

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID115229>

Опыт работы и выработка взаимодействия специалистов медицинских организаций по динамическому наблюдению беременных, контактных с ВИЧ-инфицированными половыми партнёрами, в Саратовской области

А.Н. Данилов^{1, 2}, Т.Б. Гриднева², Т.Л. Абрамян²¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация² Саратовский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД, Саратов, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В дискордантных по ВИЧ-инфекции семейных парах часто возникают вопросы о возможности рождения ребёнка. В современных условиях, при доступности антиретровирусной терапии, такие пары могут иметь здоровых детей при соблюдении определённых требований. В настоящее время отсутствует утверждённый алгоритм обследования и наблюдения за беременными, контактными по ВИЧ-инфекции.

Цель исследования — выработка командного подхода специалистов медицинских организаций при наблюдении дискордантных пар, в которых мужчина ВИЧ-положительный, а женщина имеет ВИЧ-отрицательный статус на этапе беременности.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование медицинской документации 158 дискордантных пар (316 человек), в которых ВИЧ-положительным был мужчина, а женщина имела ВИЧ-отрицательный статус, за период с 2018 по 2021 год. Оценивались результаты выявления ВИЧ-инфекции методами обнаружения антител ВИЧ, ДНК/РНК ВИЧ у здоровых беременных и CD4-лимфоцитов, РНК ВИЧ у ВИЧ-инфицированных половых партнёров. При медицинских вмешательствах соблюдались меры безопасности для медицинского персонала и пациента.

Результаты. Под наблюдением находились 2 группы дискордантных пар общим числом 158, из них 69 (43,7%) пар наблюдались в ГУЗ «Центр-СПИД» и планировали беременность, 89 (56,3%) пар впервые обратились в медицинскую организацию по поводу уже состоявшейся беременности. В первой группе половые партнёры находились на антиретровирусном лечении до наступления беременности жены, вирусная нагрузка не определялась в 100% случаев, передачи ВИЧ женщине в этой группе во время беременности не было. Во второй группе получали антиретровирусную терапию 52 (58,4%) ВИЧ-инфицированных половых партнёра, не получали — в 37 (41,6%) парах. Во второй группе дискордантных пар передача ВИЧ составила 1,1% (1 женщина).

Заключение. Необходимы разработка, утверждение и внедрение алгоритма по наблюдению дискордантных пар с момента их регистрации, обследование половых партнёров беременных женщин в 100% случаев, выработка командного подхода к наблюдению контактных беременных.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека; ВИЧ; ВИЧ-инфекция; антиретровирусная терапия; АРВТ; химио-профилактика; дискордантные пары.

Как цитировать

Данилов А.Н., Гриднева Т.Б., Абрамян Т.Л. Опыт работы и выработка взаимодействия специалистов медицинских организаций по динамическому наблюдению беременных, контактных с ВИЧ-инфицированными половыми партнёрами, в Саратовской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2023. Т. 28, № 1. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID115229>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID115229>

Work experience and development of interaction between specialists of medical organizations in conducting dynamic monitoring of pregnant women in contact with HIV-infected sexual partners in the Saratov region

Aleksey N. Danilov^{1, 2}, Tatyana B. Gridneva², Tatyana L. Abramyan²

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

² Saratov Regional Center for AIDS Prevention and Control, Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In HIV-discordant couples, questions often arise about the possibility of having a child. Under current conditions, with the availability of antiretroviral therapy, such couples can have healthy children, subject to specific requirements. No approved algorithm exists for examining and monitoring of pregnant women in contact with HIV infection.

AIM: This study uses a team approach that comprises specialists from medical organizations to monitor discordant couples in which the man is HIV positive, and the woman is HIV negative at any stage of pregnancy.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was conducted from 2018 to 2021 from medical records of 158 discordant couples in which the man is HIV positive and the woman is HIV negative. The detection results of HIV infection were evaluated by detecting HIV antibodies, HIV DNA/RNA in healthy pregnant women and CD4 lymphocytes, and HIV RNA in HIV-infected sexual partners. Safety measures were observed for medical personnel and the patient during medical interventions.

RESULTS: Discordant couples under observation were divided into 2 groups and totaled 158 couples. They included 69 (43.3%) couples who were observed at the Center for AIDS and were planning a pregnancy and 89 couples (52.9%) who first applied to the medical organization about a pregnancy that had already occurred. In the first group, sexual partners were on antiretroviral treatment until the wife became pregnant, and the viral load was undetectable. In 100% of cases, there was no HIV transmission to a woman in this group during pregnancy. In the second group, 52 (58.4%) HIV-infected sexual partners and 37 (42.5%) couples not receiving antiretroviral therapy received antiretroviral therapy. In the second group of discordant couples, HIV transmission was 1.1% (1 woman).

CONCLUSIONS: It is necessary to develop, approve, and implement an algorithm that includes monitoring discordant couples from the moment they are registered, examining the sexual partners of pregnant women in 100% of cases, and developing a team approach to monitor pregnant women.

Keywords: HIV; HIV infection; antiretroviral therapy; ART; chemoprophylaxis; discordant couples.

To cite this article

Danilov AN, Gridneva TB, Abramyan TL. Work experience and development of interaction between specialists of medical organizations in conducting dynamic monitoring of pregnant women in contact with HIV-infected sexual partners in the Saratov region. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023;28(1):5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID115229>

Received: 08.12.2022

Accepted: 22.02.2023

Published: 14.03.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Саратовская область является регионом с высоким уровнем поражённости инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) — 0,57%. В области с диагнозом ВИЧ-инфекции на 31.12.2021 проживало 13 798 человек, из них 54,9% (7580 человек) мужчин и 45,1% (6218 человек) женщин.

При анализе возрастной структуры лиц с ВИЧ-инфекцией установлено, что наиболее поражаемой являлась возрастная группа от 30 до 44 лет (8449 человек, 61,2%), т.е. люди детородного возраста.

Основной процент заражения ВИЧ от числа проведённых эпидемиологических исследований составляет половой путь — 60,3% (12 239 случаев), на долю парентерального приходится 38,7% (7848 случаев), вертикального — 0,9% (191 случай), заражение при переливании донорской крови составило 0,005% (1 случай).

Распространение ВИЧ происходит не только в группах с высоким риском инфицирования, но и среди социально благополучных категорий населения. Так, среди работающих зарегистрировано 7392 случая, что составляет 35,84% от числа проведённых эпидемиологических исследований ($n=20\,279$). В анализируемый период увеличилась регистрация случаев ВИЧ-инфекции из числа контактных лиц на 30,2% (841 человек в 2018 году, 1095 — в 2021).

Важное условие мероприятий по противодействию распространения ВИЧ-инфекции — выявление лиц, контактных с ВИЧ-инфицированными, и их динамичное наблюдение и обследование. Поражённость беременных в Саратовской области на 31.12.2021 составила 1%. В этой связи особое внимание необходимо обращать на дискордантные пары, где партнёры имеют разный ВИЧ-статус, и достаточно часто возникают вопросы о возможности рождения ребёнка. При определённых условиях такие семейные пары могут иметь здоровых детей.

Основными задачами здравоохранения являются ограничение распространения ВИЧ-инфекции, улучшение качества диагностики и лечения, в том числе в эпидемиологических очагах. Предупреждение заражения ВИЧ-инфекцией при половых контактах и рождение здорового ребёнка являются наиболее важными направлениями государственной стратегии Российской Федерации¹. Работа по выполнению поставленных задач опирается на нормативные документы, которые предусматривают, что все виды медицинской помощи ВИЧ-инфицированным больным оказываются на общих основаниях по медицинским показаниям².

¹ Распоряжение Правительства РФ от 21.12.2020 № 3468-р «Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 года». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496/>.

² Федеральный закон от 30.03.1995 № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)». Режим доступа: <https://base.garant.ru/10104189/>.

Понятие «дискордантная пара» используется для обозначения пар, в которых один из партнёров ВИЧ-положительный, а другой — ВИЧ-отрицательный. За анализируемый период в области на 18,7% увеличилось общее количество дискордантных пар (с 3256 до 3865 пар), из них только 45,27% (1750 пар) состояли в зарегистрированном браке. В парах преобладали мужчины с ВИЧ-инфекцией — 52,5% (2031 человек); женщины с ВИЧ-инфекцией составили 47,45% (1834 человека). В семьях, где инфицирован один из партнёров, воспитывалось 2686 детей.

По данным Всемирной организации здравоохранения [1], вероятность передачи ВИЧ-инфекции при однократном половом контакте составляет для женщины 0,1–0,2%, для мужчины — 0,03–0,09%, т.е. большему риску заражения при незащищённом половом контакте подвержены женщины. Риск инфицирования возрастает при увеличении частоты незащищённых половых контактов, а также при определяемой вирусной нагрузке и наличии заболеваний, передающихся половым путём. Передача ВИЧ зависит от уровня вирусной нагрузки в крови и сперме у ВИЧ-положительного партнёра. Исследование испанских учёных Р. Barreiro и соавт. [2] подтверждено, что естественное зачатие может быть безопасно в дискордантных парах при приёме ВИЧ-инфицированным партнёром антиретровирусной терапии (АРВТ) [2, 3]. Проведённое американскими учёными исследование NPTN 052 [4] показало, что если ВИЧ-инфицированный партнёр принимает АРВТ, передача ВИЧ в дискордантных парах снижается на 96%.

По данным, полученным в исследованиях по обоснованию и разработке алгоритма планирования семьи у ВИЧ-дискордантных пар, незащищённые половые контакты могут быть рекомендованы с целью зачатия при условии получения АРВТ ВИЧ-инфицированным партнёром, что является профилактикой инфицирования здорового партнёра, а также даёт возможность рождения здорового ребёнка [5–9].

Беременные, имеющие незащищённые половые контакты с ВИЧ-инфицированным партнёром в течение последних 6 месяцев, относятся к группе высокого риска по ВИЧ-инфекции, подлежат дополнительному обследованию в сроки 34–36 недель беременности [10], а также диспансерному наблюдению в Центре СПИД и женской консультации для предупреждения перинатальной передачи ВИЧ.

В ГУЗ «Центр-СПИД» обращались пациенты с ВИЧ-инфекцией и дискордантные пары по вопросам возможности рождения здоровых детей. Главными условиями снижения риска передачи ВИЧ являются отсутствие вторичных заболеваний и неопределяемый уровень вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ранее проведённые исследования в РФ оценивали возможность рождения детей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [11].

Цель исследования — выработка командного подхода специалистов медицинских организаций к наблюдению дискордантных пар, в которых мужчина ВИЧ-положительный, а женщина имеет ВИЧ-отрицательный статус на этапе беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведён ретроспективный анализ за период с 2018 по 2021 год в дискордантных парах, в которых беременные имели ВИЧ-отрицательный статус, мужчины — ВИЧ-положительный. Контактных по ВИЧ-инфекции беременных направляли в ГУЗ «Центр-СПИД» из женских консультаций для их обследования на ВИЧ-инфекцию серологическими методами (иммуоферментный анализ, антиген р24), качественное и количественное определение генетического материала ВИЧ (ДНК/РНК ВИЧ) до 36 недель беременности. Результаты наблюдения оценивали по завершении беременности у контактных женщин и обследования новорождённых на ВИЧ-инфекцию.

Материалом для исследования служили:

- медицинские карты пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у), в количестве 158 шт.;
- карты приёма и диспансерного наблюдения контактных по ВИЧ-инфекции беременных, разработанные в ГУЗ «Центр-СПИД», в количестве 158 шт.;
- результаты лабораторных исследований на ВИЧ-инфекцию женщин во время беременности и после родоразрешения;
- результаты лабораторных исследований на ВИЧ-инфекцию новорождённых.

Критерии соответствия

В исследование включены все зарегистрированные ГУЗ «Центр-СПИД» контактные по ВИЧ-инфекции беременные и их ВИЧ-инфицированные половые партнёры за период с 2018 по 2021 год в количестве 158 дискордантных пар (316 человек), а именно:

- участники вне зависимости от уровня поражённости ВИЧ-инфекцией территориальных образований области;
- пары, состоящие в зарегистрированном/гражданском браке;
- половые партнёры беременных с парентеральным путём заражения ВИЧ или инфицированные половым путём;
- контактные по ВИЧ-инфекции беременные, выявленные ГУЗ «Центр-СПИД» и другими медицинскими организациями области;
- обращение в ГУЗ «Центр-СПИД» дискордантных пар независимо от длительности заболевания ВИЧ-инфицированных половых партнёров и получения ими АРВТ.

Условия проведения

В исследовании принимали участие специалисты (заведующий отделом эпидемиологии, врач-эпидемиолог) государственного учреждения здравоохранения «Саратовский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД».

Учитывались результаты проведённых эпидемиологических исследований, лабораторных анализов, полученных в СПИД-лаборатории ГУЗ «Центр-СПИД», сведений из учреждений родовспоможения, женских консультаций медицинских организаций области по проведению контактным женщинам химиопрофилактики.

Продолжительность исследования

В исследование включены дискордантные пары за период с 2018 по 2021 год. Ретроспективное исследование и подготовка публикации проведены в период с февраля по июнь 2022 года.

Контрольные точки исследования:

- результаты исследования на наличие антител ВИЧ, ДНК/РНК ВИЧ во время беременности, после родов контактной женщины;
- вскармливание новорождённого (искусственное, грудное);
- обследование детей после родов.

Описание медицинского вмешательства

В ходе наблюдения проводился забор крови на антитела ВИЧ, ДНК/РНК ВИЧ в крови у контактных беременных и их новорождённых, на иммунный статус (количество CD4-лимфоцитов) — у половых партнёров. При проведении медицинских вмешательств соблюдались меры безопасности для пациентов и медицинского персонала.

Исходы исследования

Основной исход исследования: выявляемость ВИЧ-инфекции у контактных беременных; выявляемость ВИЧ-инфекции у детей, родившихся от контактных женщин.

Анализ в подгруппах

Сформированы две основные группы участников:

- 1) дискордантные пары, обратившиеся в ГУЗ «Центр-СПИД» на этапе планирования беременности. Половые партнёры с ВИЧ-инфекцией находились на учёте в ГУЗ «Центр-СПИД», получали АРВТ;
- 2) пары, впервые обратившиеся в ГУЗ «Центр-СПИД» на этапе уже состоявшейся беременности.

Методы регистрации исходов

Данные о половом составе, возрасте участников исследования, результатах лабораторных исследований получали из медицинской документации ГУЗ «Центр-СПИД».

Данные о химиопрофилактике вертикальной передачи ВИЧ-инфекции женщине во время родов и ребёнку поступали из родовспомогательных учреждений, женских консультаций, поликлиник области.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализировались данные контактных по ВИЧ-инфекции беременных и их половых партнёров, которые наблюдались в ГУЗ «Центр-СПИД», за период с 2018 по 2021 год.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ для статистической обработки Excel и онлайн-сервиса math.sestr.ru. Статистический анализ проводили с применением параметрических методов (точный критерий Фишера), а также посредством расчёта относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 158 дискордантных пар (316 человек).

Характеристика контактных по ВИЧ-инфекции беременных: средний возраст $31,48 \pm 5,64$ года; в зарегистрированном браке состояла 141 (89,2%) пара, в гражданском — 17 (10,8%); поставлены на учёт в ГУЗ «Центр-СПИД» в среднем в сроки 20–21 недели беременности (95% ДИ $23,525 \pm 9,999$).

Наибольшее количество участников наблюдения проживали на территориях крупных городов: в Саратове — 63 (39,9%) пары, Энгельсе — 28 (17,7%), Балаково — 17 (10,8%).

Основные результаты исследования

В процессе анализа были условно выделены две группы дискордантных пар.

Первая группа. Пары ($n=69$), обратившиеся на этапе планирования беременности (табл. 1).

Средний возраст ВИЧ-инфицированных $34,5 \pm 6,1$ года; преобладал половой путь передачи ВИЧ-инфекции — 63,8%, в 36,2% случаев установлен парентеральный путь передачи. Выявлены следующие факторы инфицирования ВИЧ: беспорядочные половые связи, в том числе с работницами коммерческого секса; заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путём.

Длительность заболевания ВИЧ-инфекцией составляла $7,145 \pm 5,525$ лет; в этой же группе под наблюдением находились 6 дискордантных пар с более длительными сроками инфицирования ВИЧ (19–20 лет).

АРВТ получали все 69 (100%) половых партнёра в паре. Неопределяемая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ)

составила 100% случаев. Средний уровень CD4-клеток — $526,797 \pm 222,118$ кл./мкл.

В этой группе наблюдалась высокая мотивация рождения ребёнка без ВИЧ-инфекции и высокая приверженность к лечению ВИЧ-инфицированных партнёров. Половые партнёры и контактные беременные наблюдались в ГУЗ «Центр-СПИД» на этапе планирования беременности, регулярно обследовались на наличие антител ВИЧ, ДНК/РНК ВИЧ методом полимеразной цепной реакции и консультировались специалистами.

На грудном вскармливании находилось 7 (10,1%) детей. Случаев перинатальной передачи ВИЧ не зарегистрировано.

Специалисты ГУЗ «Центр-СПИД» обращали внимание на своевременное выявление дискордантных пар, диспансерное наблюдение и назначение АРВТ ВИЧ-инфицированным партнёрам, что снижало риск заражения половых партнёров. Пациентам акцентировали внимание на необходимость информирования лечащего врача о планировании беременности. При планировании беременности проводились соответствующие обследования и консультации для установления сроков возможного естественного зачатия.

Зарегистрирован один случай применения вспомогательных репродуктивных технологий: ВИЧ-инфицированный супруг находился на АРВТ в течение 3 лет, вирусная нагрузка — неопределяемая. Процедура закончилась беременностью и рождением здорового ребёнка.

Вторая группа. Семейные пары ($n=89$), впервые обратившиеся в ГУЗ «Центр-СПИД» на этапе состоявшейся беременности (см. табл. 1).

Средний возраст ВИЧ-инфицированных партнёров $33,4 \pm 5,1$ года; преобладал половой путь заражения — 58,5%, в 41,5% установлен парентеральный путь передачи, однако данные различия с первой группой были статистически незначимыми ($p > 0,05$). ВИЧ-инфицированные партнёры этой группы имели и другие факторы инфицирования ВИЧ-инфекцией: беспорядочные половые связи (46,2%); половые контакты с лицами, занимающимися оказанием коммерческих сексуальных услуг (3,16%); половые контакты с лицами, болеющими инфекциями, передаваемыми половым путём (5%).

Длительность заболевания ВИЧ-инфекцией составляла $6,19 \pm 4,56$ года.

Отсутствие приверженности к приёму препаратов, выезды за пределы области на длительный срок, отказы от лечения обусловили низкий процент охвата АРВТ (52 половых партнёра в парах; 58,4%), что достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в первой группе (69 пар; 100%). Соответственно, и средний уровень CD4-клеток составил $404,28 \pm 206,42$ кл./мкл против $526,797 \pm 222,118$ в первой группе. Среднее количество копий вируса у пациентов второй группы составило $52\,060,95 \pm 23\,525,89$ против неопределяемой вирусной нагрузки в первой группе).

Таблица 1. Характеристика дискордантных пар, наблюдавшихся в ГУЗ «Центр-СПИД» (данные за 2018–2021 гг., $n=158$)**Table 1.** Characteristics of discordant couples observed at the Center for AIDS at the stage of pregnancy planning and discordant couples who applied during pregnancy (data for 2018–2021, $n=158$)

Признаки	Первая группа* $n=69$ (43,7%)	Вторая группа** $n=89$ (56,3%)	Критерии достоверности различий
Средний возраст мужчин с ВИЧ, лет	34,5±6,1	33,4±5,1	-
Средний возраст контактных по ВИЧ женщин, лет	31,2±4,5	32,4±3,6	-
Основные факторы заражения ВИЧ половых партнёров беременных женщин, абс. (%)			
• внутривенное введение ПАВ	25 (36,2)	37 (41,5)	Точный критерий Фишера 0,5; $p > 0,05$; ОР=1,147; ОШ=1,252
• незащищённые половые контакты	44 (63,8)	52 (58,5)	Точный критерий Фишера 0,5; $p > 0,05$; ОР=0,916; ОШ=0,799
Длительность заболевания ВИЧ-инфекцией мужчин, лет	7,145±5,525	6,19±4,56	-
Хронический вирусный гепатит С, абс. (%)	9 (13)	16 (17,9)	Точный критерий Фишера 0,5; $p > 0,05$; ОР=1,378; ОШ=1,461
Продолжительность половых контактов до беременности жены, лет	5,31±3,63	3,73±2,86	-
Получали АРВТ ВИЧ-инфицированные мужья до наступления беременности жены, абс. (%)	69 (100)	52 (58,4)	$p < 0,05$; ОР=0,584
Количество CD4 у ВИЧ-инфицированных мужей на момент постановки на учёт, кл./мкл	526,797±222,118	404,28±206,42	-
Неопределяемый уровень РНК ВИЧ у ВИЧ-инфицированных мужей на момент постановки на учёт, абс. (%)	69 (100)	30 (33,7)	$p < 0,05$; ОР=0,337
Определяемый уровень РНК ВИЧ у ВИЧ-инфицированных мужей на момент постановки на учёт, абс. (%)	Не определяется	59 (66,3)	-
РНК ВИЧ у ВИЧ-инфицированных мужей на момент постановки на учёт, копий/мл	Неопределяемая	52 060,95±23 525,89	-
Явка в Центр-СПИД контактных по ВИЧ женщин, нед	До наступления беременности	23,4±5,5	-
Частота передачи ВИЧ у женщин и детей, абс. (%)	0	1 (1,1)	Точный критерий Фишера 1; $p > 0,05$
Вскармливание новорождённого, абс. (%)			
• искусственное	62 (89,8)	86 (96,6)	Точный критерий Фишера 0,2; $p > 0,05$; ОР=1,044; ОШ=2,312
• грудное	7 (10,1)	3 (3,3)	Точный критерий Фишера 0,1; $p > 0,05$; ОР=0,332; ОШ=0,309
Обследование детей после родов, абс. (%)	69 (100)	88 (98,8)	Точный критерий Фишера 1; $p > 0,05$; ОР=0,989

Примечание. * Первое обращение в ГУЗ «Центр-СПИД» на этапе планирования беременности; ** первое обращение в ГУЗ «Центр-СПИД» во время беременности жены. p — статистическая значимость различий групп при сравнении по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; ОР — относительный риск; ОШ — отношение шансов. АРВТ — антиретровирусная терапия; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ПАВ — поверхностно-активные вещества.

Note: * The first appeal to the Center-AIDS at the stage of pregnancy planning; ** The first appeal to the Center-AIDS during the pregnancy of the wife. p — is the confidence level when calculating the Chi-square criterion with the Yates correction; ОР — relative risk; ОШ — odds ratio. АРВТ — antiretroviral therapy; ВИЧ — human immunodeficiency virus; ПАВ — surfactants.

На момент регистрации пар в ГУЗ «Центр-СПИД» неопределяемый уровень вирусной нагрузки во второй группе выявлен только у 33,7% партнёров с ВИЧ, что достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в первой группе. Низкий показатель неопределяемой вирусной нагрузки связан с тем, что 50,56% половых партнёров второй группы (45 пар) были выявлены при обследовании на этапе постановки женщины на учёт по беременности, средний уровень CD4-клеток составлял $419,6 \pm 152,71$, среднее количество копий вируса — $48277,4 \pm 35712,1$.

На грудном вскармливании находились 3 (3,4%) ребёнка. В данной группе зарегистрирован один случай перинатальной передачи, что связано с заражением матери на позднем сроке беременности и грудным вскармливанием ребёнка. Уровень перинатальной передачи составил 1,1%.

В целом, благодаря разработанному алгоритму по взаимодействию всех служб за период с 2018 по 2021 год повысился уровень обследования половых партнёров беременных женщин; проведение химиопрофилактики перинатальной передачи в родах выросло с 72,4 до 95%, в том числе химиопрофилактики новорождённым — с 82,7 до 97,5%; благодаря проводимым мероприятиям предотвращено заражение ВИЧ-инфекцией 157 (99,36%) детей от 158 родившихся в дискордантных парах.

Отмечены сложности по привлечению к обследованию половых партнёров, которые выехали на работу за пределы Саратовской области, в связи с чем беременные вставали на учёт как контактные в ГУЗ «Центр-СПИД» на поздних сроках беременности (24–25 недель), а также отказы беременных от проведения предписанных мероприятий, сокрытие о половых контактах на поздних сроках беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведённого анализа стала очевидна необходимость более тщательного сбора сведений у пациентов об изменении их семейного статуса и планировании беременности, своевременного обследования контактных врачами-инфекционистами при первичных и повторных приёмах и повышение их приверженности к приёму АРВТ.

Большая роль по выработке приверженности к АРВТ и выявлению контактных лиц, несомненно, принадлежит клиническому психологу, который в нашем исследовании консультировал более 92% дискордантных пар, из них почти 1/3 планировала повторную беременность.

Опираясь на действующие регламентирующие нормативные документы³ [10], в ГУЗ «Центр-СПИД» был раз-

работан алгоритм комплекса наблюдения и обследования контактных по ВИЧ-инфекции беременных женщин: при взятии на учёт, в 12–20 недель, в 3 месяца и 36 недель беременности, по клиническим показаниям. Разработан собственный алгоритм оказания медицинской помощи контактным по ВИЧ-инфекции беременным женщинам во время и после родов, новорождённым по показаниям, обследования на ВИЧ-инфекцию родившихся детей. Кроме того, разработан план совместных мероприятий ГУЗ «Центр-СПИД» с женскими консультациями, перинатальными центрами области, детскими поликлиниками. Для предупреждения передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку в Саратовской области проведены семинары по подготовке медицинских работников женских консультаций и перинатальных центров.

В 2021 году обследование мужей, половых партнёров увеличилось в 2 раза по сравнению с 2018 годом (с 4793 до 9916), что позволило активнее выявлять ВИЧ-инфекцию в этой группе, увеличивая тем самым возможность диагностики ВИЧ-инфекции у беременной, находящейся в серонегативном периоде. Требуются работы по дальнейшему повышению уровня обследований мужей, половых партнёров женщин, поставленных на учёт по беременности, т.к. на конец 2021 года их обследование в 1,8 раз ниже общего числа родов в области (рис. 1).

На грудном вскармливании находились 10 новорождённых, что составило 6,3% от числа всех родившихся (158 детей). В первой группе наблюдения на грудном вскармливании были 7 (69 пар; 10,1%) детей, случаев перинатальной передачи не зарегистрировано. Во второй группе наблюдения на грудном вскармливании находились 3 (89 пар; 3,4%) ребёнка, у одного ребёнка (1,1%) был получен положительный результат на ВИЧ-инфекцию. Статистически значимых различий между данными группами не выявлено ($p > 0,05$). Причинами заражения женщины и ребёнка послужили следующие факторы: отказ ВИЧ-инфицированного партнёра от АРВТ; половые контакты женщины с ВИЧ-инфицированным партнёром на поздних сроках беременности без средств защиты; при поступлении в перинатальный центр женщина отказалась от проведения химиопрофилактики во время родов и кормила ребёнка грудью.

Основные трудности в работе были связаны с непониманием ВИЧ-отрицательными контактными женщинами необходимости соблюдения профилактических мероприятий, а именно: использование средств защиты при половых контактах во время беременности; проведение химиопрофилактики в родах, в том числе ребёнку; искусственное вскармливание. Несмотря на проводимую разъяснительную работу и достаточную

³ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»» (<https://base.garant.ru/400342149/>);

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»» (<https://base.garant.ru/74840123/#friends>).

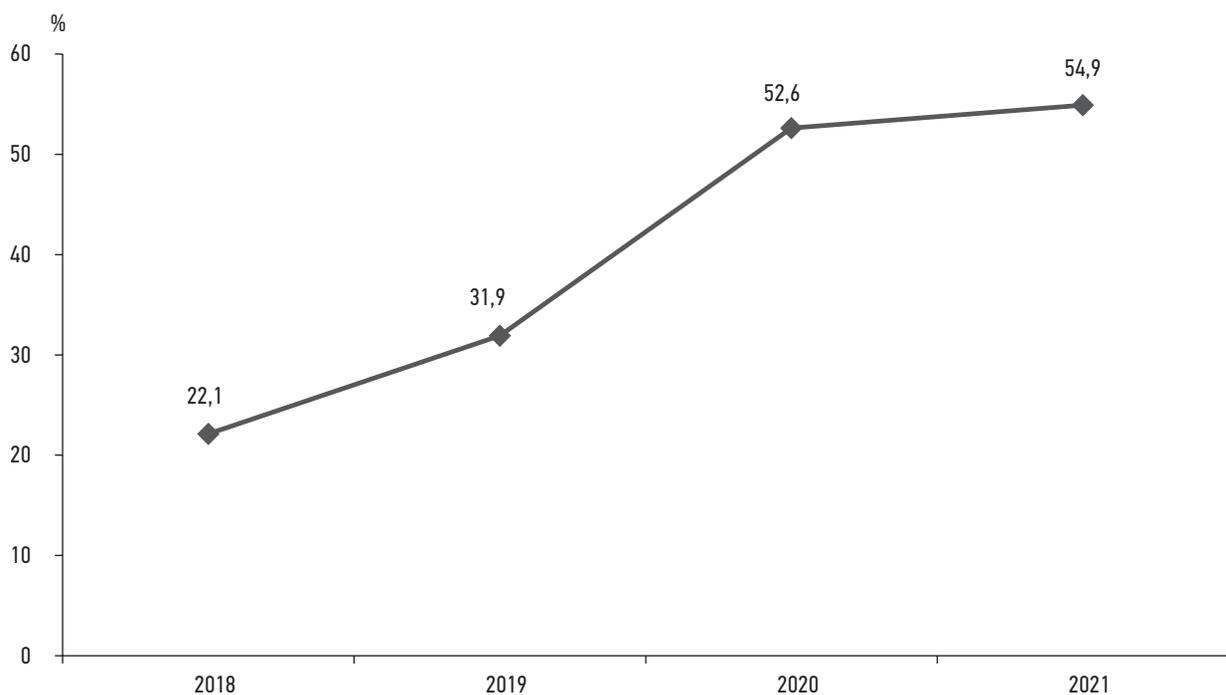


Рис. 1. Доля обследованных на ВИЧ-инфекцию половых партнёров беременных от числа зарегистрированных родов в области за период с 2018 по 2021 год (удельный вес).

Fig. 1. The indicator of the survey of sexual partners of pregnant women from the number of registered births in the region for the period from 2018 to 2021 (specific gravity).

информированность о возможности заражения, женщины недооценивали риск передачи ВИЧ. Специалисты ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» установили отсутствие прямой зависимости между информированностью матери и рождением ребёнка с ВИЧ, что говорит о необходимости более подробных консультирований по вопросам профилактики передачи ВИЧ в дискордантных семейных парах с привлечением психолога [12]. Этот принцип подтверждается и психологом ГУЗ «Центр-СПИД».

Врачебная комиссия ГУЗ «Центр-СПИД» выдавала заключения по ведению родов, назначению химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в родах, по показаниям — новорождённому, проведению обследования родившихся в дискордантной паре детей сразу после рождения, в возрасте 14–21 дня, через 6–12 месяцев, согласно разработанному нами алгоритму по наблюдению и обследованию контактных по ВИЧ-инфекции беременных.

Резюме основного результата исследования

В работе с контактными по ВИЧ-инфекции беременными женщинами требуется взаимодействие специалистов ГУЗ «Центр-СПИД» с медицинскими организациями, которое включает комплекс мероприятий по своевременному назначению лечения ВИЧ-инфекции половым партнёрам,

наблюдение и обследование контактных беременных, проведение химиопрофилактики в родах. Назначение новорождённому химиопрофилактики и отказ от грудного вскармливания следует проводить по следующим показаниям: если женщинами не соблюдалась кратность обследования во время беременности, отмечались признаки простудных или кожных заболеваний, отмечалась высокая вирусная нагрузка и отсутствие лечения у мужей/половых партнёров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа ГУЗ «Центр-СПИД» была направлена на своевременное выявление контактных женщин и их обследование, в том числе во время беременности. Взаимодействие с учреждениями акушерско-гинекологической службы по своевременному обследованию беременных и их половых партнёров, проведению химиопрофилактики контактным беременным и детям в 99,3% случаев позволило предупредить заражение ВИЧ-инфекцией.

Требуется обратить внимание на повышение уровня обследования половых партнёров беременных женщин. Несмотря на хорошие показатели перинатальной профилактики среди контактных беременных, остаётся проблема своевременного назначения АРВТ ВИЧ-инфицированному партнёру на этапе, когда семья планирует рождение ребёнка.

Необходимо формирование высокой приверженности к проводимым профилактическим мероприятиям среди контактных беременных, что требует проведения разъяснительной работы в дискордантных парах с привлечением психолога ГУЗ «Центр-СПИД».

Опыт работы нашего Центра и других центров СПИД РФ показывает, что в условиях продолжающейся эпидемии ВИЧ-инфекции необходима разработка эффективных мер, направленных на профилактику заражения ВИЧ в дискордантных парах, в том числе в рамках государственных программ. Требуется разработка и утверждение алгоритма наблюдения, тактики оказания медицинской помощи в период планирования и во время беременности с назначением химиопрофилактики перинатальной передачи роженице во время родов, ребёнку по показаниям, наблюдения за детьми в течение 1 года, родившихся в дискордантных парах. Включить в нормативные документы по профилю «акушерство и гинекология» вопросы наблюдения и обследования беременных в дискордантных парах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тюсова О.В. Социально-демографические характеристики, поведенческие особенности и потребности в службах и услугах у ВИЧ-дискордантных пар // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 16. Психология и педагогика. 2013. № 4. С. 44–48.
2. Barreiro P., Romero J., Leal M., et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006. Vol. 43, N 3. P. 324–326. doi: 10.1097/01.qai.0000243091.40490.fd
3. Quinn T.C., Wawer M.J., Sewankambo N., et al. Viral load and heterosexual transmission of immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 342, N 13. P. 921–929. doi: 10.1056/NEJM200003303421303
4. Ping L.H., Jabara C.B., Rodgiro A.G., et al. HIV-1 transmission during early antiretroviral therapy: Evaluation of two HIV-1 transmission events in the HPTN 052 prevention study // *PloS One*. 2013. Vol. 8, N 9. P. e71557. doi: 10.1371/journal.pone.0071557
5. Baeten J.M., Kahle E., Lingappa J.R., et al. Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission // *Sci Transl Med*. 2011. Vol. 3, N 77. P. 77ra29. doi: 10.1126/scitranslmed.3001888
6. Fiscus S., Cu-Uvin S., Eshete A., et al. Changes in HIV-1 subtypes B and C genital tract RNA in women and men after initiation of antiretroviral therapy // *Clin Infect Dis*. 2013. Vol. 57, N 2. P. 290–297. doi: 10.1093/cid/cit195
7. Graham S.M., Holte S.E., Peshu N.M., et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Т.Б. Гриднева — поисково-аналитическая работа, направление рукописи на публикацию; А.Н. Данилов, Т.Л. Абрамян, Т.Б. Гриднева — написание статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. T.B. Gridneva — search and analytical work, sending the manuscript for publication; A.N. Danilov, T.L. Abrahamyan, T.B. Gridneva — writing an article.

vaginal HIV-1 shedding // *AIDS*. 2007. Vol. 21, N 4. P. 501–507. doi: 10.1097/QAD.0b013e32801424bd

8. Гордон Е.О., Посохова Л.А., Подымова А.С., Ястребова Е.Б. Обоснование и разработка алгоритма планирования семьи у ВИЧ-дискордантных пар // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 1. С. 38–45. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-1-38-45.

9. Anglemeyer A., Ruthenford G., Horvath T., et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 4, N 4. P. CD009153. doi: 10.1002/14651858.CD009153.pub3

10. ВИЧ-инфекция у беременных. Клинические рекомендации. Национальная вирусологическая ассоциация; Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины; Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ); Московское общество акушеров-гинекологов, 2021. Режим доступа: http://minzdravrm.ru/wp-content/uploads/2022/02/vich_u_beremennyh_klin_rek_mz_rf_2021.pdf. Дата обращения: 15.12.2022.

11. Соловьева Ю.А., Корнеев А.В., Гуменецкая Н.В. Оценка эффективности медицинской помощи ВИЧ-дискордантным парам // *Акушерство и гинекология*. 2012. № 8-2. С. 60–63.

12. Беляева В.В., Козырина Н.В., Куимова У.А., и др. Профилактика передачи ВИЧ в дискордантных парах: информированность, осознание риска, поведение // *Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 1. С. 46–51. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-46-51

REFERENCES

1. Tyusova OV. Social demography and behavior patterns of serodiscordant couples in St. Petersburg, Russia. *Vestnik of Saint Petersburg university. Psychology and Education*. 2013;(4):44–48. (In Russ).
2. Barreiro P, Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(3):324–326. doi: 10.1097/01.qai.0000243091.40490.fd
3. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(13):921–929. doi: 10.1056/NEJM200003303421303
4. Ping LH, Jabara CB, Rodgiro AG, et al. HIV-1 transmission during early antiretroviral therapy: evaluation of two HIV-1 transmission events in the HPTN 052 prevention study. *PLoS One*. 2013;8(9):e71557. doi: 10.1371/journal.pone.0071557
5. Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, et al. Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission. *Sci Transl Med*. 2011;3(77):77ra29. doi: 10.1126/scitranslmed.3001888
6. Fiscus S, Cu-Uvin S, Eshete A, et al. Changes in HIV-1 subtypes B and C genital tract RNA in women and men after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):290–297. doi: 10.1093/cid/cit195
7. Graham SM, Holte SE, Peshu NM, et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding. *AIDS*. 2007;21(4):501–507. doi: 10.1097/QAD.0b013e32801424bd
8. Gordon EO, Posokhova LA, Podymova AS, Yastrebova EB. Substantiation and development of an algorithm for family planning in HIV-discordant couples. *HIV infection and immunosuppressive disorders*. 2019;11(1):38–45. (In Russ). doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-1-38-45
9. Anglemeyer A, Ruthenford G, Horvath T, et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4(4):CD009153. doi: 10.1002/14651858.CD009153.pub3
10. HIV is an infection in pregnant women. Clinical guidelines. National Virological Association; Russian Association of Perinatal Medicine Specialists; Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROAG); Moscow Society of Obstetricians and Gynecologists; 2021. (In Russ). Available from: http://minzdravrm.ru/wp-content/uploads/2022/02/vich_u_beremennyh_klin_rek_mz_rf_2021.pdf. Accessed: 15.12.2022.
11. Solovieva YA, Korneev AV, Gumenitskaya NV. Evaluation of the effectiveness of medical care for HIV-discordant couples. *Obstetrics Gynecology*. 2012;(8-2):60–63. (In Russ).
12. Belyaeva VV, Kozyrina NV, Kuimova UA, et al. Prevention of HIV transmission in discordant couples: Awareness, risk awareness, behavior. *J Continuing Med Education Physicians*. 2021;10(1):46–51. (In Russ). doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-46-51

ОБ АВТОРАХ

* Гриднева Татьяна Борисовна;

адрес: Россия, 410009, Саратов, ул. Мельничная, д. 69, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4441-3523>;
eLibrary SPIN: 7335-3890; e-mail: grydnevat@mail.ru

Данилов Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-8471>;
eLibrary SPIN: 4501-2565; e-mail: docvol@yandex.ru

Абрамян Татьяна Леонидовна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9977-0432>;
eLibrary SPIN: 1207-3734; e-mail: tlabramyan@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Tatyana B. Gridneva, MD;

address: 69 building 1 Melnichnaya street, 410009 Saratov, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4441-3523>;
eLibrary SPIN: 7335-3890; e-mail: grydnevat@mail.ru

Aleksey N. Danilov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-8471>;
eLibrary SPIN: 4501-2565; e-mail: docvol@yandex.ru

Tatyana L. Abramyana, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9977-0432>;
eLibrary SPIN: 1207-3734; e-mail: tlabramyan@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

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

Е.О. Халтурина¹, А.Ю. Миронов^{2, 3}, Т.Г. Суранова³

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

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

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

АННОТАЦИЯ

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

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

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

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

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

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

Как цитировать

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

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

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

Evgeniya O. Khalturina¹, Andrey Yu. Mironov^{2, 3}, Tatyana G. Suranova³

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

To cite this article

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

Received: 13.01.2023

Accepted: 22.02.2023

Published: 10.03.2023

ОБОСНОВАНИЕ

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

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

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

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

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

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

Критерии соответствия

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

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

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

Место проведения

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

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 2015 по 2022 год.

Методы регистрации исходов

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

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

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

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

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

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

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

Этическая экспертиза

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

Статистический анализ

Статистический анализ произведён при помощи программного пакета Microsoft Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

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

Основные результаты исследования

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

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

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

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

ФИО _____

Дата рождения _____

Дата обращения _____

Номер амбулаторной карты _____

Симптомы: (при наличии отметить символом «+»)

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

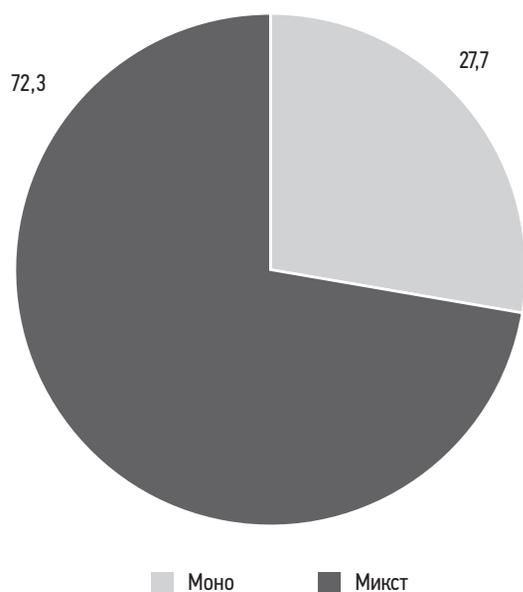


Рис. 1. Частота встречаемости моно-ВЭБ и микст-ВЭБ у пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной инфекцией, %.

Примечание. ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр.

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

Note: EBV — Epstein–Barr virus.

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

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

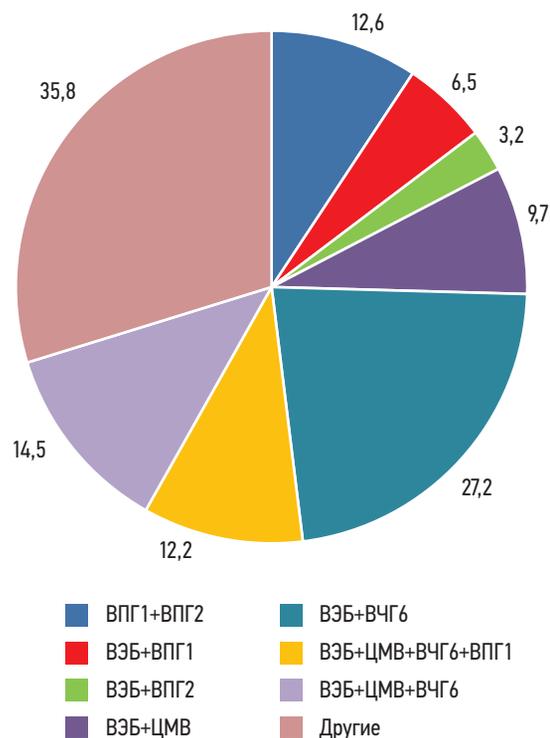


Рис. 2. Этиологическая структура смешанной герпесвирусной инфекции, %.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

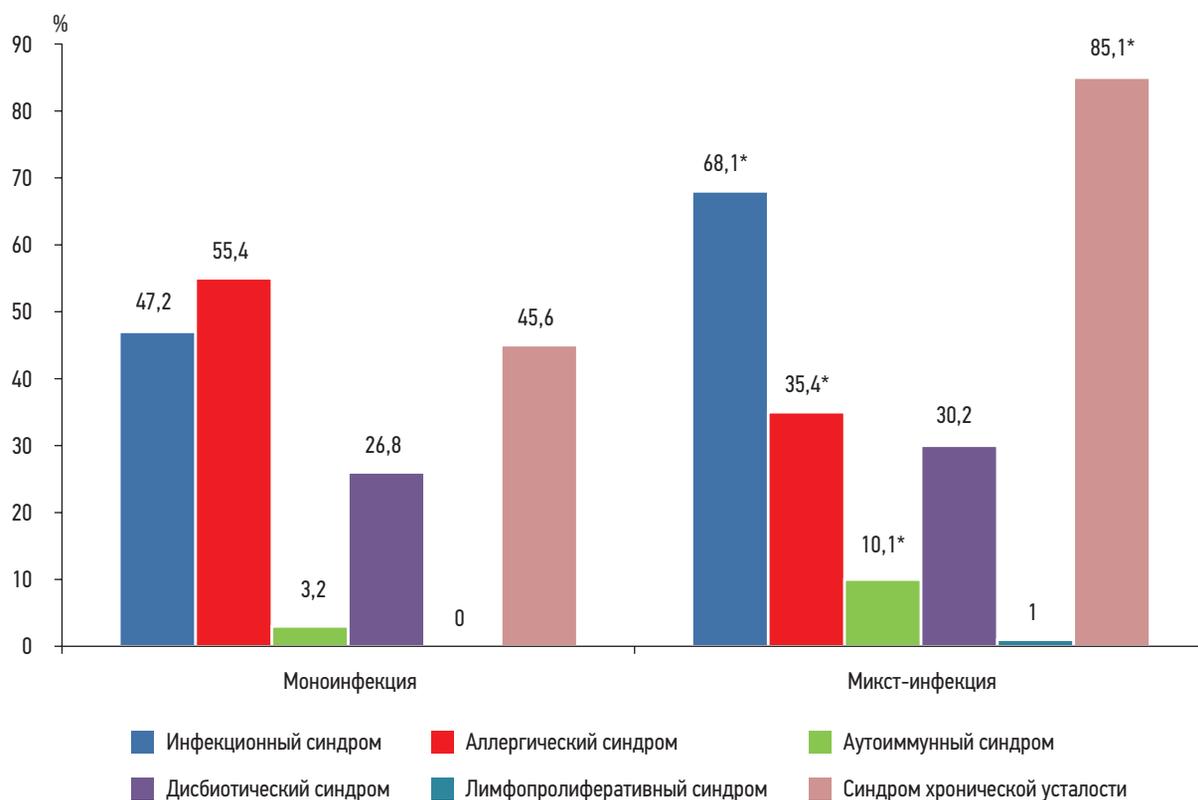


Рис. 3. Клинические синдромы, ассоциированные с моно- и микст-герпесвирусными инфекциями.

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

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

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

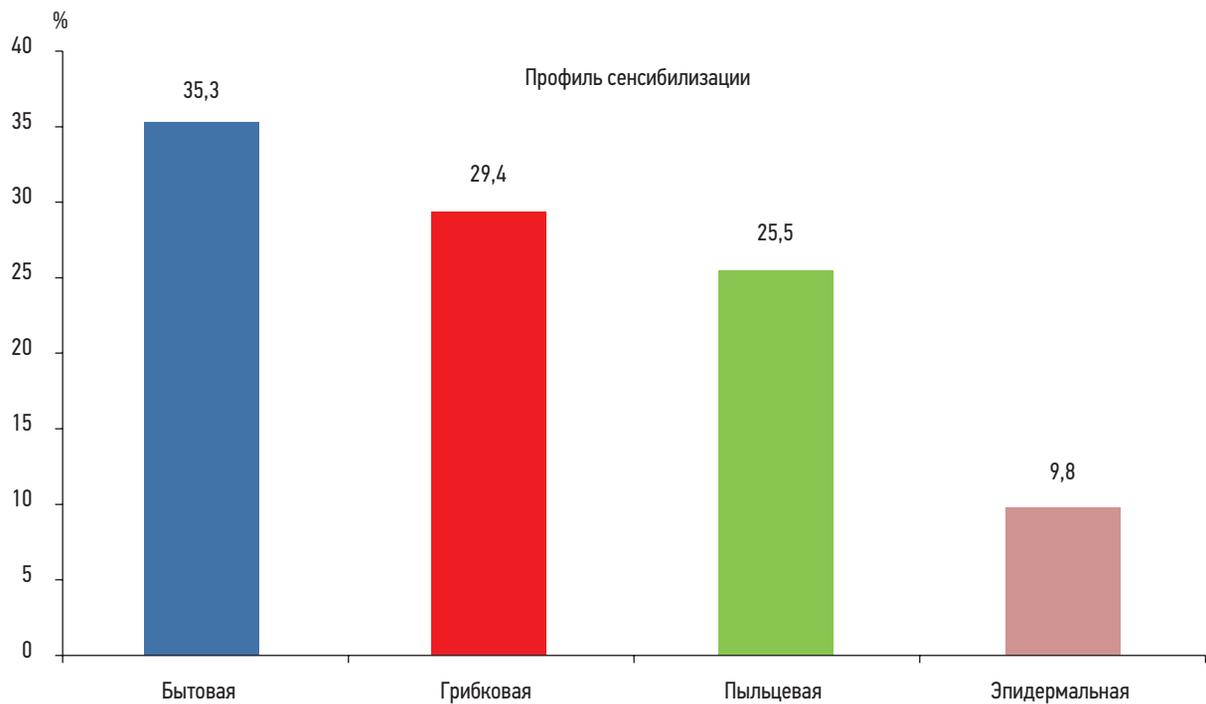


Рис. 4. Структура сенсibilизации к различным аллергенам у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом.

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

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

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

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

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

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

ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

19. Шестакова И.В. Лечить или не лечить Эпштейн–Барр-вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик // *Инфекционные болезни*. 2013. № 4. С. 12–23.
20. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Алгоритм клинико-иммунологической и лабораторной диагностики атипичной хронической

- активной Эпштейн–Барр герпесвирусной инфекции // *Российский иммунологический журнал*. 2018. Т. 12, № 2. С. 170–177.
21. Марданлы С.Г., Марданлы С.С. Вирус герпеса 7-го типа (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023. Т. 68, № 2. С. 117–122. doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-2-117-122

REFERENCES

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

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

AUTHORS' INFO

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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author