

38. Nano F.E., Zhang N., Cowley S.C. et al. A Francisella tularensis pathogenicity island required for intramacrophage growth. *J. Bacteriol.* 2004, 186 (19): 6430-6436. doi: 10.1128/JB.186.19.6430-6436.2004.
39. Novick R.P., Geisinger E. Quorum sensing in staphylococci. *Annu. Rev. Genet.* 2008, 42: 541-546.
40. O'Toole G., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu. Rev. Microbiol.* 2000, 54: 49-79.
41. Panayidou S., Ioannidou E., Apidianakis Y. Human pathogenic bacteria, fungi, and viruses in *Drosophila*: Disease modeling, lessons, and shortcomings. *Virulence.* 2014, 5 (2): 253-269.
42. Rahme L.G., Ausubel F. M., Cao H. et al. Plants and animals share functionally common bacterial virulence factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000, 97: 8815-8821.
43. Rajashekara G., Glasner J.D., Glover D.A. et al. Comparative whole-genome hybridization reveals genomic islands in *Brucella* species. *J. Bacteriol.* 2004, 186 (15): 5040-5051.
44. Riyara D., Buddhisa S., Korbsrisate S. et al. Neutrophil extracellular traps exhibit antibacterial activity against *Burkholderia pseudomallei* and influenced by bacterial and host factors. *Infect. Immun.* 2012, 80 (11): 3921-3929.
45. Seper A., Hosseinzadeh A., Gorkiewicz G. et al. *Vibrio cholerae* evades neutrophil extracellular traps by the activity of two extracellular nucleases. *PLoS Pathog.* 2013, 9(9): e1003614. doi: 10.1371/journal.ppat.1003614.
46. Tyndall R.L., Hand R.E., Mann R.C. et al. Application of flow cytometry to detection and characterization of *Legionella* spp. *Appl. Environ. Microbiol.* 1985, 49 (4): 852-857.
47. Wartha F., Beiter K., Albiger B. et al. Capsule and D-alanylated lipoteichoic acids protect *Streptococcus pneumoniae* against neutrophil extracellular traps. *Cell. Micro.* 2007, 9: 1162-1171.
48. Wertheim H.F., Waish E., Choudhury R. et al. Key role for clumping factor B in *Staphylococcus aureus* nasal colonization of humans. *PLoS Med.* 2008, 5 (1): 17.
49. Williamson D.A., Mills G., Johnson J.R. et al. In vivo correlates of molecularly inferred virulence among extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) in the wax moth *Galleria mellonella* model system. *Virulence.* 2014, 5 (3): 388-393.
50. Yoong P., Cywes-Bentley C., Pier G.B. et al. Poly-N-acetylglucosamine expression by wild-type *Yersinia pestis* is maximal at mammalian, not flea, temperatures. *mBio.* 2012, 3(4): e00217-12. doi:10.1128/mBio.00217-12.

*Поступила 16.06.06*

Контактная информация: Шмелькова Татьяна Петровна, к.б.н.,  
410005, Саратов, Университетская, 46, р.т. (8452) 51-52-30

© Л.В.ПУЗЫРЕВА, А.Д.САФОНОВ, 2016

*Л.В.Пузырева, А.Д.Сафонов*

## **ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРРА, У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Омский государственный медицинский университет

Обзор посвящен особенностям клинических проявлений инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) у ВИЧ-инфицированных пациентов, вопросам диагностики и проведению противовирусной терапии в случае сочетания данных инфекций. У лиц на стадии СПИД развиваются опухолевые образования, ассоциированные с ВЭБ: неходжкинские лимфомы, в том числе лимфома Беркитта, первичная В-клеточная лимфома ЦНС, назофарингеальная карцинома. Известно, что возникновение лимфоидных интерстициальных пневмонитов и лейкоплакии ассоциировано с ВЭБ. В настоящее время известен большой перечень препаратов, являющихся ингибиторами репликации ВЭБ, однако нет четкой патогенетически обоснованной схемы лечения больных с данной инфекцией на фоне ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барра, инфекционный мононуклеоз, ВИЧ-инфекция, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, первичная В-клеточная лимфома ЦНС, назофарингеальная карцинома, лечение вируса ВЭБ

*L.V.Puzyreva, A.D.Safonov*

## INFECTIONS CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS IN HIV-INFECTED PATIENTS

Omsk State Medical University, Russia

The review is dedicated to features of clinical manifestations of infections caused by Epstein-Barr virus (EBV) in HIV-infected patients, problems of diagnostics and execution of anti-viral therapy in the case of combination of these infections. Individuals at AIDS stage develop tumors, associated with EBV: non-Hodgkin's lymphomas, including Berkitt's lymphoma, primary B-cell lymphoma of CNS, nasopharyngeal carcinoma. Formation of lymphoid interstitial pneumonitis and leukoplakia is known to be associated with EBV. A large list of preparations that are inhibitors of EBV replication are currently known, however, there is no clear pathogenetically justified therapy scheme for patients with this infection against the background of HIV-infection.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 6, P. 108—116

Key words: Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, HIV-infection, non-Hodgkin's lymphoma, Berkitt's lymphoma, primary B-cell lymphoma of CNS, nasopharyngeal carcinoma, EBV therapy

В современном мире герпесвирусные инфекции широко распространены среди населения. Герпес-вирусы способны поражать практически все органы и системы человека, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции, во всех этих случаях оказывая существенное влияние на состояние иммунной системы организма. Есть мнение, что индуцированные вирусными инфекциями иммунодефициты необходимо выделять как самостоятельные состояния — «предболезни» [3, 10].

В последние годы произошел подъем заболеваемости ВИЧ-инфекцией [9, 11, 13, 18], что также определяет значимость изучения инфекций герпес-вирусами, поскольку ВИЧ-инфекция сопровождается развитием оппортунистических заболеваний, среди которых герпесвирусные инфекции занимают одно из главных мест [1]. У ВИЧ-позитивных лиц происходит активация ВЭБ, существующих в организме в латентной форме, приводя к генерализация процесса с множественными поражениями, в том числе к злокачественным новообразованиям [2, 21].

Течение инфекции, вызываемой ВЭБ на фоне ВИЧ-инфекции, представляет собой большой интерес и требует изучения, разработки новых методов диагностики и адекватных подходов к проведению профилактической и лечебной противовирусной терапии в случае сочетания этих инфекций.

ВЭБ представляет собой В-лимфотропный вирус человека, относящийся к семейству Herpesviridae, подсемейству Gammaherpesviridae и роду Lymphocryptovirus согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов (2005). Вирус содержит ДНК, имеющую форму двойной спирали. Вирион состоит из капсида в форме икосаэдра, окруженного оболочкой, со-

державшей липиды. В процессе репликации вируса можно обнаружить антигены вируса: ранний антигенный комплекс (ЕА), антигены вирусного капсида (VCA), ядерный антиген (ЕВNA) и антигены мембраны (LMP). В настоящее время установлены две клеточные линии вируса — ВЭБ-1 и ВЭБ-2 (известные также как тип А и тип В). Эти штаммы вируса распространены повсеместно и имеют различия в экспрессии генов в течении латентной инфекции, но не имеют различий в клинической симптоматике и течении заболевания [39].

Источник инфекции — больной клинически манифестными формами инфекционного мононуклеоза человек, в том числе и больные со стертыми формами болезни, представляющие наибольшую эпидемиологическую опасность.

Большинство авторов придерживаются мнения, что основной механизм передачи инфекции — аэрогенный, реализующийся воздушно-капельным путем. Ворота инфекции является ротоглотка. Фактор передачи — контаминированная вирусом слюна. Возможно заражение через содержащие вирус пищевые продукты, а также бытовым путем через руки и предметы обихода. В литературе имеются сведения об исследованиях, подтверждающих возможность гемотрансфузионного пути передачи ВЭБ [30]. Есть данные о возможности полового пути передачи и выделении ВЭБ из секрета цервикального канала и спермы [31]. Описаны редкие случаи трансплацентарной передачи ВЭБ, при которых происходило поражение сердца, глаз, печени плода. Некоторые авторы говорят о возможности интранатальной передачи ВЭБ при прохождении ребенка по родовым путям. Вертикальный путь передачи изучен недостаточно, однако доказано, что грудное молоко кормящих матерей может содержать ВЭБ [18].

Первичной инфекции подвержены преимущественно дети раннего возраста. В раннем возрасте инфекция обычно протекает в легкой форме, не имеет специфических проявлений и клинически незаметна. Вторая волна сероконверсии к вирусу начинается с подъемом социальной активности в подростковом периоде и молодом возрасте. К окончанию подросткового возраста большинство людей являются уже сероположительными. Вирус выделяется во внешнюю среду из ротоглотки в течение 18 месяцев после первичной инфекции. Затем выделение вируса периодически наблюдается у всех серопозитивных лиц при отсутствии клинических симптомов. У 15 — 25% здоровых серопозитивных лиц вирус выделяют из смывов ротоглотки, а у иммунодефицитных, в т. ч. ВИЧ-инфицированных — в 25 — 50% случаев [2].

Доказано повышение восприимчивости к ВИЧ-инфекции при острой инфекции ВЭБ. Это связано с увеличением количества ССR-5 хеморецепторов, отвечающих за проникновение ВИЧ в CD4+ клетки [2, 19]. Реактивация латентной инфекции ВЭБ у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне развития иммунодефицита может происходить в любом возрасте [10].

По данным литературы первичная репликация вируса происходит в эпителии слизистой оболочки ротоглотки, носоглотки, протоках слюнных желез и в лимфоидных образованиях. Далее вирус начинает диссеминировать гематогенным и лимфогенным путем, поражая В-лимфоциты.

Была доказана связь между В-лимфоцитами и развитием заболевания, вызванного ВЭБ [29, 35], у детей с врожденным генетическим заболеванием

— болезнью Брутона, характеризующейся отсутствием В-лимфоцитов. При этом в ряде других научных статей описывается поражение ВЭБ плоского, железистого эпителия, гладкомышечных клеток, НК-клеток, моноцитов, макрофагов. Но тем не менее, основными резервуарами ВЭБ являются В-лимфоциты.

Пораженные В-лимфоциты начинают под влиянием мутагенов вируса интенсивно пролиферировать и трансформироваться. В инфицированных вирусом клетках возможно два вида размножения: литический, приводящий к лизису клетки-хозяина, и латентный, когда число вирусных копий небольшое и клетка не разрушается, а вирус в них находится пожизненно. В результате взаимодействия вируса и макроорганизма происходит активация механизмов апоптоза, адгезии, активация Т-лимфоцитарных реакций и распознавание чужеродных антигенов [20]. На основе этих нарушений, по мнению многих авторов, формируется вторичный иммунодефицит, способствующий формированию аутоиммунных и опухолевых процессов [12]. В связи с незавершенным иммунным ответом вирус может персистировать в организме, приводя к развитию хронических форм заболевания [8].

Наиболее типичной формой заболевания, вызываемой ВЭБ, является инфекционный мононуклеоз. Ежегодно в мире инфекционным мононуклеозом заболевают от 16 до 800 лиц на 100 тыс. населения. В России есть данные о регистрации 40 — 80 случаев инфекционного мононуклеоза на 100 тыс. [8]. Инкубационный период — 5 — 15 дней. Заболевание начинается остро с ознобом, лихорадкой. Отмечаются боли в горле при глотании, одновременно нарастает интоксикация, слабость, недомогание, миалгии. У части больных наблюдается эритематозно-розеолезная сыпь (25%). Характерным признаком, описанным в литературе, является увеличение лимфоузлов, что наблюдается у 90% больных и сохраняется в среднем около 3 недель. У 40% больных наблюдается гепато- и спленомегалия. Болезнь может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах. Инфекционный мононуклеоз у большинства больных заканчивается выздоровлением через 2 — 4 недели. Однако у ВИЧ-инфицированных возможно развитие фатального инфекционного мононуклеоза с тяжелыми осложнениями, которые могут привести к смерти. Нарастают тяжелые иммунологические или гематологические нарушения, приводящие к ряду осложнений: аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения, перикардит, миокардит, менингит, менингоэнцефалит, миелит, нейропатия, разрыв селезенки [33].

По данным литературы у ВИЧ-инфицированных пациентов часто наблюдаются случаи реактивации ВЭБ-инфекции [22]. У лиц на стадии СПИД развиваются опухолевые образования [15], ассоциированные с ВЭБ [24], например неходжкинские лимфомы [23], в том числе лимфома Беркитта, первичная В-клеточная лимфома ЦНС, назофарингеальная карцинома [14]. Также на фоне ВИЧ-инфекции у пациентов могут возникнуть такие ассоциированные с ВЭБ патологии, как лимфоидные интерстициальные пневмониты и лейкоплакии.

Лимфомы поражают любые органы, в частности органы желудочно-кишечного тракта, ЦНС, печень и костный мозг, слюнные железы, кости, сердце и перикард, легкие, кожу, молочные железы. При исследовании было установлено, что в 50% случаев у ВИЧ-инфицированных пациентов в опухо-

левых клетках В-клеточных лимфом обнаруживается ДНК ВЭБ [6]. По мнению некоторых исследователей, антигены ВЭБ выявляются с помощью иммуногистохимического метода в биоптатах диффузных В-крупноклеточных лимфом в 80% случаев [22]. При лимфоме Беркитта, возникающей на фоне ВИЧ, ДНК ВЭБ выявляют у 50% больных [27, 28]. Описано обнаружение ДНК ВЭБ в биоптатах опухолей у подавляющего большинства ВИЧ-инфицированных, страдающих первичной лимфомой ЦНС, при этом обнаружение ВЭБ методом ПЦР в ликворе считается диагностическим маркером [32].

Носоглоточная карцинома — злокачественная опухоль, локализуемая на латеральной стороне полости носа или в области среднего носового хода, прорастающая в носоглотку и дающая метастазы в подчелюстные лимфатические узлы. Нарушается носовое дыхание, затем появляются слизистогнойные выделения из носа, часто с примесью крови. Результаты исследований, устанавливавших связь между инфекцией ВЭБ и развитием носоглоточной карциномы, неоднозначны и противоречивы [26]. Наличие ВЭБ было доказано в опухолевых клетках носоглоточных карцином *in situ* [34]. Однако ВЭБ не был обнаружен ни в нормальных эпителиальных клетках носоглотки, ни в клетках, прилежащих к ВЭБ-позитивным опухолям [36, 38]. Некоторые авторы предполагают, что инфицирование эпителиальных клеток носоглотки ВЭБ происходит до начала инвазивного роста, то есть клетки могут становиться чувствительными к инфицированию ВЭБ в результате воздействия на них факторов окружающей среды.

У лиц с нарушениями иммунной системы на фоне ВИЧ-инфекции ВЭБ способен вызывать развитие лейкоплакии слизистых оболочек языка, полости рта, красной каймы губ, характеризующейся незлокачественным гиперпластическим поражением эпителиальных клеток, в которых активно размножается ВЭБ. Проведенные исследования позволили выявить ДНК ВЭБ в пораженных участках у лиц с ВИЧ-инфекцией с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ*, что является доказательством значения ВЭБ в развитии данного заболевания [37].

Лимфоидные интерстициальные пневмониты встречаются преимущественно у детей, но также и у взрослых, инфицированных ВИЧ. Поражается ткань легких в виде инфильтрации альвеолярных септ лимфоцитами, плазматическими клетками и иммунобластами. При иммуногистохимических методах исследования биоптатов легких выявляется ДНК ВЭБ [25].

Диагноз ставится на основании характерных клинических, гистологических изменений. В неясных для диагностики случаях инфекционных заболеваний применяют иммунологические методы диагностики — определение в сыворотке крови иммуноглобулинов [4]. Используют реакцию иммунофлуоресценции с биопсийными клетками и сывороткой больных, иммуноферментный анализ на наличие антител к капсидному, ядерному и раннему антигенам ВЭБ [17]. Специфические методы лабораторной диагностики позволяют обнаружить ВЭБ-инфекцию: VCA ВЭБ является главным иммуногеном при первичном заражении, VCA IgM появляется на ранней стадии заболевания и через несколько месяцев исчезает. VCA IgG появляется несколько позже и сохраняется пожизненно. Наиболее специфичными и чувствительными маркерами острой инфекции являются IgG к EA, IgM к VCA и IgG к EBNA.

Наличие антител к EA было подтверждено у ВИЧ-инфицированных па-

циентов в 55% случаев, а в группе лиц, отрицательных на антитела к ВИЧ — в 16,6%. При этом 100% обследованных лиц как положительных на антитела к ВИЧ, так и отрицательных на антитела к ВИЧ являются носителями ВЭБ [2].

Еще один метод диагностики — определение ДНК ВЭБ в крови или слюне методом ПЦР. По данным исследования [6] течения ВЭБ-инфекции у пациентов, инфицированных ВИЧ, ДНК ВЭБ методом ПЦР была выявлена у 19 пациентов (90%); иммуноглобулины М методом ИФА были выявлены у 2 больных (10%). Такие данные свидетельствуют о ранней инфекции или реактивации ВЭБ-инфекции, а также доказывают наличие взаимосвязи между иммунодефицитом на фоне ВИЧ-инфекции и инфекцией ВЭБ.

Лечение инфекций, вызванных ВЭБ, сложно по следующим причинам: склонность к хронически рецидивирующему течению; возникновение иммуносупрессии у пациентов, особенно при длительном персистировании вируса; отсутствие высоко эффективных противогерпетических препаратов [5]. В литературе нет описания четкой патогенетически обоснованной схемы лечения больных с ВЭБ на фоне ВИЧ-инфекции. В настоящее время известен большой перечень препаратов, являющихся ингибиторами репликации ВЭБ в культуре клеток. По данным E.Gershburg, J.S.Pagano (2005) все современные препараты для лечения инфекции ВЭБ могут быть разделены на две группы:

I. Подавляющие активность ДНК-полимеразы ВЭБ: 1. ациклические аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, пенцикловир, валацикловир, валганцикловир, фамцикловир); 2. ациклические аналоги нуклеотидов (тенофовир, адефовир дипивоксил); 3. аналоги пирофосфатов (фоскарнет натрий); 4. 4-оксо-дигидрохинолины. II. Различные соединения, не ингибирующие вирусной ДНК-полимеразы (механизм изучается): марибавир, бета-L-5 урацил йододиоксолан, индолокарбазол [25].

Показаниями для лечения инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, противовирусными препаратами являются: тяжелое осложненное течение болезни на фоне ВИЧ-инфекции, необходимость профилактики ВЭБ-ассоциированной В-клеточной лимфопрлиферации у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ВЭБ-ассоциированная лейкоплакия.

При проведении исследования у пациентов с частотой рецидивирования простого герпеса более 8 раз в год и с превышением нормального уровня антител к ВЭБ курсовая монотерапия противогерпетическим препаратом фамцикловиром приводила к снижению уровня антителообразования ВЭБ, снижению частоты и длительности рецидивов простого герпеса, что доказывает его эффективность [16].

Некоторые авторы рекомендуют применять ацикловир (зовиракс), при поражениях нервной системы предпочтителен внутривенный способ введения препарата [25]. В комплексной терапии рекомендуется внутривенное введение иммуноглобулинов (гаммар-П, полигам, сандоглобулин, альфаглобин и др.).

Также применяют рекомбинантные альфа-интерфероны (интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2a) [25]. В качестве индуктора интерферона при тяжелом течении рекомендуется использовать циклоферон (меглумина акридонат).

При опухолях одновременно используют цитостатики — циклофосфамид,

хлорметин, винкристин. От кортикостероидной терапии при таком сочетании инфекций рекомендуется воздержаться.

Залогом успешного лечения больного с инфекцией ВЭБ на фоне ВИЧ-инфекции являются комплексная терапия и строго индивидуальная тактика ведения как в стационаре, так и во время диспансерного наблюдения [25].

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции тяжесть течения инфекции ВЭБ усугубляется. Между вирусной инфекцией и недостаточностью иммунной системы существует патогенетическая взаимосвязь. Вирусная инфекция может сама по себе вызывать вторичный иммунодефицит, но с другой стороны, у ВИЧ-инфицированных пациентов вирусная суперинфекция становится причиной тяжелых, угрожающих жизни состояний в связи с усугублением иммунодефицита. Можно сделать вывод об однонаправленном действии двух этих инфекций на иммунную систему.

В заключение необходимо отметить важность изучения инфекции ВЭБ у ВИЧ-инфицированных, особенно на поздних стадиях заболевания. В настоящее время существуют некоторые сложности диагностики, вызываемой ВЭБ у больных с иммунодефицитом, в литературе не описаны схемы патогенетически обоснованной противовирусной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Азовцева О.В. Особенности течения герпетической инфекции на фоне ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010, 2 (3): 37-41.
2. Аистова Л.Г., Проваторов В.Я., Калуцкий П.В. Встречаемость вирусов герпетической группы у ВИЧ-инфицированных лиц. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015, 29 (4): 57-60.
3. Боровская Н.А., Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф. Клиника и диагностика острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Тихоокеанский медицинский журнал. 2010, 3: 65-67.
4. Пилева Р.А., Хохлова З.А., Четет Ю.С., Арсененко А.С., Поволоцкая Л.М. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр. Казанский медицинский журнал. 2014, 95 (5): 722-725.
5. Горайнова Л.К. Герпесвирусные инфекции. Поликлиника. 2013, (5): 25-28.
6. Давидович Г.М., Карпов И.А. Клиническое течение вирусной инфекции Эпштейна-Барр у пациентов с ВИЧ. Рецепт. 2007, 4: 115-117.
7. Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б., Горейко Т.В. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра. Инфекция и иммунитет. 2011, 1 (2): 121-130.
8. Краснов М.В. Инфекционный мононуклеоз у детей. Современные проблемы науки и образования. 2015, 2: 63-65.
9. Макашева Е.В., Конончук О.Н., Аксенова В.Я., Иванова Н.И., Черных Е.Р., Копылова И.Ф., Сафонов А.Д. Клинико-иммунологические проявления туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Кемеровской области. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007, 6: 59-62.
10. Медведев А.Ю., Валишин Д.А. Этиологические особенности ангин у больных, инфицированных вирусом Эпштейна-Барра. Медицинский вестник Башкортостана. 2011, 6 (3): 88-90.
11. Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В., Радул В.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 гг. Медицинский альманах. Эпидемиология. 2014, 32 (2): 62-64.
12. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Новикова В.И. Иммунодефицитные инфекционные болезни. Медицинские новости. 2011, 5: 6-13.
13. Пасечник О.А., Стасенко В.Л., Матушенко Е.В., Пиценко Н.Д. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Омской области. Современные проблемы науки и образования. 2015, (3): 88-92.

14. Пивник А.В., Пархоменко Ю.Г., Кривополов Ю.А. Соматические проблемы ВИЧ-медицины: СПИД-ассоциированные лимфомы. Онкогематология. 2007, 3: 27-37.
15. Пивник А.В., Шаркунов Н.Н. Лимфома Ходжкина. Медицинский совет. 2013, 5-6: 92-97.
16. Пичугина Л.В., Черноусова А.Д., Пинегин Б.В. Особенности системы IFN- $\gamma$  у пациента с высоким рецидивированием простого герпеса. Цитокины и воспаление. 2005, 4 (3): 28-30.
17. Ратникова Л.И., Рухтина О.Л., Кинзерская Н.Г. Современные диагностические и клинические аспекты инфекции, обусловленной вирусом Эпштейна-Барра. Известия высших учебных заведений. Уральский регион. 2012, 4: 197-201.
18. Сафонов А.Д., Копылова И.Ф., Конончук О.Н., Краснов А.В., Матушенко А.А., Шулькина Е.К. Анализ эпидемиологических особенностей сочетанной формы туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территориях, существенно отличающихся уровнем пораженности населения вирусом иммунодефицита человека. Омский научный вестник. 2006, 3 (37), III: 228-234.
19. Сафонов А.Д., Краснов А.В., Матушенко А.А., Арсененко Л.Д., Запарий Н.С. Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, некоторые аспекты терапии у ВИЧ-инфицированных. СПб, Лисс, 2005.
20. Свинцова Т.А., Собчак Т.А., Корочкина О.В., Кравченко Г.А., Новиков В.В. Значение показателей иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в прогнозировании течения и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013, 1: 7-14.
21. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2009, 1 (2): 16-30.
22. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010, 2 (1): 23-36.
23. Хайретдинов Р.К., Давыдкин И.Л., Кривова С.П., Данилова О.Е., Степанова Т.Ю., Рогова О.Е., Анисимова Е.В. Неходжкинские лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных на фоне ВААРТ. Гематология и трансфузиология. 2014, 59 (1): 126-128.
24. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Роль вируса Эпштейна-Барра в онкогенезе. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014, 3: 75-86.
25. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Современные подходы к лечению Эпштейна-Барра вирусной инфекции у взрослых. Лечащий врач. 2011, 2: 98.
26. Яковлева Л.С., Сеньюта Н.Б., Степина В.Н. Вирус Эпштейна-Барра у больных раком носоглотки: варианты гена *lmp1*, гуморальный ответ и клинические проявления болезни. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2012, 23 (1): 54-61.
27. Cohen J.I. Bening and malignant Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative diseases. Semin Hematol. 2003, 40 (2): 116-123.
28. David A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. New Engl. J. Med. 2004, 350 (13): 1328-1337.
29. Gully M.L., Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. J. Mol. Diagn. 2008, 10 (4): 279-292.
30. Hudnall S.D., Chen, T., Allison P. et al. Herpesvirus prevalence and viral load in healthy blood donors by quantitative real-time polymerase chain reaction. Transfusion. 2008, 48 (6): 1180-1187.
31. Leigh R., Nyirjesy P. Genitourinary manifestations of Epstein-Barr virus infections. Curr. Infect. Dis. Rep. 2009, 11 (6): 449-456.
32. Moore A.L., Youle M., Lipman M. et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? AIDS. 2002, 16: 615-618.
33. Okano M. Epstein-Barr virus in patients with immunodeficiency disorders. Biomed. Pharmacother. 2001, 55 (7): 353-361.
34. Pathmanathan R., Prasad U., Sadler R. et al. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. New Engl. J. Med. 1995, 333: 693-698.
35. Ryan J.L., Fan H., Glaser S.L. et al. Epstein-Barr virus quantitation by real-time PCR targeting multiple gene segments: a novel approach to screen for the virus in paraffin-embedded tissue and plasma. J. Mol. Diagn. 2013, 6 (4): 378-385.
36. Sam C.K., Brooks L.A., Niedobitek G. et al. Analysis of Epstein-Barr virus infection in na-



- sopharyngeal biopsies from a group at high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Cancer.* 1993, 53: 957-962.
37. Sitki-Green D., Edwards R.H., Webster-Cyriaque J. et al. Identification of Epstein-Barr virus strain variants in hairy leukoplakia and peripheral blood of a heteroduplex tracking Fssay. *J. Virol.* 2002, 76 (19): 9645-9656.
38. Tao Q., Srivastava G., Chan A.C. et al. Evidence for lytic infection by Epstein-Barr virus in mucosal lymphocytes instead of nasopharyngeal epithelial cells in normal individuals. *J. Med. Virol.* 1995, 45: 71-77.
39. Young L.S., Rickinson A.B. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat. Rev. Cancer.* 2004, 4: 757-768.

*Поступила 10.03.16*

Контактная информация: Пузырева Лариса Владимировна, к.м.н.,  
644050, Омск, ул. Химиков, 8А, р.т. (3812)40-45-20

© В.А.МАРКИН, В.Б.ПАНТЮХОВ, 2016

*В.А.Маркин, В.Б.Пантюхов*

## **ЛИХОРАДКА ЭБОЛА**

48 Центральный НИИ МО РФ, Сергиев Посад, Московская обл.

Рассмотрены вопросы этиологии, таксономии и номенклатуры филовирусов, эпидемиологии, заболеваемости мало известного отечественным медикам особо опасного экзотического инфекционного заболевания — лихорадки Эбола. Выявлены отличительные особенности эпидемии 2013 — 2015 гг. в Западной Африке — наряду с беспрецедентно долгой ее продолжительностью не происходило снижения, как в предыдущих вспышках, ни вирулентности возбудителя, ни контагиозности инфекции при многочисленных генерациях от человека к человеку. Анализ данных литературы позволил предположить, что в процессе формирования эпидочага вирус Эбола изменяет свои свойства и циклически проходит последовательно несколько взаимосвязанных фаз: исходную фазу резервации в неизвестных экосистемах — животных, либо растительных, почвенных или водных; промежуточную фазу эпидемического распространения с первоначальным приобретением высокой вирулентности для людей, а затем ее снижения; завершающую фазу скрытной циркуляции апатогенного для людей возбудителя. Эта гипотетическая цепь естественных фазовых переходов вируса Эбола позволяет объяснить и увязать воедино феноменологию этого возбудителя — быстрое падение вирулентности и контагиозности для человека в очагах в динамике эпидемических вспышек, весьма высокую иммунную прослойку населения в нозоареале возбудителя в Африке, противоречащую сложившемуся представлению о его высокой летальности для человека.

*Журн. микробиол., 2016, № 6, С. 116—125*

Ключевые слова: лихорадка Эбола, этиология, таксономия и номенклатура филовирусов, эпидемиология, формирование эпидочага, заболеваемость

*V.A.Markin, V.B.Pantukhov*

## **EBOLA FEVER**

48<sup>th</sup> Central Research Institute of the Ministry of Defense of Russian Federation, Sergiev Posad, Moscow region, Russia

Problems of etiology, taxonomy and nomenclature of filoviruses, epidemiology, morbidity with a little-known by Russian medics especially dangerous exotic infectious disease — Ebola fever are examined. Significant distinguishing features of 2013 — 2015 epidemic in West Africa were detected — along with its unprecedented length, a decline did not take place as in previous outbreaks,