

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234

## МОНО- И МИКСТ-ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: АССОЦИИРОВАННОСТЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА

И.В. Нестерова<sup>1</sup>, Е.О. Халтурина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В настоящее время неуклонно растет распространенность герпесвирусных инфекций в человеческой популяции. Основной проблемой, возникающей при столкновении организма человека с различными представителями этого семейства, а особенно с ВЭБ, является наличие дефектов в системе интерферонов и нарушения в иммунной системе по типу иммунодефицита, которые могут носить как врожденный, генетически обусловленный, так и вторичный — приобретенный характер. При дефектах в системе ИФН и/или при иммунодефиците, как правило, инфекция имеет персистирующее течение, что приводит к развитию достаточно серьезных нозологических форм заболеваний, протекающих крайне тяжело, часто с развитием системных осложнений, приводящих к инвалидизации пациента.

Проведены исследования особенностей функционирования системы противовирусной защиты, а также дефекты и нарушения в системе интерферонов у пациентов, страдающих различными моно-, микст-герпесвирусными инфекциями и бактериальными коинфекциями. Выявлены основные клинические синдромы, ассоциированные с этими герпетическими инфекциями, а также преобладающие нозологические формы сопутствующих заболеваний. Среди группы пациентов, страдающих моно-герпесвирусными инфекциями, лидирующее положение занимает аллергический синдром (55%), в то время как в структуре заболеваемости пациентов с микст-герпесвирусными инфекциями преобладают синдром хронической усталости (85%) и инфекционный синдром (68%). Расширенное тестирование состояния основных механизмов противовирусной защиты позволило выявить наиболее часто встречающиеся дефекты функционирования противовирусного иммунитета: нарушения индуцированной продукции ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$ , дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов, дефицит естественных киллерных клеток, в т.ч. ЕКТ, и/или неадекватное отсутствие их активации, нейтропению. Выявленные клинические синдромы и особенности функционирования системы противовирусной защиты позволяют в дальнейшем разработать концепцию комплексной, индивидуализированной, этио- и иммунопатогенетической терапии.

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, противовирусная защита, интерферон

*Ответственный за переписку:*

Нестерова Ирина Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Краснодар, ул. Седина, 4, E-mail: [inesterova1@yandex.ru](mailto:inesterova1@yandex.ru)

SPIN: 4714-2488, ORCID: 0000-0002-5339-4504

Халтурина Е.О. SPIN-код: 2813-4952; ORCID: 0000-0002-8948-8983

**Для цитирования:**

Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст- герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. 22. No 2. С. 226—234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.

**For citation:**

Nesterova I.V., Khalturina E.O. (2018). Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 226—234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы особое положение в структуре инфекционных болезней занимают герпетические инфекции, характеризующиеся широким распространением, высокой частотой вирусоносительства, атипичным течением и разнообразной клинической картиной, сложностями клинико-лабораторной диагностики. Эти инфекции встречаются в виде моно-, микст- и коинфекций и могут протекать бессимптомно (латентно), в острой, хронической персистирующей форме с рецидивирующим течением, а также в форме атипичной хронической активной инфекции (АХА).

Герпесвирусные инфекции представляют собой группу инфекционных заболеваний человека, вызываемых вирусами семейства *Herpesviridae*. К этому семейству в настоящее время относятся 8 типов герпесвирусов. Филогенетически эти вирусы относятся к подсемействам: *Alphaherpesvirinae* — вирус простого герпеса (ВПГ) 3 типа и вирус ветряной оспы (*Varicella Zoster Virus*); к *Betaherpesvirinae* — цитомегаловирус (ЦМВ), герпесвирусы человека (ВГЧ) 6 типа А и В, ВЧГ 7 тип; к *Gammaherpesvirinae* — вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), ВЧГ 8 тип (вирус саркомы Капоши) [1, 2]. Вирусы этого семейства имеют множество сходных механизмов и путей передачи, что обуславливает их широкое распространение в человеческой популяции. Инфицирование детей происходит в раннем детском возрасте на фоне формирующейся иммунной системы, что обуславливает особенности течения этих инфекций, высокую частоту встречаемости микст-герпесвирусных инфекций и коинфекций бактериальной и вирусной этиологии, создает условия для пожизненной персистенции вирусов и формирования вирусоносительства [3—5].

Особый интерес среди вирусов этого семейства представляет ВЭБ (ВЧГ 4 типа), который наиболее часто является возбудителем АХА как в виде моно-, так и микст-инфекции. Он обладает тропизмом к нервным и эпителиальным клеткам

и, кроме того, он инфицирует клетки иммунной системы — клетки тимуса, моноциты/макрофаги, нейтрофилы, В-лимфоциты, обнаруживается и в Т-лимфоцитах. Особенностью ВЭБ является его способность вызывать не только цитолиз, но и пролиферацию инфицированных им В-лимфоцитов [6, 7]. Он обладает сродством к рецептору CD21 В-лимфоцитов, что способствует его специфическому связыванию с ним и проникновению в клетку, где он активно репродуцируется, эксплуатируя различные механизмы самой клетки [8—10].

Одной из их основных особенностей герпесвирусов является пожизненное персистирование возбудителя в организме человека. При этом дальнейшая судьба вируса, а также наличие или отсутствие клинических проявлений заболевания зависят от того, насколько хорошо функционируют противовирусные механизмы иммунной системы и система интерферонов [11—13].

Основной проблемой, возникающей при столкновении организма человека с различными герпесвирусными инфекциями, а особенно с ВЭБ, является наличие дефектов в системе интерферонов и нарушения в иммунной системе по типу иммунодефицита (ИД), которые могут носить как врожденный, генетически обусловленный, так и вторичный — приобретенный характер [14]. При дефектах в системе ИФН и/или ИД, как правило, развиваются достаточно серьезные нозологические формы заболеваний, вызванные герпесвирусами, протекающие крайне тяжело, часто с развитием системных осложнений, приводящих к инвалидизации пациента [15—17].

Главными клиническими особенностями микст-герпетической инфекции являются: длительное ощущение выраженной слабости, хронической усталости; пациентов беспокоят потливость, непостоянные боли в горле, в мышцах и суставах, головные боли, субфебрильная температура, лимфоаденопатия, нарушение сна, снижение памяти, внимания, интеллекта, реже — психогенная депрессия. Нередко имеют место

вирус-ассоциированные повторные ОРВИ, хронические рецидивирующие герпес-вирусные инфекции (ВПГ1, ВПГ2), хронические ЦМВ и ВЧГ6 инфекции, хронические бактериальные и грибковые инфекции [18—20].

*Цель:* базируясь на результатах комплексного клинико-иммунологического и этиологического исследования, уточнить варианты нарушений иммунных механизмов противовирусной защиты, выявить особенности клинических синдромов, ассоциированных с иммунодефицитом, при моно- и микст-герпесвирусных инфекциях.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 198 человек в возрасте от 23 до 60 лет, страдающих хроническими моно- и микст-герпесвирусными инфекциями. Исследование одобрено комиссией по вопросам этики Кубанского государственного медицинского университета, у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и на обработку персональных данных.

В комплексе исследования помимо традиционных методов (сбор анамнеза, методы физического обследования, ОАК и пр.) для детекции герпесвирусных инфекций использовались методы

серодиагностики (IgM VCA EBV, IgG VCA EBV, IgM CMV, IgG CMV, IgM HSV1/2, IgG HSV1/2) с помощью ИФА тест-систем НПО «Диагностические системы» (Россия), а также метод ПЦР тест-системы «АмплиСенс» (Россия) для обнаружения генома вирусов в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки). Для оценки особенностей функционирования противовирусного иммунитета (иммунограмма, ИНФ-статус и пр.) использовались методы проточной цитофлуориметрии, ИФА. Статистический анализ произведен при помощи программного пакета Microsoft Excel 2010.

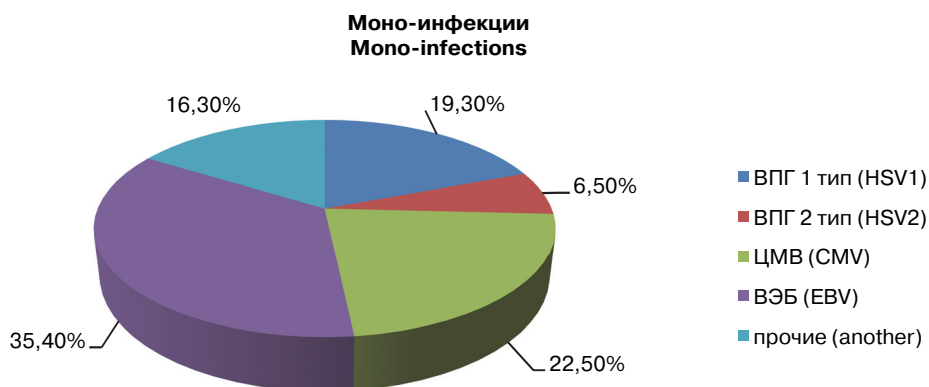
### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлена частота встречаемости моно- и герпесвирусных инфекций в наблюдаемой группе пациентов.

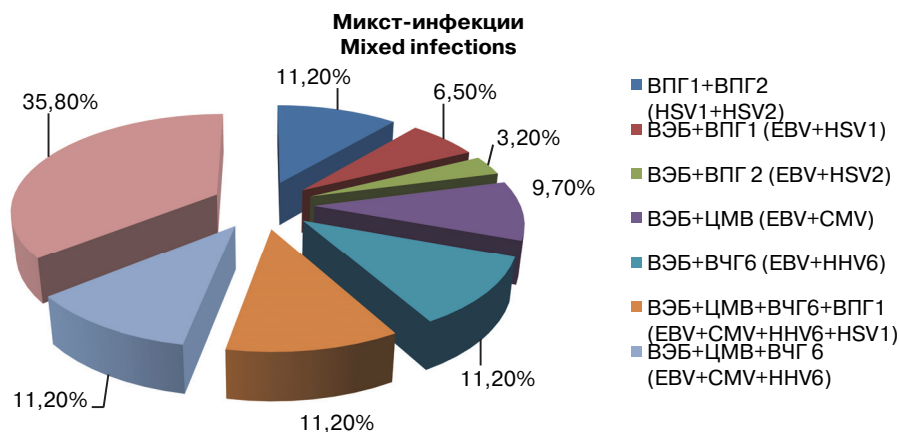
Согласно полученным данным, моно-герпесвирусными инфекциями страдают 36,6% пациентов, из них 55,5% составляют пациенты с ВЭБ-инфекцией; 35,3% с ВПГ 1 типа и по 11,1% с ВПГ 2 тип и ЦМВ соответственно.

Доминирующее положение в этиологии моно-инфекций занимают ВЭБ (35,4%), ЦМВ (22,5%) и ВПГ 1 типа (19,3%) (рис. 1).

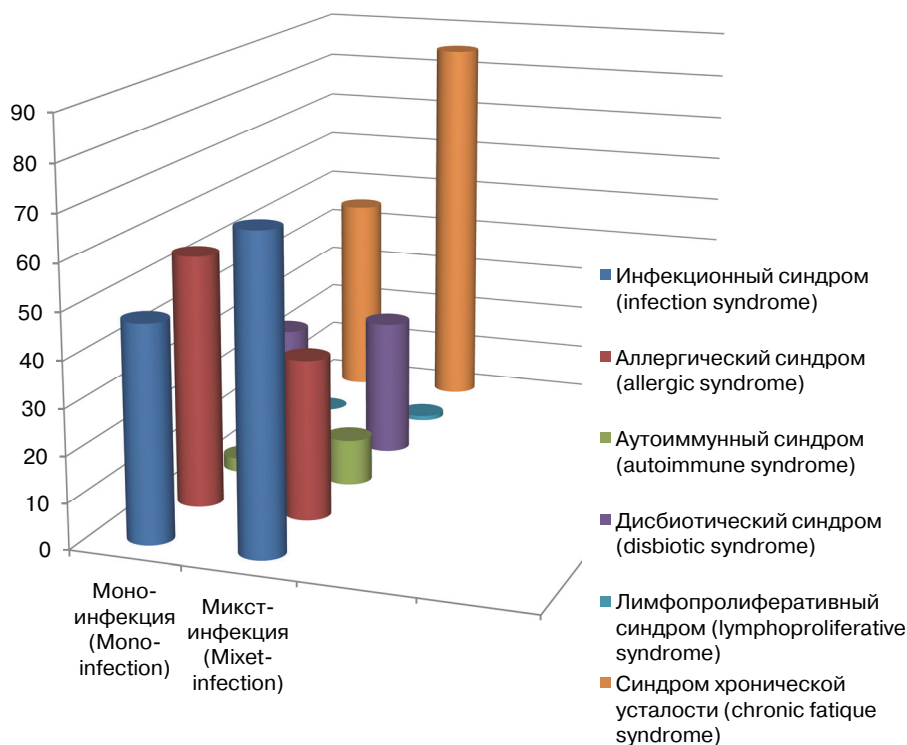
Микст-герпесвирусными инфекциями инфицировано 63,7%.



**Рис. 1.** Этиологическая структура моно-герпесвирусных инфекций /  
**Fig. 1.** The etiological structure of mono-herpesvirus infections



**Рис. 2.** Этиологическая структура микст-герпесвирусных инфекций / **Fig. 2.** The etiological structure of mixed herpesvirus infections



**Рис. 3.** Основные клинические синдромы, ассоциированные с герпесвирусными инфекциями / **Fig. 3.** The main clinical syndromes associated with herpesvirus infections

В структуре этих инфекций лидируют сочетания ВПГ1 + ВПГ 2 тип; ВЭБ + ВЧГ 6 тип, ВЭБ + ЦМВ + ВЧГ 6 тип, а также ВЭБ + ЦМВ + + ВЧГ 6 тип + ВПГ 1 тип — по 11.2%. Далее распределение микст-инфекций по встречаемости сочетаний следующее: ВЭБ + ЦМВ (9,7%); ВЭБ + ЦМВ + ВПГ1 (4,8%); ВЭБ + ЦМВ + ВПГ2 (3,2%) (рис. 2).

Анализ имеющихся сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов, страдающих моно- и микст-герпетическими инфекциями, позволил выделить 5 основных синдромов, которые встречаются наиболее часто. К этим синдромам относятся: синдром хронической усталости (СХУ), инфекционный, аллергический, аутоиммунный и дисбиотический синдром (рис. 3).

Среди группы пациентов, страдающих моногерпесвирусными инфекциями, лидирующее положение занимает аллергический синдром (55%), в то время как в структуре заболеваемости пациентов с микст-герпесвирусными инфекциями преобладают синдром хронической усталости (85%) и инфекционный синдром (68%).

В настоящее время в медицине роль вирусной инфекции как этиологического фактора в развитии СХУ считается доказанной. СХУ зачастую имеет разнообразные клинические проявления. Пациентов беспокоят:

- ◆ длительный субфебрилитет;
- ◆ боль и дискомфорт в горле;
- ◆ повышенная потливость, зябкость;
- ◆ головные боли, мигрени;
- ◆ регионарная лимфоаденопатия;
- ◆ неврологические расстройства (парестезии, синестезии, нарушения чувствительности, снижение мышечного тонуса и др.);
- ◆ повышенная утомляемость, значительное снижение работоспособности;
- ◆ нарушение памяти, процессов запоминания, нарушения концентрации внимания;
- ◆ головные боли, боли в суставах, миалгии;
- ◆ повышенная утомляемость, неадекватная физической или психоэмоциональной нагрузке;
- ◆ нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость);
- ◆ рассеянность, раздражительность;
- ◆ панические атаки, расстройства настроения; эмоциональная лабильность; психогенная депрессия и пр;
- ◆ ломкость ногтей, выпадение волос.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у всех пациентов, страдающих СХУ, на фоне моно- или микст-герпес-вирусных инфекций в 100% случаев наблюдаются разнообразные моно- или комбинированные дефекты функционирования иммунной системы — иммунодефициты, редко — врожденного, но чаще приобретенного характера, в том числе и различные дефекты системы интерферонов. Эти нарушения ассоци-

ированы с клиническими синдромами, которые, как правило, сопровождают иммунодефицит.

В структуре инфекционного синдрома среди этиологических факторов наиболее часто наблюдаются бактериальные и вирусные коинфекции. Локализация инфекционно-воспалительного процесса может быть различна, но в преобладающем большинстве случаев имеет место поражение органов верхних и нижних дыхательных путей (хронический тонзиллит, фарингит, синусит, бронхит), кожи и ее придатков (пиодермии, фурункулезы).

Аллергический синдром занимает второе место по частоте встречаемости и обнаруживается у 55% пациентов с моно- и 35% с микст-герпесвирусными инфекциями. В структуре аллергических заболеваний преобладают топические проявления со стороны верхних и нижних дыхательных путей (аллергические риниты, аллергические фарингиты, аллергические синуситы, бронхиальная астма), аллергические заболевания кожи (атопический дерматит, хроническая крапивница, контактный дерматит), гастроинтестинальные проявления на фоне пищевой аллергии.

При анализе структуры аутоиммунного синдрома лидирующее положение занимает аутоиммунное поражение щитовидной железы — аутоиммунный тиреоидит.

Синдром дисбиотических нарушений включает в себя нарушения микробиома толстой кишки, который диагностируется при моно- и микст-герпесвирусных инфекциях в 26% и 30% случаев соответственно.

Лимфопролиферативный синдром выявлен в 1% случаев при микст-герпесвирусной инфекции.

Детальный анализ параметров, характеризующих состояние особенностей функционирования иммунной системы и системы интерферонов у пациентов с герпес-вирусными инфекциями, выявил ряд нарушений в системе противовирусного иммунитета. При этом наиболее выраженные дефекты были обнаружены у пациентов

с микст-герпесвирусными инфекциями. Среди них наиболее патогномичными являются:

— нарушения в системе интерферонов: дефицит индуцированной продукции ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$ ;

— нарушения естественных «киллерных» клеток (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>; CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>; CD16<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup>) дефицит их количества и/или функции (цитотоксичности);

— снижение уровня антител класса IgG;

— нарушения нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения, нарушение фагоцитарной и оксидантной активности);

— нарушения Т-лимфоцитов — дефицит CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>; дефекты активации CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>: дефицит или неадекватный ответ на вирусную инфекцию CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> и/или CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>.

Снижение индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  имелось у 100% пациентов и было более выраженным, чем при моно-инфекции, ВПГ1 или ВЭБ (табл. 1).

Наиболее выраженные и комбинированные нарушения со стороны различных звеньев противовирусной защиты характерны для ассоциации ВПГ 1/2 и АХА и ВЭБ инфекции.

Таблица 1 / Table 1

**Дефекты функционирования иммунной системы и системы интерферонов, ассоциированные с различными микст-герпесвирусными инфекциями / Defects in the functioning of the immune system and interferon system associated with various mixed herpesvirus infections**

Маркер / Marker	Частота встречаемости нарушений (в %) / Frequency of defect occurrence (%)
1. Дефекты продукции интерферонов / Defects in interferon production	100
1.1. Индуцированный ИФН- $\alpha$ / Induced IFN- $\alpha$	100
1.2. Индуцированный ИФН- $\gamma$ / Induced IFN- $\gamma$	100
1.3. Сывороточный ИФН- $\alpha$ / Serum IFN- $\alpha$	28,2
1.4. Сывороточный ИФН- $\gamma$ / Serum IFN- $\gamma$	23,5
2. Дефекты гуморального звена / Defects of humoral arm	52,4
2.1. Дефицит сывороточных IgA, M, G / Deficiency of serum IgA, M, G	52,4
3. Дефекты клеточного звена / Defects of cellular arm	
3.1. Дефицит В-лимфоцитов / Deficiency of B-lymphocytes	5,3
3.2. Дефицит ЕКК (CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> ; CD56 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup> ) / Deficiency of EKK (CD3-CD56+CD16+; CD56+DR+)	92,4
3.3. Дефицит Т-лимфоцитов / Deficiency of T-lymphocytes	
3.3.1. Дефицит CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ; CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ; CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> / Deficiency of CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ; CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ; CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	89,5
3.3.2. Отсутствие адекватного ответа на вирусную инфекцию: CD4 <sup>+</sup> HLADR, CD8 <sup>+</sup> HLADR, CD56 <sup>+</sup> HLADR / Inadequate response to a virus infection: CD4 <sup>+</sup> HLA DR, CD8 <sup>+</sup> HLA DR, CD56 <sup>+</sup> HLA DR	75,2
4. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов / Defects of neutrophilic granulocytes	82,3
4.1. Нейтропения / Neutropenia	98,4

Выявлены нарушения и дисбаланс в популяционном составе лимфоцитов крови: дефицит CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клеток — 70%, NK — 80%; ЕКТ — 67%. В ОАК — нейтропения и лимфоцитоз в 100% случаев.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о более высокой частоте встречаемости микст-герпесвирусных инфекций. Показано, что при моно- и микст-герпесвирусных инфекциях, кроме клинических проявлений, характерных для каждого вида герпес-вирусной инфекции, наблюдаются различные клинические синдромы, характерные как для врожденного, так и для приобретенного иммунодефицита: инфекционный, аллергический, аутоиммунный, неопластический, дисбиотический, поствирусный СХУ. При этом если при моно-герпесвирусной инфекции чаще наблюдается аллергический синдром, то при микст-герпес-вирусных инфекциях (ВЭБ, ЦМВ, ВЧГБ) превалирует СХУ. Расширенное тестирование состояния основных механизмов противовирусной защиты позволило выявить наиболее часто встречающиеся дефекты функционирования противовирусного иммунитета: нарушения индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ, дефицит цитотоксических Т лимфоцитов, дефицит естественных киллерных клеток, в том числе ЕКТ, и/или неадекватное отсутствие их активации, нейтропению.

Мы полагаем, что полученные в ходе настоящего исследования этиологические данные позволили уточнить преобладание герпес-вирусных коинфекций над моно-инфекцией, что в дальнейшем должно учитываться при назначении моно- или комбинированной этиотропной терапии, выявленные дефекты функционирования иммунной системы и системы интерферонов обуславливают потерю контроля иммунной защиты над вирусами, что ведет к возникновению неконтролируемой высокой репликативной активности вирусов и формированию клинических синдромов, характерных для иммунодефицита,

в частности, такого тяжелого по клиническим проявлениям синдрома, как СХУ.

Обобщая полученные данные, можно предположить, что уточненные клинические синдромы и выявленные особенности функционирования системы противовирусной защиты, а также дефекты и нарушения в системе интерферонов у пациентов, страдающих различными моно-, микст-герпесвирусными инфекциями, позволяют наметить цели и в дальнейшем разработать концепцию комплексной, индивидуализированной, этио- и иммунопатогенетической терапии. Разработка методов интерфероно- и иммунотерапии, направленных на восстановление противовирусных механизмов иммунной защиты и системы интерферонов, повлечет за собой снижение или полное прекращение репликативной активности вирусов и позволит восстановить контроль иммунной системы над персистирующими в организме герпес-вирусами, а следовательно, добиться регрессии герпес-вирусной инфекции и клинических проявлений болезни.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Babcock J.G., Hochberg D., Thorley-Lawson A.D. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell // *Immunity*. 2000. 13. P. 497—506.
2. Hislop A.D., Taylor G.S., Sauce D., Rickinson A.B. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus // *Annu Rev Immunol*. 2007. 25. P. 587—617.
3. Kuzushima K., Matsuoka H. Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection // *J Med Virol*. 2001. 64:141—8.
4. Lusso P. HHV-6 and the immune system: Mechanisms of immunomodulation and viral escape // *J Clin Virol*. 2006. 37(Suppl 1):S4—10.
5. Merlo A., Turrini R., Dolcetti R., Martorelli D., Muraro E., Comoli P., Rosato A. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: a rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders // *Haematologica*. 2010. 95(10). P. 1769—1777.
6. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection // *Herpesviridae*. 2010. 2(1). P. 1.
7. Pizzigallo Eligio, Racciatti Delia, and Gorgoretti Valeria. EBV Chronic Infections // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010. 2(1).

8. *Randall R.E., Goodbourn S.* Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // *J. Gen. Virol.* 2008. 89. P. 1—47.
9. *Wu L., Fossum E., Joo C.H., Inn K.S., Shin Y.C., Johansen E., Hutt-Fletcher L.M., Hass J., Jung J.U.* Epstein-Barr virus LF2: an antagonist to type I interferon // *J Virol.* 2009. 83(2). P. 1140—1146.
10. *Воробьев А.А., Киселевский М.В., Халтурина Е.О.* Иммунная система // *Иммунология.* 2001. № 6. С. 15.
11. *Tracy S.I., Kalacheva K., Lunemann J.D., Luzuiaga K. et al.* Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells // *J. Virol.* 2012. Vol. 88. № 22. P. 12330—12340.
12. *Olson D., Huntington M.K.* Co-infections with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature // *S D Med.* 2009. V. 62. № 9. P. 351—353.
13. *Xia Wang et al.* Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis // *Virol. J.* 2010. V. 7. P. 247.
14. *Bravender T.* Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis // *Adolesc. Med. State Art Rev.* 2010. V. 21. № 2. P. 251—264.
15. *Юлиш Е.И.* Персистирующие инфекции и человек: стратегия взаимоотношений // *Здоровье ребенка.* 2009. № 4. С. 114—122.
16. *van de Berg P.J.E.J., Griffiths S.J., Yong, S-L, Macaulay R., Jackson S., Henson S.M., ten Berge I.J.M., Akbar A.N., van Lier A.W.* Cytomegalovirus Infection Reduces Telomere // *J. Immunol.* 2010. 184: 3417—3423.
17. *Poon S.S., Lansdorp P.M.* // *Current Protocols in Cell Biology.* 2001. 12:18.4:18.4.1—18.4.21.
18. *Fukumoto H., Kanno T., Hasegawa H., Katano H.* Pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection // *Front Microbiol.* 2010. 2: 175.
19. *Kutok J., Wang F.* Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases // *Annu Rev Pathol.* 2006. P. 375—404.
20. *Levin L., Munger K., O'Reilly E., Falk K., Ascherio A.* Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis // *Ann Neurol.* 2010. 67: 824—830.

Поступила 08.05.2018  
Принята 31.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234

## MONO- AND MIXED-HERPESVIRUS INFECTIONS: ASSOCIATION WITH CLINICAL SYNDROMES OF IMMUNODEFICIENCY

I.V. Nesterova<sup>1</sup>, E.O. Khalturina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuban Medical Institute, Krasnodar, Russia  
<sup>2</sup>Sechenov University, Moscow, Russia

**Abstract.** In recent years, the number of hard diagnosed, polysymptomatic and polysyndrome conditions and diseases caused by mono- and mixed-herpes infections has sharply increased in the practice of physicians of all specialties.

The clinical aspects of the close attention of physicians, virologists and epidemiologists to this viral family are due not only to the onset of atypical forms of these infections, but also to the emergence of the relative new concept of “active chronic atypical infection” caused by herpesviruses and in particular the Epstein-Barr virus. We observed 198 people of both sexes aged between 23 and 60 years, suffering from mono- and mixed herpetic infections (EBV, CMV, HSV <sup>1</sup>/<sub>2</sub>, and HSV type 6). 36% of these, suffered from mono-herpesvirus infections, mixed-herpesvirus infections were diagnosed in 63.7% of cases.

A study of functioning characteristics of antiviral protection system as well as defects and disorders in the system of interferons was carried out in patients suffering from various mono-, mixed herpes virus infections and bacterial co-infections. The main clinical syndromes associated with these herpetic infections, as well as prevailing nosological forms of concomitant diseases were revealed. The revealed clinical syndromes and functioning characteristics of an antiviral protection will allow developing of a conceptual, individualized, etio- and immunopathogenetic therapy.

**Key words:** herpesvirus infection, antiviral defence, interferon

*Correspondence Author:*

Nesterova I.V. PhD, MD, Professor of the Kuban Medical Institute, Krasnodar, Russia, ul. Sedina, 4,  
E-mail: inesterova1@yandex.ru ORCID: 0000-0002-5339-4504  
Khalturina E.O. ORCID: 0000-0002-8948-8983



## REFERENCES

1. Babcock J.G., Hochberg D., Thorley-Lawson A.D. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity*. 2000. 13: 497—506.
2. Hislop A.D., Taylor G.S., Sauce D., Rickinson A.B. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu Rev Immunol*. 2007. 25, P. 587—617.
3. Kuzushima K., Matsuoka H. Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection. *J Med Virol*. 2001. 64:141—8.
4. Lusso P. HHV-6 and the immune system: Mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol*. 2006. 37(Suppl 1):S4—10.
5. Merlo A., Turrini R., Dolcetti R., Martorelli D., Muraro E., Comoli P., Rosato A. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: a rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematologica*. 2010. 95(10). P. 1769—1777.
6. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection. *Herpesviridae*. 2010. 2(1). P. 1.
7. Pizzigallo Eligio, Racciatti Delia, and Gorgoretti Valeria. EBV Chronic Infections. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010. 2(1).
8. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol*. 2008. 89. P. 1—47.
9. Wu L., Fossum E., Joo C.H., Inn K.S., Shin Y.C., Johannsen E., Hutt-Fletcher L.M., Hass J., Jung J.U. Epstein-Barr virus LF2: an antagonist to type I interferon. *J Virol*. 2009. 83(2). P. 1140—1146.
10. Vorobiev A.A., Kiselevskiy M.V., Khalturina E.O. Immune system. *Immunology*. 2001. № 6. P. 15.
11. Tracy S.I., Kalacheva K., Lunemann J.D., Luzuiaga K. et al Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells. *J. Virol*. 2012. Vol. 88. № 22. P. 12330—12340.
12. Olson D., Huntington M.K. Co-infections with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature. *S D Med*. 2009. V. 62. № 9. P. 351—353.
13. Xia Wang et al. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virol. J*. 2010. V. 7. P. 247.
14. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolesc. Med. State Art Rev*. 2010. V. 21. № 2. P. 251—264.
15. Ulish E.I. Persistence of infections and human: relationship strategy. *Child health*. 2009. № 4. P. 114—122.
16. van de Berg P.J.E.J., Griffiths S.J., Yong, S-L, Macaulay R., Jackson S., Henson S.M., ten Berge I.J.M., Akbar A.N., van Lier A.W. Cytomegalovirus Infection Reduces Telomere. *J. Immunol*. 2010, 184: 3417—3423.
17. Poon S.S., Lansdorp P.M. Current Protocols in Cell Biology. 2001. 12:18.4:18.4.1—18.4.21.
18. Fukumoto H., Kanno T., Hasegawa H., Katano H. Pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection. 2010. *Front Microbiol* 2: 175.
19. Kutok J., Wang F. Spectrum of Epstein—Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol*. 2006. P. 375—404.
20. Levin L., Munger K., O'Reilly E., Falk K., Ascherio A. Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010. 67: 824—830.

Received 08.05.2018

Accepted 31.05.2018

## ОБЪЯВЛЕНИЕ О РЕТРАКЦИИ

По просьбе авторов и на основании решения редакционной коллегии журнала «Вестник РУДН. Серия: Медицина» от 21 февраля 2018 г. отзывается статья «СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКОЙ ПАХОВО-МОШОНОЧНОЙ ГРЫЖИ» (клиническое наблюдение) А.В. Протасов, З.С. Каитова из журнала «Вестник РУДН. Серия: Медицина», 2015 г., № 2. Стр. 113—118.