

<https://doi.org/10.17816/PED10489-96>

АУТОИММУННЫЕ И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© А.В. Федорова¹, В.Н. Тимченко¹, С.Л. Баннова¹, Т.А. Каплина¹, А.Л. Балашов¹, С.Х. Гасанова², Я.С. Васильёнова³, Е.А. Ярмолицкая¹, К.В. Соколова²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

³ ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им Г.А. Альбрехта» Минтруда России

Для цитирования: Федорова А.В., Тимченко В.Н., Баннова С.Л., др. Аутоиммунные и лимфопролиферативные злокачественные заболевания, ассоциированные с Эпштейна – Барр вирусной инфекцией // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 89–96. <https://doi.org/10.17816/PED10489-96>

Поступила: 07.06.2019

Одобрена: 11.07.2019

Принята к печати: 12.08.2019

В настоящее время в медицинской практике сохраняется высокий интерес к заболеваниям, вызванным герпесвирусами, среди которых лидирующее место занимает вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). Почти 90 % населения планеты в возрасте старше 40 лет инфицированы ВЭБ. У пациентов первых двух лет доля бессимптомного носительства достигает 90 %, а в возрасте 2–10 лет – 30–50 %. В статье рассмотрены современные данные о влиянии ВЭБ на клеточный и гуморальный иммунитет, его связь с аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями. Показано, что ВЭБ играет значительную роль в возникновении онкологических заболеваний, таких как лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, а также аутоиммунных заболеваний – системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, аутоиммунного гепатита, лимфоидного интерстициального пневмонита. Представлены результаты исследований за последние 5 лет случаев активации аутоиммунных процессов, связанных с ВЭБ-инфекцией, а также предрасполагающих факторов, лежащих в основе этих проявлений. В связи с тем что аутоиммунное влияние ВЭБ-инфекции проявляется в различных органах и тканях, эта проблема носит мультидисциплинарный характер – затрагивает такие области медицины, как педиатрия, инфекционные болезни, эндокринология, онкология, гинекология, офтальмология, гастроэнтерология и др.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр; аутоиммунные заболевания; дети.

AUTOIMMUNE AND LYMPHOPROLIFERATIVE MALIGNANT DISEASES ASSOCIATED WITH EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION

© A.V. Fedorova¹, V.N. Timchenko¹, S.L. Bannova¹, T.A. Kaplina¹, A.L. Balashov¹, S.Kh. Gasanova², Y.S. Vasilenova³, E.A. Yarmolitskaya¹, K.V. Sokolova²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht», Saint Petersburg, Russia

For citation: Fedorova AV, Timchenko VN, Bannova SL, et al. Autoimmune and lymphoproliferative malignant diseases associated with Epstein-Barr viral infection. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):89-96. <https://doi.org/10.17816/PED10489-96>

Received: 07.06.2019

Revised: 11.07.2019

Accepted: 12.08.2019

Currently, in medical practice, there is a high interest in diseases caused by herpes viruses, among them the Epstein-Barr virus (EBV) occupies the leading place. Almost 90% of the world's population over the age of 40 are infected with VEB. In patients of the first two years, the proportion of asymptomatic carriage reaches 90%, and at the age of 2-10 – 30-50%. The article considers current data on the impact of EBV on cellular and humoral immunity, its connection with autoimmune and lymphoproliferative diseases. EBV has been shown to play a significant role in the onset of oncological diseases such as Hodgkin's lymphoma, Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinomas, as well as autoimmune diseases – systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, autoimmune hepatitis, lymphoid interstitial hepatitis, lymphoid interstitial syndrome. The results of studies over the past 5 years of cases of activation of autoimmune processes associated with EBV infection, as well as predisposing factors underlying these manifestations, are presented. Due to the fact that the autoimmune effect of EBV infection is manifested in various organs and tissues, this problem is multidisciplinary, affecting such fields of medicine as pediatrics, infectious diseases, endocrinology, oncology, gynecology, ophthalmology, gastroenterology, etc.

Keywords: Epstein-Barr virus; autoimmune diseases; children.

Эпштейна–Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) — группа заболеваний, вызываемая вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), с преимущественным поражением лимфоретикулярной и иммунной систем организма [10].

По данным Всемирной организации здравоохранения, антитела к ВЭБ имеют 90–98 % взрослого населения планеты, 55–60 % — детей раннего возраста [29]. С 2006 г. в мире на 100 тыс. человек ежегодно регистрируют от 18 до 800 случаев заболевания [14], что в 4 раза превышает показатель 1998 г. [10].

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) относится к семейству герпесвирусов четвертого типа, подсемейству γ -герпесвирусов, содержит двуспиральную нить ДНК [9, 22].

В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70 вирусспецифических белков. Определены иммуногенные белки, выявление антител к которым позволяет дифференцировать стадию инфекции: EA (Early antigen) — ранний антиген (АГ), включает белки p54, p138; EBNA-1 (Epstein-Barr nuclear antigen) — ядерный антиген, содержит белок p72; VCA (Viral capsid antigen) — капсидный антиген, в его состав входит комплекс белков p150, p18, p23; LMP (Latent membrane protein) — латентный мембранный белок, содержит p125. Существует два штамма ВЭБ (тип А и тип В) [19].

Вирус вызывает такие заболевания, как ВЭБ-мононуклеоз, лимфома Беркитта и назофарингеальная карцинома [22]. ВЭБ может выступать одним из факторов возникновения онкологических (преимущественно лимфопролиферативных) заболеваний — лимфогранулематоза, опухолей желудка, кишечника, слюнных желез, матки, лейкоплакии языка и слизистой ротовой полости [3, 23] — и аутоиммунных заболеваний — системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, аутоиммунного гепатита, лимфоидного интерстициального пневмонита. Кроме того, ВЭБ — это триггерный фактор вирус-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома [17].

Входными воротами для ВЭБ служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей [22]. Вирионы через эпителиальную ткань попадают в кровь и разносятся по всему организму, поражая лимфоидные органы (миндалины, печень, селезенку) [23]. Вирус персистирует в организме, обуславливая поражение клеток иммунной системы [20]. Попадая в лимфоидную ткань, вирус инфицирует В-лимфоциты, обуславливая их поликлональную активацию и дальнейшую диссеминацию. В острой фазе заражения количество лимфоцитов вследствие стимуляции их клонирования вирусом повышается, наблюдаются увеличение и уплот-

нение лимфатических узлов [10, 26]. Образуются клоны сенсибилизированных цитотоксических CD8-клеток, происходит последовательный синтез антител к VCA-, EA- и EBNA-антигенам вируса. Вследствие нарушения иммунного ответа и функциональной активности факторов врожденной резистентности (нейтрофилов, макрофагов, НК-клеток, системы интерферона) формируется вторичное иммунодефицитное состояние (ИДС) [31].

Вирус также инфицирует моноциты — предшественники В-лимфоцитов (20 % всех имеющихся в периферической крови), что вызывает каскадзависимый апоптоз моноцитов и макрофагов [3, 8]. В системе гуморального иммунитета происходит нарушение продукции В-лимфоцитов за счет пораженных вирусом ДНК-праймеров. Праймером выступает уже пораженный сайт [47]. Гуморальный иммунный ответ обеспечивают лимфобластные клетки, и он не является адекватным [7].

Таким образом, патологический процесс ЭБВИ имеет следующие особенности: способность ВЭБ к трансформации В-лимфоцитов, пожизненная персистенция в организме человека, индукция вторичного ИДС [23]. Это объясняется тем, что ВЭБ обладает высокой мутабельностью, которая позволяет избегать воздействия эффекторов гуморального и клеточного иммунитета [13].

Выброс большого количества цитокинов и стероидных гормонов способствует дальнейшему усугублению иммунодефицита и реактивации ВЭБ [23]. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени показывает экспрессию литического гена *BZLF1* (переход латентной фазы в литическую) и большое содержание гена *EBNA2* (ядерный антиген, который играет важную роль в аутоиммунном поражении различных органов) [15, 44].

У детей наиболее частой манифестной формой ЭБВИ является ВЭБ-мононуклеоз (B27.0 Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом; МКБ-10) [1]. ВЭБ-мононуклеоз — инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, увеличением размеров лимфатических узлов, поражением рото- и носоглотки, гепатоспленомегалией и появлением в периферической крови атипичных мононуклеаров [19, 21, 25].

В патогенезе данного заболевания выделяют две фазы: латентную (вирус персистирует в организме, не вызывая клинических проявлений) и литическую (вирусная ДНК реплицируется отдельно от клетки хозяина) [31]. Клинические проявления ВЭБ-мононуклеоза отмечены только у 20–30 % заразившихся [22].

В организме инфицированного ребенка изменяется активация клеточного и гуморального имму-

нитета: в 2 раза увеличивается количество цитотоксических Т-клеток и резко снижается содержание (в 4,5 раза) В-лимфоцитов, что может быть обусловлено биологическими особенностями возбудителя [31]. ВЭБ поражает Т- и В-лимфоциты, но персистирует только в В-лимфоцитах [7]. В-лимфоциты имеют специфические рецепторы CD21 [3], через которые присоединяется ВЭБ. Происходит экспрессия лимфоцитдетектируемого мембранного антигена (LYDMA), который распознается Т-лимфоцитами как чужеродный [23].

Выделяют пять возможных механизмов патогенеза аутоиммунных заболеваний: молекулярную мимикрию; активацию аутореактивных Т-клеток вирусными суперантигенами, при этом Т-клетки экспрессируют определенные сегменты вирусной ДНК; усиленную обработку и представление аутоантигенов антигенпрезентирующими клетками, рекрутированными в воспалительный сайт, на фоне аутореактивного праймирования лимфоцитов; усиленную продукцию цитокинов, которая вызывает размножение аутореактивных Т-клеток; активацию лимфоцитов лимфотропными вирусами — поражение гуморального иммунитета, приводящее к пролиферации В-клеток, избыточной продукции антител и образованию циркулирующих иммунных комплексов [31, 49].

Постинфекционный аутоиммунный синдром обусловлен нарушением иммунологической толерантности, образованием аутоантител и аутореактивных цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) [13, 26]. Сходство микробных эпитопов (часть АГ-пептида, распознаваемая Т-клеточными рецепторами) и органотканевых аутоэпитопов в составе Т-клеток лежит в основе феномена молекулярной мимикрии. Именно этот участок гена возбудителя запускает аутоагрессию, что влечет нарушения на клеточном уровне — увеличение аутореактивных ЦТЛ и на молекулярном уровне — увеличение антиоргановых и антиканевых аутоантител [28].

Количественный анализ аутоантител, цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при первичном ВЭБ-моноклеозе показал наличие положительных связей между титрами аутоантител и провоспалительными цитокинами (ИФН γ , ИЛ-1), а также аутоантителами и ЦИК [28]. Следовательно, ВЭБ-моноклеоз воздействует на синтез ИЛ-1, ИЛ-10, ФНО α и ИФН γ [27, 40]. Данные цитокины могут индуцировать экспрессию HLA 2-го класса и приводить к аутоантигенной презентации и аутореактивации Т-клеток [31].

Установлено, что через 6 мес. после перенесенного ВЭБ-моноклеоза формируются признаки иммунной недостаточности по Т-клеточному

типу [3]. При данном заболевании в большинстве случаев наблюдается лимфопролиферация Т-лимфоцитов, Т-лимфоциты поражаются преимущественно в тимусе [2, 7, 20]. ВЭБ нарушает функции CD8 $^{+}$ -клеток, и они перестают задерживать пролиферацию Т-хелперных клеток. Происходят изменения в Т-клеточном звене иммунитета и нарушается продукция ИФН γ [1, 20], что приводит к реактивации вируса, которая чаще регистрируется среди детей первых трех лет жизни [2, 8].

Нарушение клеточного иммунитета вызывает избыточную продукцию Т-хелперных клеток, направленных против антигенов щитовидной железы, пероксидазы щитовидной железы и рецепторов к тиреотропину. В крови пролиферируют антитела и лимфобластные клетки уже к собственным рецепторам организма [29].

Иммунодефицит обуславливает переход латентной фазы в литическую и возникновение лимфопролиферативных заболеваний: лимфомы Беркитта [4, 18], назофарингеальной карциномы [6, 18], болезни Ходжкина [4].

Полиморфизм *LMPI* (главного онкогена ЭБВИ) позволяет отнести вирус к группе канцерогенных [2, 5, 6]. Его часто обнаруживают в ВЭБ-ассоциированных опухолях на уровне ДНК и постоянно на уровне мРНК. Возбудитель участвует в ингибировании ключевых опухолевых супрессоров [23].

В ДНК ВЭБ имеются специальные гены, осуществляющие иммортализацию клеток, то есть заражение клеток этими вирусами может приводить к их конверсии и предтрансформированному состоянию, а затем действие ряда других факторов выводит зараженные клетки из-под контроля деления и дифференцировки [12]. В составе ДНК-содержащих вирусов выявлены последовательности, которые могут усиливать транскрипцию других клеточных генов после интеграции вирусной ДНК в клеточный геном. Только в сочетании предрасполагающих генетических факторов и воздействия неблагоприятных условий окружающей среды ВЭБ способен стать причиной опухолеобразования [44].

В частности, в онкогематологии рассматривают определение уровня ДНК ВЭБ для диагностики, прогнозирования лечения и его коррекции у пациентов с классической лимфомой Ходжкина [7].

В датско-шведском исследовании с охватом 585 пациентов было установлено, что репликация ВЭБ на фоне хронического воспаления у людей с аутоиммунными заболеваниями может объяснять более высокий риск развития ВЭБ-положительной лимфомы Ходжкина [41]. Следовательно, существует

прямая связь между образованием лимфомы и наличием аутоиммунного заболевания [16, 34].

Вторичный иммунодефицит, вызванный ВЭБ-инфекцией, лежит в основе аутоиммунных заболеваний (болезнь Грейвса, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена и аутоиммунный гепатит) [23, 26, 30, 32, 38, 41, 42].

При изучении аутоиммунного поражения щитовидной железы описано повышение титра антител к тиреотропным рецепторам в острой фазе инфекционного мононуклеоза [37]. Аутоантитела стимулируют фолликулярные клетки щитовидной железы к выработке избытка гормонов, которые приводят к тиреотоксикозу. Данное положение лежит в основе патогенеза болезни Грейвса и болезни Хашимото [11, 36]. Клинические проявления тиреоидита Хашимото обусловлены избытком функционального Toll-подобного рецептора 3, который из-за мутаций в ДНК экспрессирует тиреоциты у пациентов с латентной формой ЭБВИ [31, 36].

В 2018 г. Кейко Нагата et al. в Японии исследовали пациентов с болезнью Грейвса на наличие EBV1-позитивных клеток (некодирующие РНК, находящиеся в ядре человеческих клеток при латентной форме ЭБВИ) и IgG4-позитивных плазматических клеток с инфильтрацией лимфоцитов. С целью доказательства влияния IgG4 на возникновение болезни Грейвса некоторые авторы рекомендуют продолжить исследования EBV1 *in situ* для подтверждения инфильтрации ВЭБ-инфицированных В-клеток при увеличении IgG4-позитивных плазматических клеток [37].

В 2019 г. в Пизанском университете Италии было проведено исследование, в котором участвовали 3209 пациентов с болезнью Грейвса. У 16,7 % пациентов были выявлены другие сопутствующие аутоиммунные заболевания: витилиго (2,6 %), хронический аутоиммунный гастрит (2,4 %), ревматоидный артрит (1,9 %), ревматическая полимиалгия (1,3 %), рассеянный склероз (0,3 %), целиакия (1,1 %), диабет 1-го типа (0,9 %), системная красная волчанка и саркоидоз (<0,1 %), болезнь Шегрена (0,8 %) [33].

В исследовании 2017 г. в Словении был описан случай возможного аутоиммунного воздействия ВЭБ на функцию ткани яичников. В клинике репродуктологии наблюдалась женщина 27 лет с бесплодием, у которой через 3 года после инфицирования ВЭБ развилась недостаточность яичников как часть аутоиммунной полиэндокринопатии [34].

При изучении аутоиммунных реакций, ассоциированных с ВЭБ-инфекцией, можно отметить связь между наличием вируса и обострением синдрома красной волчанки (СКВ) за счет увеличения про-

дукции ИЛ-10 на фоне вторичного иммунодефицита. Однако точная роль ВЭБ или ИЛ-10 в патогенезе СКВ пока не ясна. Частая реактивация ВЭБ у больных СКВ и повышение уровня ИЛ-10 позволяют предположить, что ИЛ-10 может вносить свой вклад в патогенез СКВ. Способность ИЛ-10 ингибировать иммунные ответы усиливает аутоиммунные реакции [41].

В результате анализа изменения регуляции провоспалительных цитокинов был отмечен полиморфизм гена ФНО α 308A, аллель ИЛ-10 1082G, связанный с риском возникновения первичного синдрома Шегрена [43]. Наличие этого полиморфизма может объяснять активацию данного симптомокомплекса людей с вторичным иммунодефицитом на фоне активной пролиферации ВЭБ в организме пациентов [28, 35, 45, 47].

Одним из факторов, характеризующих аутоиммунный ответ, является способность противовирусных антител взаимодействовать с антигенными детерминантами незараженных тканей. При изучении органных аутоантител к тканям печени наблюдалось повышение их титра в период разгара заболевания у 90 % детей [23, 46]. В литературе описаны случаи возникновения аутоиммунного гепатита у пациентов с ЭБВИ, однако определенной закономерности возникновения аутоиммунного гепатита на фоне ЭБВИ не выявлено [32, 48]. У пациентов необходимо исключать вирусные гепатиты, учитывать роль иммуносупрессивной терапии, оценивать гистологические исследования клеток печени, роль иммунодефицита и наслоения ЭБВИ [39, 44, 48, 50].

Таким образом, ВЭБ представляет собой один из факторов, обуславливающих развитие аутоиммунных и злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, в совокупности с генетической предрасположенностью и воздействием неблагоприятных условий окружающей среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева А.А. Клинико-иммунологические особенности течения инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей и иммунокоррекция кипфероном: Дис.... канд. мед. наук. – Красноярск, 2006. – 145 с. [Andreeva AA. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniya infekcionnogo mononukleoza Epshteyna-Barr virusnoy etiologii u detey i immunokorrekcija kipferonom. [dissertation] Krasnoyarsk; 2006. 145 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004055240>. Ссылка активна на 14.06.2019.
2. Баннова С.Л. Сравнительная характеристика инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной природы у детей дошкольного и школьного воз-

- раста // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2010. – Т. 17. – № 2. – С. 43–45. [Bannova SL. Comparative data on Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in preschool and school age children. *Scientific notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2010;17(2):43-45. (In Russ.)]
3. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Волкова А.В. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна–Барр вирусной инфекции // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 28–32. [Barycheva LYu, Golubeva MV, Volkova AV. Factors and mechanisms of immunosuppression in Epstein-Barr virus infection. *Detskie infekcii*. 2014;13(2):28-32. (In Russ.)]
 4. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2. – № 3. – С. 65–70. [Blokhhina EB. Role of latent infection induced by Epstein-Barr virus in development of lymphoproliferative diseases. *Pediatric haematology/oncology and immunopathology*. 2003;2(3):65-70. (In Russ.)]
 5. Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., и др. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена *LMP1* у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60. – № 2. – С. 11–17. [Goncharova EV, Senyuta NB, Smirnova KV, et al. Epstein-Barr virus (EBV) in Russia: infection of the population and analysis of the *LMP1* gene variants in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals. *Voprosy virusologii*. 2015;60(2):11-17. (In Russ.)]
 6. Гурцевич В.Э., Щербак Л.Н., Новикова Е.В., и др. Структурные и функциональные особенности гена *LMP1* вируса Эпштейна–Барр у больных недифференцированным раком носоглотки в России // Вестник РАМН. – 2002. – № 1. – С. 53–59. [Gurtsevich VE, Shcherbak LN, Novikova EV, et al. Strukturnye i funktsional'nye osobennosti gena *LMP-1* virusa Epshteyna-Barr u bol'nykh nedifferencirovannym rakom nosoglotki v Rossii. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2002;(1):53-59. (In Russ.)]
 7. Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна–Барр и классическая лимфома Ходжкина // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т. 9. – № 2. – С. 101–114. [Gurtsevich VE. Epstein-Barr virus and classical Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2016;9(2):101-114. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-2-101-114>.
 8. Железникова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е., и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 4. – С. 87–94. [Zheleznikova GF, Vasjakina LI, Monachova NE, et al. Apoptosis and immune response in children with acute infectious mononucleosis. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya*. 2000;(4):87-94. (In Russ.)]
 9. Иванова В.В., Тихомирова О.В., Сорокина М.Н., Родионова О.В. Инфекционный мононуклеоз // Инфекционные болезни у детей: учебное пособие / под ред. В.В. Ивановой. – М.: МИА, 2002. – С. 312–323. [Ivanova VV, Tikhomirova OV, Sorokina MN, Rodionova OV. Infektsionnyy mononukleoz. In: *Infektsionnye bolezni u detey: uchebnoe posobie*. Ed. by V.V. Ivanova. Moscow: MIA; 2002. P. 312-323. (In Russ.)]
 10. Иванова О.Н. Особенности иммунного статуса у детей с инфекцией вируса Эпштейна–Барр // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 79. [Ivanova ON. Features of the immune status in children with virus infection Epstein-Barr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;(5):79. (In Russ.)]
 11. Клинова Т.В. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы и надпочечников у детей, больных инфекционным мононуклеозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2003. – 21 с. [Klinova TV. Funktsional'noe sostoyanie gipofizarno-tireoidnoy sistemy i nadpochechnikov u detey, bol'nykh infektsionnym mononukleozom. [dissertation abstract] Novosibirsk; 2003. 21 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002648478>. Ссылка активна на 14.06.2019.
 12. Купчинский Р.А. Вирус Эпштейна–Барр содержит ДНК-последовательности высокомолекулярные многим важнейшим генам и мРНК-человека // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 1994. – Т. 30. – № 1. – С. 158–160. [Kupchinskiy RA. Virus Epshteyn-Barr sodержit DNK-posledovatel'nosti vysokomologichnye mnogim vazhnejshim genam i mRNK-cheloveka. *Zhurnal evoliutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 1994;30(1):158-160. (In Russ.)]
 13. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., и др. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32–38. [Malashenkova IK, Didkovskiy NA, Sarsaniya ZhSh, et al. Klinicheskie formy hronicheskoy Epshteyna-Barr virusnoy infekcii: voprosy diagnostiki i lecheniya. *Practitioner*. 2003;(9):32-38. (In Russ.)]
 14. Перадзе Х.Д., Сухорук А.А. Особенности герпес-вирусов // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 2. – С. 78–80. [Peradze HD, Suhoruk AA. Osobennosti gerpes-virusov. *Pediatr*. 2010;1(2):78-80. (In Russ.)]
 15. Рослый И.М., Абрамов С.В. Биохимические показатели в оценке цитолитических механизмов и метаболических процессов на примере инфекционного мононуклеоза // Эпидемиология и инфекционные

- болезни. – 2005. – № 5. – С. 33–41. [Roslyy IM, Abramov SV. Biochemical parameters in the assessment of cytolytic mechanisms and metabolic processes in case of infectious mononucleosis. *Epidemiology and infectious diseases*. 2005;(5):33-41. (In Russ.)]
16. Серебрянская М.Б., Жибурт Е.Б., Новик А.А. Связь инфекции вируса Эпштейна–Барр с HLA-фенотипом и особенностями цитокинового статуса у больных со злокачественными неходжкинскими лимфомами // Вопросы вирусологии. – 1998. – Т. 43. – № 2. – С. 79–82. [Serebryanskaya MB, Zhiburt EB, Novik AA. Svyaz' infekcii virusa Epshteyn-Barr s HLA-fenotipom i osobennostyami citokinovogo statusa u bol'nyh so zlokachestvennyimi nekhodzhikinskimi limfomami. *Voprosy virusologii*. 1998;43(2):79-82. (In Russ.)]
 17. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., и др. Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 15–23. [Simovanyan EN, Denisenko VB, Grigoryan AV, et al. Epstein-Barr virus infection in children: improving the diagnosis and treatment program. *Detskie infekcii*. 2016;15(1):15-23. (In Russ.)]
 18. Тимченко В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача: руководство для врачей всех специальностей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 630 с. [Timchenko VN. Vozdushno-kapel'nye infektsii v praktike pediatria i semeynogo vracha: rukovodstvo dlya vrachev vsekh spetsial'nostey. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2007. 630 p. (In Russ.)]
 19. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Федорова А.В., Назарова А.Н. Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии острого инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 4. – С. 147–153. [Timchenko VN, Bannova SL, Fedorova AV, Nazarova AN. Clinical and laboratory criteria of gravity and the principles of treatment of acute infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus etiology of the children. *Pediatr*. 2015;6(4):147-153. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED64147-153>.
 20. Тимченко В.Н., Калинина Н.М., Баннова С.Л. Особенности иммунного статуса детей, перенесших острую Эпштейна–Барр вирусную инфекцию // Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей», 11–13 декабря 2013. – М., 2014. – С. 69. [Timchenko VN, Kalinina NM, Bannova SL. Osobennosti immunnogo statusa detey, perenesshikh ostruyu Epshteyna-Barr virusnyuyu infektsiyu. In: (Congress proceedings) Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki u detey; dated 2013 December 11-13. Moscow; 2014. P. 69. (In Russ.)]
 21. Тимченко В.Н., Леванович В.В., Михайлов И.Б. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций: справочник. – 3-е изд., доп. и перераб. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 432 с. [Timchenko VN, Levanovich VV, Mikhaylov IB. Diagnostika, differentsial'naya diagnostika i lechenie detskikh infektsiy: spravochnik. 3rd ed., revised and updated. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2010. 432 p. (In Russ.)]
 22. Анненкова И.Д., и др. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. – 4-е изд., испр. и доп. / под ред. В.Н. Тимченко. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 623 с. [Annenkova ID, et al. Infektsionnye bolezni u detey: uchebnik dlya pediatricheskikh fakul'tetov meditsinskikh vuzov. 4th ed. revised and updated. Ed. by V.N. Timchenko. Saint Petersburg: SpetsLit; 2012. 623 p. (In Russ.)]
 23. Тимченко В.Н., Хмилевская С.А. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2017. – 526 с. [Timchenko VN, Khmylevskaya SA. Bolezni tsivilizatsii (kor', VEB-mononukleoz) v praktike pediatria: rukovodstvo dlya vrachev. Saint Petersburg: SpetsLit; 2017. 526 p. (In Russ.)]
 24. Тимченко В.Н., Чернова Т.М. Инфекционный мононуклеоз: проблемы диагностики и лечения // *Terra Medica Nova*. – 2006. – № 1. – С. 62–65. [Timchenko VN, Chernova TM. Infektsionnyy mononukleoz: problemy diagnostiki i lecheniya. *Terra Medica Nova*. 2006;(1):62-65. (In Russ.)]
 25. Тимченко В.Н., Эпштейн О.И., Сергеева С.А., и др. Клиника, диагностика и лечение инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей в современных условиях: Методические рекомендации. – СПб., 2010. – 32 с. [Timchenko VN, Epshteyn OI, Sergeeva SA, et al. Klinika, diagnostika i lechenie infektsionnogo mononukleozа Epshteyna-Barr virusnoy etiologii u detey v sovremennykh usloviyakh. Metodicheskie rekomendatsii. Saint Petersburg; 2010. 32 p. (In Russ.)]
 26. Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 5. – С. 45–50. [Khmilevskaya SA, Zaytseva IA. Clinical and epidemiologic aspects of infectious mononucleosis in children. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2010;(5):45-50. (In Russ.)]
 27. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: особенности цитокинового ответа и иммунологической реакции // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. – № 2. – С. 222–226. [Khmilevskaya SA, Zaytseva IA, Mikhaylova EV. Epstein-Barr viral infection in children: cytokine response peculiarities and immunopathological reactions. *Saratov journal of medical scientific research*. 2009;5(2):222-226. (In Russ.)]

28. Черепахина Н.Е., Табаксоева Д.А., Marshall T., и др. Постинфекционный аутоиммунный синдром как комбинаторный биомаркер хронических заболеваний инфекционной этиологии и аутоиммунной природы // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16. – № 2. – С. 206–209. [Cherepakhina NE, Tabaksoeva DA, Marshall T, et al. Postinfektsionnyy autoimmunnyy sindrom kak kombinatorny biomarker khronicheskikh zabolevaniy infektsionnoy etiologii i autoimmunnoy prirody. *Allergologiya i immunologiya*. 2015;16(2):206-209. (In Russ.)]
29. Шестакова И.В., Малышев Н.А., Лебедев В.В., и др. Инфекционный мононуклеоз у взрослых. Клинические рекомендации [интернет]. – М.: Национальное научное общество инфекционистов, 2014. [Shestakova IV, Malyshev NA, Lebedev VV, et al. Infektsionnyy mononukleoz u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii [Internet]. Moscow: Natsional'noe nauchnoe obshchestvo infektsionistov; 2014. (In Russ.)]. Доступно по: <http://nauka.x-pdf.ru/17raznoe/166836-1-klinicheskie-rekomendacii-infektsionnyy-mononukleoz-vzroslykh-utverzhdennym-plenuma-pravleniya-nacionalnogo-nauchn.php>. Ссылка активна на 12.08.2019.
30. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:567-577. <https://doi.org/10.1196/annals.1422.059>.
31. Dittfeld A, Gwizdek K, Michalski M, Wojnicz R. A possible link between the Epstein-Barr virus infection and autoimmune thyroid disorders. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(3):297-301. <https://doi.org/10.5114/ceji.2016.63130>.
32. Rigopoulou EI, Smyk DS, Matthews CE, et al. Epstein-Barr virus as a trigger of autoimmune liver diseases. *Adv Virol*. 2012;2012:987471. <https://doi.org/10.1155/2012/987471>.
33. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):287-292. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.10.001>.
34. Hollander P, Rostgaard K, Smedby KE, et al. Autoimmune and atopic disorders and risk of classical Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol*. 2015;182(7):624-632. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv081>.
35. Igoe A, Scofield RH. Autoimmunity and infection in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):480-487. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32836200d2>.
36. Kumata K, Nagata K, Matsushita M, et al. Thyrotropin receptor antibody (TRAb)-IgM levels are markedly higher than TRAb-IgG levels in graves' disease patients and controls, and TRAb-IgM production is related to Epstein-Barr virus reactivation. *Viral Immunol*. 2016;29(8):459-463. <https://doi.org/10.1089/vim.2016.0043>.
37. Nagata K, Hara S, Nakayama Y, et al. Epstein-Barr virus lytic reactivation induces IgG4 production by host B-lymphocytes in graves' disease patients and controls: a subset of graves' disease is an IgG4-related disease-like condition. *Viral Immunol*. 2018;31(8):540-547. <https://doi.org/10.1089/vim.2018.0042>.
38. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA*. 2003;289(12):1533-6. <https://doi.org/10.1001/jama.289.12.1533>.
39. Munz M, Pretscher D, Wilhelm M, et al. Azathioprine-induced reversible EBV-associated Hodgkin-like lymphoma after immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56(3):142-147. <https://doi.org/10.5414/CP203106>.
40. Jog NR, Chakravarty EF, Guthridge JM, James JA. Epstein-Barr virus interleukin 10 suppresses anti-inflammatory phenotype in human monocytes. *Front Immunol*. 2018;9:2198. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02198>.
41. Poole BD, Scofield RH, Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2006;39(1):63-70. <https://doi.org/10.1080/08916930500484849>.
42. Padalko EY, Bossuyt X. Anti-dsDNA antibodies associated with acute EBV infection in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):992. <https://doi.org/10.1136/ard.60.10.992>.
43. Qin B, Wang J, Liang Y, et al. The association between TNF- α , IL-10 gene polymorphisms and primary Sjögren's syndrome: a meta-analysis and systemic review. *PLoS One*. 2013;8(5):e63401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063401>.
44. Rickinson AB, Young LS, Rowe M. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J Virol*. 1987;61(5):1310-1317.
45. Trimeche M, Ziadi S, Amara K, et al. [Prevalence of Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome in Tunisia. (In French)]. *Rev Med Interne*. 2006;27(7):519-523. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.03.034>.
46. Toussirot E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):883-896. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.09.007>.
47. Virant-Klun I, Vogler A. *In vitro* maturation of oocytes from excised ovarian tissue in a patient with autoimmune ovarian insufficiency possibly associated with Epstein-Barr virus infection. *Reprod Biol Endocrinol*.

2018;16(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0350-1>.

48. Vogler K, Schmidt LS. [Severe haemolytic anaemia and hepatitis in the course of Epstein-Barr virus infection. (In Danish)]. *Ugeskr Laeger*. 2018;180(10). pii: V09170643.
49. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest*.

2001;108(8):1097-1104. <https://doi.org/10.1172/JCI14235>.

50. Yamashita H, Shimizu A, Tsuchiya H, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking autoimmune hepatitis exacerbation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(8):833-836. <https://doi.org/10.1177/0961203314527367>.

◆ Информация об авторах

Анна Владимировна Федорова — ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: aanna.fedorova@gmail.com.

Владимир Николаевич Тимченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Светлана Леонидовна Баннова — канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Татьяна Анатольевна Каплина — канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Алексей Львович Балашов — доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: balashovAL7@yandex.ru.

Сабина Хилал кызы Гасанова — клинический ординатор, кафедра функциональной диагностики. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sab201794@mail.ru.

Яна Сергеевна Васильёнова — клинический ординатор, кафедра травматологии и ортопедии. ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России, Санкт-Петербург. E-mail: ya.vasilyonova@yandex.ru.

Евгения Александровна Ярмолицкая — клинический ординатор, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. И.М. Воронцова. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: yarmolitskaya.e.a@yandex.ru.

Ксения Владимировна Соколова — клинический ординатор, кафедра педиатрии и неонатологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: dr.dinosaur.kus@gmail.com.

◆ Information about the authors

Anna V. Fedorova — Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aanna.fedorova@gmail.com.

Vladimir N. Timchenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Svetlana L. Bannova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Tatyana A. Kaplina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Alexey L. Balashov — Associate Professor, Department of Propeaedeutics childhood diseases with a course of general care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: balashovAL7@yandex.ru.

Sabina Kh. Gasanova — Resident, Department of Functional Diagnostics. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sab201794@mail.ru.

Yana S. Vasilyonova — Resident, Department of Traumatology and Orthopedics. Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ya.vasilyonova@yandex.ru.

Evgenia A. Yarmolitskaya — Resident, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor I.M. Voroncov. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yarmolitskaya.e.a@yandex.ru.

Ksenia V. Sokolova — Resident, Department of Pediatrics and Neonatology. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.dinosaur.kus@gmail.com.