

Влияние персистенции вируса Эпштейна–Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний

С.А. Якушина¹, Л.Б. Кистенева²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва;

²НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ ФНИЦЭМ им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия.

Influence of the Epstein-Barr Virus Persistence upon the Development of the Immune-Mediated Somatic Diseases

S.A. Yakushina¹, L.B. Kisteneva²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Ivanovsky Research Institute of Virology Gamaleya Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Вирус Эпштейна–Барр, пожизненно персистирующий в организме после первичного инфицирования, участвует в патогенезе ряда соматических хронических заболеваний. Известно, что вирус успешно ускользает из-под иммунного надзора, а также имеет множество рычагов регуляции звеньев иммунитета. В нашей работе мы суммировали современные научные сведения о влиянии персистирующего вируса Эпштейна–Барр на функцию и количество Т и В-лимфоцитов, НК-клеток, активность толл-подобных рецепторов, секрецию интерлейкинов, интерферонов и других цитокинов. Дисфункция иммунитета с преобладанием иммуноактивации приводит к формированию тяжелых форм хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции: хроническому мононуклеозу, гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу. Иммуносупрессия характерна для атипичного течения хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Способность некоторых белков вируса к антигенной мимикрии (т.е. к сходству с белками человека) является определяющей в развитии синдрома хронической усталости, рассеянного склероза и системной красной волчанки. Вирус Эпштейна–Барр способен к иммортализации В-лимфоцитов, в том числе аутоагрессивных, что приводит к формированию хронических аутоиммунных заболеваний. Изучение механизмов развития данных заболеваний дает возможность разработки новых более эффективных персонализированных схем профилактики и лечения, например с использованием таргетирования.

Ключевые слова: дети, вирус Эпштейна–Барр, персистенция, иммунитет, аутоиммунные заболевания.

Для цитирования: Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна–Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 22–27. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–22–27

The Epstein–Barr virus, which is persistent in the human organism throughout lifetime after the primary infection, is involved in the pathogenesis of a number of somatic chronic diseases. It is known that the virus successfully escapes the immune control, and has many mechanisms to regulate the components of immune system as well. In our work, we summarized the current scientific data on the effect of the persistent Epstein–Barr virus on the function and quantity of T- and B-lymphocytes, NK cells, activity of the toll-like receptors, secretion of interleukins, interferons and other cytokines. The immunity dysfunction with the immunoactivation predominance leads to the formation of severe forms of chronic active Epstein–Barr virus infection such as the chronic mononucleosis, hemophagocytic lymphohistiocytosis. The immunosuppression is characteristic for the atypical course of the chronic active Epstein–Barr virus infection. The ability of some viral proteins to antigenic mimicry (that is, the homology of viral and human proteins) is the determining factor in the development of the chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. The Epstein–Barr virus is capable of the immortalization of the B-lymphocytes, including the autoaggressive ones, which leads to the formation of the chronic autoimmune diseases. Study of the development mechanisms of these diseases permits to develop the new, more effective, personalized prevention and treatment schemes, for example, using the targeting therapy.

Key words: children, Epstein–Barr virus, persistence, immunity, autoimmune diseases.

For citation: Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Influence of the Epstein-Barr Virus Persistence upon the Development of the Immune-Mediated Somatic Diseases. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 22–27 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–22–27

Вирус Эпштейна–Барр является гамма-герпес-вирусом 4-го типа. К большинству вирусов из группы герпесов длительное время было принято относиться несерьезно, учитывая их широкое рас-

пространение и редкость летальных исходов, в основном наступающих на фоне выраженного иммунодефицита. Уровень инфицированности вирусом Эпштейна–Барр у взрослого населения старше 35–40 лет в среднем превышает 90% [1].

Детей в возрасте моложе 6 мес от инфицирования защищают материнские антитела, после полугода вероятность встречи с вирусом постепенно растет. Так, по данным Р.Е. Бошьяна (2009), антитела к вирусу Эпштейна–Барр выявляются только у 10% детей в возрасте до 1 года. Далее круг общения ребенка постепенно расширяется, и в возрасте 1–3 года серопозитивны уже 28,5% детей. В условиях детского кол-

© С.А. Якушина, Л.Б. Кистенева, 2018

Адрес для корреспонденции: Якушина Софья Александровна – ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова ORCID: 0000-0003-0507-0174

127473, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1.

Кистенева Лидия Борисовна – д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ORCID: 0000-0001-7336-409X

123098 Москва, ул. Гамалеи, д.18

лектива избежать контакта с вирусом затруднительно. К 18–19 годам инфицированными оказываются 65,4% людей [2]. Однако в крупных городах (данные по Москве) уже к 5–9 годам число инфицированных детей приближается к 90%. Средний возраст первичного инфицирования составляет 2–9 лет [3]. Вирус чаще передается со слюной, основными механизмами передачи у детей является контактный (ослуживание игрушек, книжек, кружек, бутылок воды) и аспирационный. Вакцины для специфической профилактики инфицирования вирусом Эпштейна–Барр активно разрабатываются, однако не получили лицензию [4].

Первичное инфицирование вирусом Эпштейна–Барр имеет тенденцию к усилению клинических проявлений в зависимости от возраста ребенка. Чем старше ребенок на момент контакта, тем выше вероятность появления типичных симптомов (лихорадка, интоксикация, полиаденопатия, фарингит, тонзиллит, гепатоспленомегалия), вплоть до картины инфекционного мононуклеоза, который развивается примерно в 1/3 случаев. На настоящий момент инфекционный мононуклеоз рассматривается в контексте самоограничивающегося доброкачественного лимфопролиферативного заболевания [5], в большинстве случаев заканчивающегося клиническим выздоровлением без этиотропного лечения.

Все типичные симптомы заболевания вызваны литической репродукцией вируса в различных клетках и иммунной реакцией на нее. Вирус Эпштейна–Барр известен тропностью к В-лимфоцитам и фолликулярным дендритным клеткам за счет связывания собственного гликопротеина наружной оболочки gp350 с рецептором CD21 [6]. Однако вирус способен поражать множество других клеток организма, в числе которых Т-лимфоциты, NK-клетки, моноциты, клетки гладкой мускулатуры [5], а также макрофаги и клетки плоского и железистого эпителия [7]. После клинического выздоровления вирус Эпштейна–Барр остается в организме, реализуя цикл лизогенной репродукции, который подразумевает копирование ДНК вируса одновременно с генетическим материалом клетки во время ее деления. ДНК вируса Эпштейна–Барр в латентно инфицированных клетках может быть интегрирована в хромосомы хозяина, что несет риски малигнизации, однако чаще она свободно расположена в виде замкнутой кольцевидной структуры – episомы [8]. В зависимости от поступающих внутриклеточных сигналов и качества иммунного контроля вирус периодически активизируется, вновь реализуя литический цикл репродукции. Чередование латентного состояния вируса с его активацией называется персистенцией.

Для вируса Эпштейна–Барр характерна персистенция в В-клетках памяти, где вирус изолирован от контактов с иммунной системой, и плазматических клетках организма-хозяина [9, 10]. Штамм

вируса Эпштейна–Барр 2-го типа способен персистировать в Т-лимфоцитах [11]. Факторы, обеспечивающие пребывание вируса в клетке, патологически отражаются и на функциях организма-хозяина, со временем приводя к формированию соматических заболеваний.

Роль вируса Эпштейна–Барр в развитии лимфопролиферативных заболеваний не подлежит сомнению, поскольку вирус был впервые обнаружен в образцах тканей лимфомы Беркитта. Вирус является этиологическим агентом многих Т-, В- и NK-клеточных лимфом, лимфогранулематоза (болезнь Ходжкина). Помимо этого из инфицированных вирусом эпителиальных клеток развивается назофарингеальная карцинома, волосатая лейкоплакия языка, некоторая часть желудочных карцином.

Системная дисфункция иммунитета

Прямым следствием нахождения генома вируса Эпштейна–Барр в лимфоцитах является *дисфункция иммунитета*, которая выражается в одновременном избирательном его подавлении и избыточной стимуляции. Во-первых, вирус во время активации напрямую поражает иммунные клетки. Во-вторых, вирус как в острую, так и латентную фазу успешно уклоняется от иммунного надзора, не только защищая инфицированную клетку от обнаружения, но и влияя на функции иммунокомпетентных клеток.

По мнению М.Р. Чен, одним из защитных механизмов вируса является регулирование развития клеток NK – натуральных киллеров с маркером CD8+ [12]. При этом возрастают риски инфекционных, онкологических, аутоиммунных и аллергических заболеваний, так как различные подмножества этих клеток участвуют в регуляции соответствующих иммунных ответов.

По данным Т.Х. Могенсена и С.Р. Полудана, как острая, так и латентная Эпштейна–Барр вирусная инфекция в клетке *in vitro* влияет на секрецию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ)-1 β , -6 и -10, модулируя иммунный ответ [13]. Помимо этого вирусом при персистенции в В-лимфоцитах вырабатывается гомолог ИЛ-10, ингибирующий Т-клеточный иммунитет и продукцию интерферона- γ [14], а также продукт гена *EBI3*, угнетающий Т-хелперный ответ [15].

На микроокружение инфицированных вирусом Эпштейна–Барр лимфоцитов, в которое входит множество иммунокомпетентных клеток, значительное влияние оказывают экзосомы – микроскопические внеклеточные пузырьки, содержащие ДНК, РНК, цитокины и белки вируса [16]. Экзосомы обеспечивают прямую сигнальную связь типа клетка–клетка, в том числе иммунорегуляцию, и в окружении инфицированной вирусом Эпштейна–Барр клетки усиливают производство провоспалительных цитокинов дендритными клетками и мононуклеарами перифе-

рической крови [17, 18]. Экзосомальная микроРНК также модулирует врожденные и адаптивные иммунные реакции [19, 20], воздействуя на компоненты сигнального пути интерферонов 1-го типа (α , β), снижая распознающую функцию НК-клеток, отрицательно регулируя толл-сигнальные пути врожденного иммунитета и уменьшая провоспалительную активность микроокружения [21].

Во время латентного пребывания в клетке вырабатываются микроРНК EBER 1-го и 2-го типов (EBV-encoded RNA, нетранслируемые РНК вируса Эпштейна–Барр). EBER1 индуцирует секрецию из инфицированных вирусом Эпштейна–Барр клеток интерферонов- α , β , а также других провоспалительных цитокинов [22]. В результате EBER1 играют определенную роль в формировании иммунопатологических заболеваний, связанных с аутоагрессией и острой Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, в частности инфекционным мононуклеозом, хронической активной инфекцией, Эпштейна–Барр вирусассоциированным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [23]. Еще одним механизмом иммуноактивации является секреция интерферона- α инфицированными вирусом дендритными клетками, что приводит к активации не только НК-клеток, но и секретирующих интерферон- γ Т-клеток [24].

Механизмы формирования иммуноопосредованных заболеваний

Таким образом, дисфункция иммунитета, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, имеет множество последствий. Помимо учащения острых респираторных заболеваний [25], персистенция вируса чревата возникновением хронической активной вирусной инфекции, Эпштейна–Барр вирусассоциированного гемофагоцитарного синдрома, синдрома хронической усталости. Возможно отсроченное формирование аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Вирус Эпштейна–Барр может играть этиологическую роль в формировании тромботической тромбоцитопенической пурпуры [26], Kawasaki-подобного синдрома с коронарным артериитом у детей [27].

Хроническая активная Эпштейна–Барр вирусная инфекция характеризуется лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, лихорадкой, анемией и тромбоцитопенией длительностью более 6 мес, лабораторным обнаружением ДНК вируса либо высоких титров антител к вирусу Эпштейна–Барр.

Легкие формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции проявляются в виде ее атипичного течения, а также синдрома хронической усталости. Для атипичной хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции характерно преобладание иммунодепрессивных влияний вируса с клиническими проявлениями в виде часто рецидивирующих заболеваний респираторного, мочеполового, желудоч-

но-кишечного тракта, герпетической инфекции, фурункулезов, грибковых заболеваний на протяжении не менее 6 мес.

Синдром хронической усталости – мультисистемное расстройство, главными признаками которого являются сильная физическая усталость и когнитивная дисфункция в течение 6 мес, при доказанном отсутствии объективных причин. В работах, посвященных синдрому хронической усталости, этиологическая роль, помимо вируса Эпштейна–Барр, отводится герпесвирусам 6-го и 7-го типов. Ранее у пациентов с синдромом хронической усталости был описан повышенный уровень IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, ряду ранних антигенов вируса, в то время как уровень IgG обычно был сопоставим с таковым у латентно инфицированных Эпштейна–Барр вирусом людей без этого синдрома. При недавнем тщательном изучении иммунного ответа на белки вируса обнаружено повышение уровня IgG к латентному антигену EBNA-6 (альтернативное название EBNA-3C), характерное для группы людей с синдромом хронической усталости [28]. Имеет значение, что эта группа людей инфицирована именно 1-м типом вируса Эпштейна–Барр, который отличается от 2-го типа как раз структурой гена, кодирующего EBNA-3 (A, B, C). Высказывается предположение о вероятной антигенной мимикрии (т.е. сходстве с каким-то белком человеческого организма) продуктов гена EBNA-3C, что может приводить к аутоагрессии.

Тяжелая форма хронической активной инфекции впервые была зарегистрирована в 1984 г. как «*синдром хронического мононуклеоза*» [29]. Тяжелые формы хронической активной инфекции чаще встречаются у детей и подростков, сопровождаются значительной лимфопролиферацией и генерализацией в виде поражения многих органов и систем, в том числе печени, легких, нервной системы, коронарных артерий и миокарда. Летальность при данной патологии у детей достигает 50–60% [30].

Большинство случаев хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции описаны исследователями в Японии и США. Японскими авторами выявлена характерная активация и клональная пролиферация Т- и НК-клеток, инфицированных вирусом [31]. У пациентов с клиническими симптомами число вирусспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов выше, чем у пациентов с латентной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией. Отмечено, что на фоне лечения этих пациентов уменьшение числа Т-клеток сопровождается ростом В-клеточных лимфатических новообразований. Для хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции в США определяющей признана роль инфицированных В-лимфоцитов, зачастую с маркером CD20+ [32], что сопровождается уменьшением их количества, гипогаммаглобулинемией и снижением численности

НК-клеток. Причина таких географических различий остается неясной, однако общим является увеличение уровня цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α и интерферона- γ .

В качестве угрожающих осложнений активной персистенции вируса Эпштейна–Барр часто встречаются В- и Т-лимфопролиферативные расстройства разных локализаций [33,34], которые являются следствием клональной пролиферации [35], и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз представляет собой полиэтиологичный гипервоспалительный синдром, который развивается на фоне тяжелых инфекционных, аутоиммунных, онкологических (особенно лимфопролиферативных) заболеваний [36]. Известно, что 29% случаев лимфогистиоцитоза обусловлено вирусными инфекциями, в том числе вирусом Эпштейна–Барр, активная персистенция которого приводит к лихорадке, гепатоспленомегалии, печеночной недостаточности и выраженной панцитопении [36]. Отмечено, что большинство случаев Эпштейна–Барр вирусиндуцированного лимфогистиоцитоза выявляется у иммунокомпетентных лиц, реже – на фоне иммунодефицита [37].

Стойкая стимуляция инфицированных вирусом Эпштейна–Барр лимфоцитов приводит к гиперцитокинемии, которая играет ключевую роль в патогенезе гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Ситуация усугубляется генетическими дефектами индивида, касающимися транспорта и функций цитотоксических гранул НК-клеток и Т-лимфоцитов [38, 39]. Гиперцитокинемия влияет на активность лимфоцитов, моноцитов и тканевых макрофагов, которые пролиферируют в костном мозге, селезенке, лимфоузлах, печени, периферической крови. После чего эти клетки по невыясненным причинам начинают поглощать свое микроокружение – клетки крови, осуществляя гемофагоцитоз. Летальность при данной патологии, даже при своевременном лечении, может составлять 40–50% [39].

Существует связь между персистенцией вируса Эпштейна–Барр и повышенным риском развития *аутоиммунных заболеваний*. Наиболее изучены случаи Эпштейна–Барр вирусассоциированной аутоагрессии при рассеянном склерозе и системной красной волчанке. Так, по данным мета-анализа публикаций, проведенного сотрудниками Университета Оксфорда в Великобритании, риск развития рассеянного склероза связан с перенесенным инфекционным мононуклеозом в 95% случаев [40]. Научные данные показывают высокую нагрузку вирусом Эпштейна–Барр у пациентов с красной волчанкой, коррелирующую с активностью заболевания и не зависящую от приема иммунодепрессантов [41].

В патогенезе развития Эпштейна–Барр вирус ассоциированных аутоиммунных заболеваний велика роль антигенной мимикрии. В случае рассеянно-

го склероза антитела к вирусному белку LMP-1 [42], а также Т-лимфоциты, распознающие ряд белков вируса Эпштейна–Барр и вируса герпеса человека 6-го типа [43], реагируют и с основным белком миелина. При этом наиболее часто выявляемыми антителами к вирусу Эпштейна–Барр у пациентов с рассеянным склерозом являются анти-EBNA-1 [44]. Пептидная последовательность PPPGRRP того же EBNA-1 гомологична Sm B, волчаночно-ассоциированному аутоантигену человека [45].

В 2003 г. М.П. Пендером в дополнение к кросс-реактивности была предложена В-клеточная гипотеза формирования аутоагрессии при вирусе Эпштейна–Барр [46]. Известно, что, латентно инфицируя В-клетку, вирус способен ее «иммортиализовать», блокируя поступающие сигналы апоптоза. Аутореактивные В-клетки, которые должны были быть уничтожены, при инфицировании вирусом Эпштейна–Барр выживают. Далее они попадают в органы-мишени с целевым антигеном, где продуцируют антитела и выступают в том числе как антигенпрезентирующие клетки. Т-клетки, перекрестно реагируя на вирусные протеины, также становятся аутореактивными. Однако даже не будучи инфицированными вирусом Эпштейна–Барр, они тоже не подвергаются апоптозу, поскольку получают антиапоптотические сигналы из инфицированных В-клеток. Одновременно Т-лимфоциты получают сигналы об активной пролиферации и активации, сопровождающейся секрецией цитокинов и вовлечением других иммунокомпетентных клеток. Все это приводит к формированию хронического аутоиммунного заболевания.

В результате дальнейшего рассмотрения указанной теории М.П. Пендером выяснено, что риск аутоагрессии возрастает в случае дефицита цитотоксических Т-лимфоцитов с маркером CD8+ [47], который в свою очередь усугубляется дефицитом витамина D. Главным звеном противовирусной защиты является клеточный иммунитет, а именно НК- и Т-цитотоксические клетки. При его недостаточности вирусная нагрузка выше, чем обычно, а значит, большее количество вирионов имеет возможность инфицировать аутореактивные В-лимфоциты.

Имеются сообщения о роли толл-подобных рецепторов в развитии аутоиммунных заболеваний, особенно системной красной волчанки [48]. Известно, что вирус Эпштейна–Барр способен регулировать экспрессию клеткой данных рецепторов. В связи с чем звучат предположения, что это может являться одним из механизмов аутоагрессии [23].

Кроме того, активно изучаются связи персистенции вируса Эпштейна–Барр с дерматомиозитом, агранулоцитозом, аутоиммунным нефритом и гепатитом, антифосфолипидным синдромом и синдромом Шагрена. Совместная работа R. Ball и соавт. по анализу 23 исследований из разных стран не подтверждает распространенную ранее точку зрения

на связь между развитием ревматоидного артрита и инфицированием вирусом Эпштейна–Барр [49].

Понимание этиологии и патогенеза Эпштейна–Барр вирусной инфекции и сопутствующих иммунологических нарушений позволит разработать систему персонализированных методов терапии с использованием таргетирования. Перспективны результаты лечения некоторых аутоиммунных заболеваний с учетом их этиологической природы. Например, аутологичные Эпштейна–Барр вирусспецифичные CD8⁺ лимфоциты, специфичные к латентным белкам вируса *in vitro*, показали хорошие результаты в лечении вторичного прогрессирующего рассеянного склероза [50].

Заключение

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что персистенция вируса Эпштейна–Барр в различных

клетках не безобидна для организма человека в любом возрасте. Возрастная незрелость многих звеньев иммунной защиты приводит к активации вируса в детском возрасте чаще, чем у взрослых, и сопровождается большей вероятностью развития осложнений. Научный поиск ведется в области возможностей снижения частоты активаций и осложнений. Актуальной целью также является разработка эффективной вакцины, способной предупредить первичное инфицирование у детей.

Существует необходимость в широком освещении последствий персистенции вируса Эпштейна–Барр. Должный уровень информированности и настороженности врачей-педиатров позволит на ранней стадии диагностировать ряд ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр патологий и применить необходимое лечение, что существенно улучшит прогноз для пациента.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Cohen J.I. Epstein–Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481–492. DOI: 10.1056/NEJM200008173430707
- Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Корниченко М.Н., Бошняк Р.Е., Мамедова Е.А., Половцева Т.В. и др. Роль оппортунистических инфекций в возникновении осложнений у детей. *Детские инфекции* 2013; 12(2): 43–46. [Rybalкина Т.Н., Karazhas N.V., Kalugina M.Yu., Kornienko M.N., Bosh'yan R.E., Mamedova E.A., Polovtseva T.V. et al. The role of opportunistic infections in the occurrence of complications in children. *Detskie infektsii* 2013; 12(2): 43–46. (in Russ)]
- Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Щербак Л.Н., Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц. *Вопр вирусол* 2015; 60(2): 11–17. [Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V., Shcherbak L.N., Gurtsevich V.E. 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. *Vopr virusol* 2015; 60(2): 11–17. (in Russ)]
- Cohen J.I. Epstein–barr virus vaccines. *Clin Transl Immunol* 2015; 4(4): e36. DOI:10.1038/cti.2014.27
- Barozzi P., Potenza L., Riva G., Vallerini D., Quadrelli C., Bosco R. et al. B cells and herpesviruses: a model of lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 2007; 7(2): 132–136. DOI: 10.1016/j.autrev.2007.02.018
- Hutt-Fletcher L.M. Epstein–Barr Virus Entry. *J Virol* 2007; 81(15): 7825–7832. DOI: 10.1128/JVI.00445-07
- Maruo S., Yang L., Takada K. Roles of Epstein–Barr virus glycoproteins gp350 and gp25 in the infection of human epithelial cells. *J Gen Virol* 2001; 82(Pt 10): 2373–2383. DOI: 10.1099/0022-1317-82-10-2373
- Reisinger J., Rumpler S., Lion T., Ambros P.F. Visualization of episomal and integrated Epstein–Barr virus DNA by fiber fluorescence *in situ* hybridization. *Int J Cancer* 2006; 118(7): 1603–1608. DOI: 10.1002/ijc.21498
- Babcock G.J., Decker L.L., Volk M., Thorley-Lawson D.A. EBV persistence in memory B cells *in vivo*. *Immunity* 1998; 9(3): 395–404.
- Thorley-Lawson D.A. EBV Persistence—Introducing the Virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 390(Pt 1): 151–209. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8_8
- Coleman C.B., Wohlford E.M., Smith N.A., King C.A., Ritchie J.A., Baresel P.C. et al. Epstein–Barr virus type 2 latently infects T cells, inducing an atypical activation characterized by expression of lymphocytic cytokines. *J Virol* 2015; 89(4): 2301–2312. DOI: 10.1128/JVI.03001-14
- Chen M.R. Epstein–Barr Virus, the Immune System, and Associated Diseases. *Front Microbiol* 2011; 2: 5. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00005
- Mogensen T.H., Paludan S.R. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65: 131–150. DOI: 10.1128/MMBR.65.1.131-150.2001
- Kanegane H., Wakiguchi H., Kanegane C., Kurashige T., Tosato G. Viral interleukin-10 in chronic active Epstein–Barr virus infection. *J Infect Dis* 1997; 176(1): 254–257.
- Dokmeci E., Xu L., Robinson E., Golubets K., Bottomly K., Herrick C.A. EB13 deficiency leads to diminished T helper type 1 and increased T helper type 2 mediated airway inflammation. *Immunology* 2011; 132(4): 559–566. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03401
- Sadeghipour S., Mathias R.A. Herpesviruses hijack host exosomes for viral pathogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 67: 91–100. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.03.005
- Raposo G., Nijman H.W., Stoorvogel W., Leijendekker R., Harding C.V., Melief C.J.M. et al. B Lymphocytes Secrete Antigen-presenting Vesicles. *J Exp Med* 1996; 183(3): 1161–1172.
- Ariza M.E., Rivailler P., Glaser R., Chen M., Williams M.V. Epstein–Barr Virus Encoded dUTPase Containing Exosomes Modulate Innate and Adaptive Immune Responses in Human Dendritic Cells and Peripheral Blood Mononuclear Cells. *PLoS One* 2013; 8(7): e69827. DOI: 10.1371/journal.pone.0069827
- Lodish H.F., Zhou B., Liu G., Chen C.Z. Micromanagement of the immune system by microRNAs. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(2): 120–130. DOI: 10.1038/nri2252
- Pegtel D.M., Cosmopoulos K., Thorley-Lawson D.A., van Eijndhoven M.A.J., Hopmans E.S., Lindenberg J.L. et al. Functional delivery of viral miRNAs via exosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(14): 6328–6333. DOI: 10.1073/pnas.0914843107
- Albanese M., Tagawa T., Buschle A., Hammerschmidt W. MicroRNAs of Epstein–Barr virus control innate and adaptive anti-viral immunity. *J Virol* 2017; pii: JVI.01667-16. DOI: 10.1128/JVI.01667-16
- Iwakiri D., Zhou L., Samanta M., Matsumoto M., Ebihara T., Seya T. et al. Epstein–Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling

- from Toll-like receptor 3. *J Exp Med* 2009; 206(10): 2091–2099. DOI: 10.1084/jem.20081761
23. *Ning S.* Innate immune modulation in EBV infection. *Herpesviridae* 2011; 2: 1. DOI: 10.1186/2042-4280-2-1
 24. *Lim W.H., Kireta S., Russ G.R., Coates P.T.* Human plasmacytoid dendritic cells regulate immune responses to Epstein–Barr virus (EBV) infection and delay EBV-related mortality in humanized NOD-SCID mice. *Blood* 2007; 109(3): 1043–1050. DOI: 10.1182/blood-2005-12-024802
 25. *Климова Р.Р., Околышева Н.В., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А., Кистенева Л.Б., Малиновская В.В.* и др. Частота обнаружения герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией и их влияние на тяжесть заболевания. *Педиатрия* 2014; 93(1): 44–49. [Klimova R.R., Okolisheva N.V., Chochev E.V., Tulenev Yu.A., Kisteneva L.B., Malinovskaya V.V. et al. The frequency of detection of herpesvirus infections in frequently ill children with acute respiratory infections and their influence on disease severity. *Pediatriya* 2014; 93(1): 44–49 (in Russ)]
 26. *Oka S., Nohgawa M.* EB virus reactivation triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in a healthy adult. *Leuk Res Rep* 2017; 8: 1–3. DOI: 10.1016/j.lrr.2017.06.001
 27. *Kikuta H., Taguchi Y., Tomizawa K., Kojima K., Kawamura N., Ishizaka A. et al.* Epstein–Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature* 1988; 333(6172): 455–457. DOI: 10.1038/333455a0
 28. *Loebel M., Eckey M., Sotzny F., Hahn E., Bauer S., Grabowski P. et al.* Serological profiling of the EBV immune response in Chronic Fatigue Syndrome using a peptide microarray. *PLoS One* 2017; 12(6): e0179124. DOI: 10.1371/journal.pone.0179124
 29. *DuBois R.E., Seeley J.K., Brus I., Sakamoto K., Ballow M., Harada S. et al.* Chronic mononucleosis syndrome. *South Med J* 1984; 77(11): 1376–1382.
 30. *Okano M., Matsumoto S., Osato T., Sakiyama Y., Thiele G.M., Purtilo D.T.* Severe chronic active Epstein–Barr virus infection syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4(1): 129–135.
 31. *Shibayama H., Imadome K.I., Onozawa E., Tsuzura A., Miura O., Koyama T. et al.* Virus-specific cytotoxic T cells in chronic active Epstein–Barr virus infection. *Rinsho Ketsueki* 2017; 58(6): 583–588. DOI: 10.11406/rinketsu.58.583
 32. *Cohen J.I., Jaffe E.S., Dale J.K., Pittaluga S.P., Heslop H.E., Straus S.E. 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
 33. *Ohga S., Takada H., Honda K., Inamura T., Gondo K., Ohshima K. et al.* Central nervous system T-cell lymphoproliferative disorder in a patient with chronic active Epstein–Barr virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21(1): 42–46.
 34. *Cho H.S., Kim I.S., Park H.C., Ahn M.J., Lee Y.Y., Park C.K.* A Case of Severe Chronic Active Epstein–Barr Virus Infection with T-cell lymphoproliferative Disorder. *Korean J Intern Med* 2004; 19(2): 124–127. DOI: 10.3904/kjim.2004.19.2.124
 35. *Jones J.F., Shurin S., Abramowsky C., Tubbs R.R., Sciotto C.G., Wahl R. et al.* T-cell lymphomas containing Epstein–Barr viral DNA in patients with chronic Epstein–Barr virus infections. *N Engl J Med* 1988; 318(12): 733–741.
 36. *Henter J.I., Horne A., Arico M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Imashuku S. et al.* HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–131. DOI: 10.1002/pbc.21039
 37. *Goudarzipour K., Kajiyazdi M., Mahdaviyani A.* Epstein–Barr Virus-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2013; 7(1): 42–45.
 38. *Katano H., Ali M.A., Patera A.C., Catalfamo M., Straus S.E., Cohen J.I. et al.* Chronic active Epstein–Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood* 2004; 103(4): 1244–1252. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2171
 39. *Janka G.E., Lehmborg K.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 605–611. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.605
 40. *Handel A.E., Williamson A.J., Disanto G., Handunnetthi L., Giovannoni G., Ramagopalan S.V.* An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. *PLoS One* 2010; 5(9): e12496. DOI: 10.1371/journal.pone.0012496
 41. *Draborg A.H., Duus K., Houen G.* Epstein–Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 535738. DOI: 10.1155/2013/535738
 42. *Gabibov A.G., Belogurov A.A., Lomakin Y.A., Zakharova M.Yu., Avakyan M.E., Dubrovskaya V.V. et al.* Combinatorial antibody library from multiple sclerosis patients reveals antibodies that cross-react with myelin basic protein and EBV antigen. *FASEB J* 2011; 25(12): 4211–4221. DOI: 10.1096/fj.11-190769
 43. *Cheng W., Ma Y., Gong F., Hu C., Qian L., Huang Q. et al.* Cross-reactivity of autoreactive T cells with MBP and viral antigens in patients with MS. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2012; 17: 1648–1658.
 44. *Ruprecht K., Wunderlich B., Gieß R., Meyer P., Loebel M., Lenz K. et al.* Multiple sclerosis: the elevated antibody response to Epstein–Barr virus primarily targets, but is not confined to, the glycine-alanine repeat of Epstein–Barr nuclear antigen-1. *J Neuroimmunol* 2014; 272(1-2): 56–61. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.04.005
 45. *Poole B.D., Gross T., Maier S., Harley J.B., James J.A.* Lupus-like autoantibody development in rabbits and mice after immunization with EBNA-1 fragments. *J Autoimmun* 2008; 31(4): 362–371. DOI: 10.1016/j.jaut.2008.08.007
 46. *Pender M.P.* Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends Immunol* 2003; 24(11): 584–588.
 47. *Pender M.P.* CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein–Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 189096. DOI: 10.1155/2012/189096
 48. *Baccala R., Hoebe K., Kono D.H., Beutler B., Theofilopoulos A.N.* TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nat Med* 2007; 13(5): 543–551. DOI: 10.1038/nm1590
 49. *Ball R.J., Avenell A., Aucott L., Hanlon P., Vickers M.A.* Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein–Barr virus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 274. DOI: 10.1186/s13075-015-0755-6
 50. *Pender M. P., Csurhes P.A., Smith C., Beagley L., Hooper K.D., Raj M. et al.* Epstein–Barr virus-specific adoptive immunotherapy for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(11): 1541–1544. DOI: 10.1177/1352458514521888

Поступила 05.10.17

Received on 2017.10.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.