинскую информационно-аналитическую систему;
- создание материальной базы для проведения секвенирования полного генома ВЭБ;
- формирование биологических коллекций образцов ВЭБ, выделенного от пациентов с различной патологией и условно здоровых индивидуумов из разных регионов страны;
- депонирование результатов молекулярно-генетических исследований с использованием Российской платформы агрегации информации о геномах вирусов;
- обеспечение доступа к сведениям о демографической структуре и миграции населения, результатам специальной оценки условий труда в рамках межведомственного взаимодействия;
- введение дополнительного раздела по профилактике ВЭБ-инфекции в СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Также необходимо отметить, что эффективное управление эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции невозможно без введения финансируемых программ, направленных на продолжение научного поиска средств противодействия ВЭБ-инфекции, включая создание вакцин, а также разработку программных продуктов, позволяющих проводить системный анализ эпидемической ситуации. Не менее значимыми аспектами являются профессиональная подготовка медицинских работников различных специальностей и разработка современных наглядных методов и средств информирования населения по вопросам эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 9

1. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Акимкин В.Г. Особенности саморегуляции эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4). *Вопросы вирусологии*. 2023;68(4):343–354. doi: 10.36233/0507-4088-170
2. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П., Наровлянский А.Н. Интерфероновый статус как метод определения неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека. *Журнал микро-*

- биологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019;96(3):91–99. doi: 10.36233/0372-9311-2019-3-91-99
3. Кукушкина Е.А., Котелева С.И., Бляхер М.С. и др. Изменение состояния интерфероновой защиты у детей, больных инфекционным мононуклеозом, в динамике заболевания. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(1):157–164. doi: 10.15789/2220-7619-TIP-1349
4. Триско А.А., Колесникова Н.В., Авдеева М.Г. и др. Особенности клеточного иммунитета при острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015;(4):13–16.
5. Чуйкова К.И., Попова О.А. Совершенствование терапии инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции*. 2012;11(4):48–51.
6. Свитич О.А., Зверев В.В., Соломай Т.В. и др. Возможности банка биологических образцов для серологического мониторинга инфекционной заболеваемости. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(11):3693. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3693
7. Fujiwara S., Nakamura H. Animal models for gammaherpesvirus infections: recent development in the analysis of virus-induced pathogenesis. *Pathogens*. 2020;9(2):116. doi: 10.3390/pathogens9020116
8. Nagy N. Establishment of EBV-infected lymphoblastoid cell lines. *Methods Mol Biol*. 2017;1532:57–64.
9. Соломай Т.В., Малахова М.В., Шитиков Е.А. и др. Вирус Эпштейна–Барр: оценка вариабельности генов *gp350* и *EBNA2*. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2022;40(3):32–40. doi: 10.17116/molgen20224003132

Научное издание

*Василий Геннадьевич Акимкин
Татьяна Анатольевна Семененко
Татьяна Валерьевна Соломай*

Эпидемиология герпесвирусных инфекций человека

Выпускающий редактор О.В. Устинкова
Редактор А.М. Саардак
Оформление В.И. Архипов
Корректор Г.И. Федоровская

Подписано в печать 15.04.2026.
Формат 70×100 1/16. Объем 14,5 п. л.
Тираж – 300 экз.

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А. www.crie.ru

Отпечатано в типографии «Радуга».
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А
www.raduga-print.ru