

## Принципы терапии хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний

С.А. Якушина, Л.Б. Кистенева, С.Г. Чешик

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Москва, Россия

## Principles of the treatment of chronic Epstein–Barr virus infection and associated diseases

S.A. Yakushyna, L.B. Kisteneva, S.G. Cheshyk

Gamaleya National Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Вирус Эпштейна–Барр, относящийся к герпесвирусам, в ряде случаев при первичном инфицировании вызывает инфекционный мононуклеоз; после выздоровления вирус пожизненно персистирует в организме. Сохранение клинической симптоматики и вирусной нагрузки у пациента спустя 6 мес после перенесенного инфекционного мононуклеоза свидетельствуют о формировании хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции. С активацией персистирующего вируса Эпштейна–Барр также ассоциированы гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание и синдром хронической усталости, который имеет полиэтиологическую природу. Большинство из этих заболеваний развиваются чаще у детей в связи с их физиологическим иммунодефицитом и сопровождаются высокой летальностью – до 50%. В патогенезе заболеваний помимо самого вируса играют большую, а иногда ведущую роль иммунные механизмы. В представленной работе мы резюмировали все существующие в настоящее время подходы к терапии хронических заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр, и на примере множества опубликованных исследований проанализировали эффективность этих подходов. Для лечения таких заболеваний используются этиотропные противовирусные препараты – аналоги нуклеозидов, неспецифическая иммунотерапия, таргетная терапия препаратами моноклональных антител, иммунная клеточная CD8<sup>+</sup>-терапия. При неэффективности перечисленных методов альтернативой остается трансплантация костного мозга. В работе отмечены перспективные направления для разработки новых подходов к лечению заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр.

**Ключевые слова:** дети, вирус Эпштейна–Барр, хроническая активная Эпштейна–Барр вирусная инфекция, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, лечение, таргетная терапия.

**Для цитирования:** Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешик С.Г. Принципы терапии хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 38–46. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46>

Epstein – Barr virus, related to herpes viruses, causes infectious mononucleosis during the initial infection; after recovery, the virus persists in the body throughout lifetime. The presence of clinical symptoms and viral load in a patient in 6 months after the infectious mononucleosis disease indicates the formation of chronic active Epstein – Barr viral infection. Hemophagocytic lymphohistiocytosis, posttransplantation lymphoproliferative disease and chronic fatigue syndrome, which has a polyetiological nature, are also associated with the activation of the persistent Epstein – Barr virus. Most of these diseases develop in children due to their physiological immunodeficiency and are accompanied by high mortality – up to 50%. Immune mechanisms, in addition to the virus itself, play a leading role in the pathogenesis of the diseases. The article summarizes all existing approaches to the treatment of chronic Epstein – Barr virus-associated diseases. The authors have analyzed the effectiveness of these approaches on the basis of various published studies. These diseases are treated with etiotropic antiviral drugs – nucleoside analogs, nonspecific immunotherapy, targeted therapy with monoclonal antibody preparations, immune cellular CD8<sup>+</sup> therapy. In case of ineffectiveness of these methods, the alternative bone marrow transplantation is used. The article highlights promising areas for the development of new approaches to the treatment of Epstein – Barr virus-associated diseases.

**Key words:** children, Epstein–Barr virus, chronic active Epstein–Barr viral infection, hemophagocytic lymphohistiocytosis, posttransplantation lymphoproliferative disease, treatment, target therapy.

**For citation:** Yakushyna S.A., Kisteneva L.B., Cheshyk S.G. Principles of the treatment of chronic Epstein–Barr virus infection and associated diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 38–46 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46>

**В**ирус Эпштейна–Барр – герпесвирус 4-го типа, представитель семейства *Herpesviridae* подсемейства *Gammaherpesvirinae*. Частота инфицирования этим вирусом населения старше 30–40 лет

по всему миру превышает 90% [1]. Пик первичного инфицирования приходится на детский возраст, распространенность естественным образом увеличивается по возрастным группам [2, 3]. Источниками

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Якушина Софья Александровна – аспирант Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0003-0507-0174

Кистенева Лидия Борисовна – д.м.н., зав. лабораторией хронических вирусных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0001-7336-409X

Чешик Святослав Георгиевич – проф. д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории хронических вирусных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0001-7639-7268  
123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 18.

инфекции могут быть пациенты с клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза, а также с активной (сопровождающейся определенной симптоматикой) или латентной (бессимптомной) персистенцией вируса. Инфицирование в большинстве случаев происходит контактно через слюну, но ДНК вируса может содержаться и в крови, вагинальном и предстательном секрете, семенной жидкости, внутренних органах, особенно богатых иммунными клетками. В последние десятилетия искусственный путь заражения при трансплантации печени и костного мозга, переливании крови стал особенно актуальным. Выделена отдельная группа посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний, развивающихся в результате инфицирования вирусом Эпштейна–Барр ослабленного иммунодепрессантами организма [4].

Попав в организм, вирус Эпштейна–Барр, как и прочие герпесвирусы, пожизненно персистирует в нем, становясь частью индивидуального микробиома. Результат инфицирования для отдельной клетки зависит от стратегии репродукции и выживания вируса, которая бывает двух типов: активное размножение (продуктивный, или литический цикл) и пассивное пожизненное пребывание в клетке (латентный цикл). Для семейства герпесвирусов характерно, что при продуктивном вирусном цикле, т.е. активном образовании вирионов, клетка гибнет, и поэтому он носит название литического. В случае реализации латентного цикла клетка выживает и immortalizруется, т.е. игнорирует и даже модулирует сигналы апоптоза [5]. Вирус способен успешно латентно «закрепляться» в В-клетках памяти, а также Т-лимфоцитах (только штамм 2-го типа), не разрушая их [6]. При этом не исключена возможность литической активации вируса и гибели клетки-хозяина. Вирус Эпштейна–Барр, помимо Т- и В-лимфоцитов, также способен инфицировать НК-клетки, моноциты, макрофаги (в том числе астроциты нервной системы), фолликулярные дендритные клетки (включая клетки селезенки), клетки гладкой мускулатуры, эпителий половых органов и ротовой полости [7, 8]. Все эти клетки в результате инфицирования сразу гибнут с высвобождением множества синтезированных вирионов, что способствует распространению инфекции как внутри одного организма, так и между индивидуумами.

### **Острая и хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция**

Типичным проявлением Эпштейна–Барр вирусной инфекции считается *инфекционный мононуклеоз*, который возникает примерно в 1/3 всех случаев первичного инфицирования вирусом тем чаще, чем старше ребенок на момент встречи с инфекционным агентом. Клиническая симптоматика (включая увеличение лимфатических узлов и селезенки) и выде-

ление ДНК вируса в слюне окончательно регрессируют после 6 мес от начала заболевания [9].

Наличие клинической симптоматики и выделение ДНК вируса в течение более 6 мес свидетельствуют о развитии хронического мононуклеоза, или *хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции*, которая возникает в случае, если иммунная система организма-хозяина не способна сдерживать вирус [10]. О повышенном риске перехода в хроническую форму вирусной инфекции свидетельствуют высокие титры антител к вирусу Эпштейна–Барр, а также большое количество (более 300) копий ДНК вируса в крови во время острой инфекции [11]. Эпштейна–Барр вирусная инфекция чаще переходит в хроническую форму в детском возрасте в связи с возрастным физиологическим иммунодефицитом. Типичные проявления хронической инфекции напоминают по течению инфекционный мононуклеоз: лихорадка, лимфаденопатия, спленомегалия, к которым со временем присоединяются гепатит и панцитопения. В 20–40% случаев у пациентов выявляются гиперчувствительность к укусам комаров, сыпь, аневризмы коронарной артерии, гемофагоцитоз, а также заболевания центральной и периферической нервной системы [11]. В результате течения хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции возникают иммунные нарушения, приводящие к бурному развитию оппортунистических инфекций (атипичное течение хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции), ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр онкологическим заболеваниям, аутоиммунным заболеваниям [12]. Летальность при тяжелых формах хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции может достигать, по некоторым данным, 50–60%. Смерть чаще наступает в результате печеночной недостаточности, образования злокачественных лимфом, тяжелого течения оппортунистических инфекций.

*Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз*, или гемофагоцитарный синдром не считается самостоятельным заболеванием, а скорее представляет собой клинический синдром, развивающийся в том числе при хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Этот синдром включает лихорадку выше 38,6°C, спленомегалию, двухростковую (и более) цитопению, гипертриглицеридемию и гипофибриногеномию в отсутствие злокачественных клеток в пунктате красного костного мозга, лимфатических узлов и селезенки [13]. В основе патогенеза данного синдрома лежит тяжелая гипервоспалительная реакция иммунных клеток, в первую очередь тканевых макрофагов, моноцитов и лимфоцитов. Заболевание развивается у детей чаще, чем у взрослых, вероятность летального исхода составляет 40–50% даже при своевременном лечении.

С хроническим течением Эпштейна–Барр вирусной инфекции связывают *синдром хронической*

усталости, в патогенезе которого большую роль также играют герпесвирусы человека 6-го и 7-го типов [14]. Клинические проявления включают физическую усталость и когнитивную дисфункцию, значительно снижающие работоспособность и регистрирующиеся в течение 6 мес в отсутствие других причин.

Упомянутое *посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание* также относится к заболеваниям, ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр, чаще развивается в случае инфицирования вирусом организма с изначально ослабленным иммунитетом в результате иммуносупрессивной терапии [4]. У пациентов, до трансплантации латентно инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, риск возникновения патологии намного ниже. Кроме того, имеет значение возраст: чем старше пациент, тем вероятнее появление клинической симптоматики инфекционного мононуклеоза и благоприятнее исход. Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание потенциально летально для пациентов детского возраста и характеризуется пролиферацией В-лимфоцитов, которая варьирует от доброкачественной поликлональной пролиферации В-клеток до злокачественной лимфомы. Ранними клиническими симптомами могут быть лимфаденопатия, спленомегалия, лихорадка, ночная потливость, частые инфекционные заболевания. У таких пациентов регулярно выявляется высокая нагрузка вирусом Эпштейна–Барр.

### Основные направления терапии через призму патогенеза

Самые тяжелые симптомы заболеваний, ассоциированных с хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, обусловлены попытками иммунной системы контролировать вирус. Его непосредственное размножение чаще играет роль пускового фактора. Вирус персистирует в организме всех пациентов пожизненно, и в настоящее время не существует способов окончательно устранить этот триггерный фактор. Однако тяжесть клинической симптоматики коррелирует с уровнем вирусной нагрузки. Например, при бессимптомной Эпштейна–Барр вирусной инфекции все инфицированные клетки содержат по 1–2 копии вируса, в то время как при тяжелых состояниях, таких как посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, 1/3 клеток в образце содержит от 20 до 30 геномов на клетку [15]. В связи с этим этиотропная терапия должна занимать ведущее место.

Большое внимание при лечении пациентов с Эпштейна–Барр вирусной инфекцией уделяется иммунокоррекции. Известно, что персистирующий вирус Эпштейна–Барр вызывает одновременно как системное подавление, так и стимуляцию иммунитета [12]. Вирусные продукты (прежде всего белки и некодирующие РНК) влияют на функцию и количество Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, активность

толл-подобных рецепторов, секрецию интерлейкинов, интерферонов и других цитокинов. Помимо этого, вирус использует большое число механизмов иммунного уклонения для собственной защиты от активированных иммунных клеток: имитацию антигенами вируса на поверхности инфицированной клетки нормального В-клеточного рецептора [16], выработку гомолога интерлейкина-10, белка, кодируемого геном *EBI3*, и многие другие [12]. В целом большее распространение в клинической практике для лечения активации вируса при хронической инфекции получили препараты, стимулирующие иммунитет. Они могут оказаться эффективными во всех случаях, кроме тяжелой хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, в основе патогенеза которых лежит иммуноактивация.

### Этиотропные лекарственные препараты

Поскольку вирус Эпштейна–Барр относится к герпесвирусам, наиболее логичным будет применить в лечении препараты, эффективные против других герпетических инфекций. Эти препараты успешно ингибируют репликацию вируса в культуре клеток [17]. Однако их применение в клинической практике зачастую дает неудовлетворительный результат.

Самый известный противогерпетический препарат — *ацикловир* и его аналог в виде пролекарства *валацикловир*. Они являются искусственными аналогами пуринового нуклеозиды, который при фосфорилировании в ядре занимает место естественного нуклеотида дезоксирибозинтрифосфата, при этом ацикловир и валацикловир проявляют большее сродство с ДНК-полимеразой герпесвирусов (в том числе вируса Эпштейна–Барр), чем с клеточной альфа-полимеразой. В результате «ложный» нуклеотид встраивается в растущую цепочку вирусной ДНК, надежно блокируя ее дальнейший синтез. *Ганцикловир* имеет аналогичный механизм действия при большей эффективности и токсичности. Вместе с тем ацикловир и ганцикловир не являются препаратами, рекомендованными для лечения Эпштейна–Барр вирусной инфекции [17].

Большинство исследований демонстрируют исключительно лабораторную эффективность этиотропных препаратов. Проведенные исследования преимущественно касаются случаев активной инфекции, т.е. литической репликации ДНК с появлением вирионов. На примере инфекционного мононуклеоза показано, что ацикловир уменьшает выделение ДНК вируса в слюне, но не дает при этом клинически значимого эффекта [18]. Существуют противоречивые сведения о результатах терапии ацикловиром и ганцикловиром гепатита, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр. Согласно некоторым данным антивирусная терапия облегчает клинические симптомы этого заболевания [18],

в то же время имеются сведения о минимальном клиническом эффекте такого лечения [19] в отсутствие симптоматики мононуклеоза. Анализ публикаций с 1982 по 2009 г., посвященных противовирусной терапии (преимущественно ацикловиром, а также фамцикловиром, ганцикловиром, фоскарнетом, видарабином) тяжелой острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов, показывает противоречивые данные об эффективности этого метода лечения, однако авторы осторожно рекомендуют его в качестве дополнительных мер к кортикостероидной терапии [20]. Во всех источниках подчеркивается лабораторное снижение активности вируса, выявляемое методом полимеразной цепной реакции.

Вместе с тем ганцикловир и *валганцикловир* (пролекарство ганцикловира) на 45% снижают частоту первичного инфицирования вирусом Эпштейна–Барр у серонегативных детей, прошедших трансплантацию почки от серопозитивного реципиента, и, следовательно, могут быть использованы для профилактики [21]. Другие аналоги гуанина, *омацикловир* и *валомацикловир* (пролекарство омацикловира), клинически более эффективны в лечении острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции и одновременно снижают вирусную нагрузку [18]. Недавно возникшая группа экспериментальных препаратов – аналогов нуклеозидов на основе производных тимидина – демонстрирует хороший результат в ингибировании репликации вируса Эпштейна–Барр на мышинных моделях [22].

Противовирусный препарат *маривавир*, получивший распространение в последнее десятилетие, более эффективно тормозит репликацию вируса за счет множественного воздействия: он ингибирует протеинкиназу вируса Эпштейна–Барр BGLF-4 и вирусную транскрипцию (создание РНК), а также предотвращает фосфорилирование одного из двух сверххранных белков, инициирующих литический цикл – BMRF-1 [18, 23]. Маривавир не относится к аналогам нуклеозидов и дает меньше побочных эффектов, при этом уменьшая количество копий вируса в инфицированных клетках на 74%, что способствует улучшению клинической картины острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции [23]. К аналогам нуклеозидов также не относятся  $\beta$ -L-5-иоддиоксолан *урацил* и *индолокарбазол NIGC-1*. Сообщается, что данные препараты эффективнее аналогов нуклеозидов подавляют литическую репликацию вируса, однако они высокотоксичны и не рекомендованы к применению у детей и подростков [17].

По последним данным, перспективными представляются схемы комбинированной противовирусной терапии, при которой одновременно используются аналоги нуклеозидов на основе пиримидина (например, *бривудин*) и пурина (ацикловир, ганцикловир, омацикловир) [24]. У всех герпесвирусов

производные пиримидинового нуклеозида фосфорилируются вирусной тимидинкиназой, а пуриновые нуклеозиды активируются протеинкиназой, что приводит к возникновению синергетического эффекта *in vitro*. Подобная комбинация снижает вероятность возникновения резистентности вируса к этиотропной терапии, единичные случаи которой регистрируются в настоящее время [24, 25].

Одна из причин низкой эффективности этиотропной терапии при хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции заключается в стратегии выживания вируса, поскольку противовирусные лекарственные препараты не оказывают влияние на «молчащий» вирус внутри клетки, а ингибируют исключительно репликацию. Это связано с тем, что ДНК вируса Эпштейна–Барр в латентном состоянии не производит свои копии обычным путем, а делится одновременно с клеткой, используя для этого клеточную, а не свою ДНК-полимеразу и прочие необходимые факторы. Большую часть времени в большинстве клеток инфицированного организма вирус находится именно в латентной форме. Таким образом, противовирусные этиотропные препараты все же могут быть использованы в лечении хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции, но только на этапе ее активации для снижения количества копий вируса и улучшения общего прогноза.

### Неспецифическая иммунотерапия

Литическая репликация вируса Эпштейна–Барр у иммунокомпетентных пациентов преимущественно происходит в В-лимфоцитах, эпителии ротоглотки и половых органов (чаще шейки матки). При острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции (инфекционном мононуклеозе) многие ведущие проявления, такие как полилимфаденопатия, гепатоспленомегалия, увеличение миндалин рото- и носоглотки, обусловлены массивным клеточным иммунным ответом в виде цитотоксических Т-лимфоцитов. При хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции большая часть клинических симптомов также имеет иммуногенное происхождение. В случае же синдрома хронической усталости, хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции и тем более гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза патология иммунного ответа однозначно служит ведущим звеном патогенеза. Не исключены и генетические факторы риска перехода в хроническую форму острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции, обусловленной дефектами иммунитета. Так, единичные случаи ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза были связаны с мутациями в гене перфорина, в результате которых нарушается нормальная цитотоксическая активность Т-клеток [26]. В группе пациентов с хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией выявлено увеличение экспрессии генов, кодирующих гуанилатсва-

зывающие (guanylate binding) белки 1-го и 5-го типов, а также белок 6-го типа, индуцируемый фактором некроза опухоли (tumor necrosis factor-induced protein 6, TNFIP-6) [27].

С иммуностимулирующей целью предпринимаются попытки использования препаратов интерферона, в том числе в сочетании с индукторами интерферона. Несмотря на ранние сообщения о краткосрочном положительном результате терапии интерфероном- $\alpha$ , интерфероном- $\gamma$  [11, 28], применение которых индуцировало ремиссию хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции, в настоящее время в международном сообществе такая терапия признана неэффективной [29]. В отечественных источниках, напротив, рассматривается положительный опыт терапии интерфероном- $\alpha$ . И.К. Малашенкова и соавт. [30] рекомендуют применять при тяжелой хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции препараты интерферона (реаферон) в комплексной схеме с иммуноглобулинами для уменьшения количества внеклеточных свободно циркулирующих вирионов, а также аналогами гормонов тимуса для стимуляции клеточного иммунитета и этиотропными препаратами. Некоторыми авторами рекомендуется монотерапия интерфероном- $\alpha$  (например, вифероном) для профилактики активации вируса Эпштейна–Барр в случае наступления ремиссии. Интересным кажется случай с однозначно положительным клиническим эффектом ингаляционной терапии интерфероном- $\alpha$  у пациентки с хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией с проявлениями интерстициального пневмонита [31]. Помимо препаратов интерферона для лечения хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции использовались противовоспалительные интерлейкины, такие как ИЛ-2 [11], с незначительным положительным эффектом. Однако интерфероны являются более универсальными биологически активными молекулами за счет большего количества мишеней, в числе которых и клетки, продуцирующие противовоспалительные цитокины.

В случаях тяжелого течения хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза актуальна иммуносупрессивная терапия. С этой целью используют как кортикостероиды, так и цитостатики, включая циклофосфамид, циклоспорин, антрациклины, винкристин, этопозид [11, 32]. В то же время отмечается, что лекарственная иммуносупрессия не приводит к долговременной ремиссии у пациентов с хронической активной инфекцией и не влияет на долгосрочный прогноз [11, 33]. При снижении иммунного надзора вирус реплицируется активнее, и большее количество клеток оказывается инфицированными. В условиях длительной иммуносупрессии чаще развиваются лимфомы, которые могут стать причиной летального исхода.

## Таргетная терапия моноклональными антителами

С развитием медицины стали появляться препараты более точного, адресного действия, получившие название таргетных. К таковым относятся препараты моноклональных антител, продуцируемых потомками гибридных клеток, полученных путем слияния индивидуальных В-лимфоцитов из селезенки иммунизированной мыши и опухолевых миеломных клеток. При лечении Эпштейна–Барр вирусной инфекции и ассоциированных патологий, включая онкологические и аутоиммунные заболевания, применяются моноклональные антитела к В-лимфоцитам с маркером CD20. Первым таким препаратом стал *ритуксимаб* (*-mab* – от *monoclonal antibody*). Ко второму поколению относят химерные гуманизированные антитела (с частичной заменой мышинового белка на белок человека) – *окрелизумаб*, *велтузумаб* и *обинутузумаб*, имеющие повышенное сродство к FC-фрагменту CD20 и, соответственно, эффективность. Препарат третьего поколения – полностью человеческий *офатумумаб*, применение которого вызывает значительно меньшее количество побочных эффектов в связи с минимальной иммуногенностью [34].

Изначально эти лекарственные средства были разработаны для лечения В-клеточных лимфом, в том числе ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр, и показали высокую эффективность. Со временем спектр показаний к их применению был расширен. В 2005 г. доказано, что моноклональные антитела к клеткам CD20+ достоверно уменьшают количество копий вируса Эпштейна–Барр в крови за счет гибели содержащих вирус В-лимфоцитов [35]. Так, ритуксимаб в настоящее время применяется для лечения ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции.

Ретроспективный анализ клинических случаев у 26 пациентов с ослабленным после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток иммунным ответом (11 – с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием, 15 – с хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией), получивших ритуксимаб, демонстрирует хороший лечебный результат и неплохой долгосрочный прогноз. Особенно это касается больных с хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, двухлетняя выживаемость которых составила 11/15 (73%) против 2/11 (18%) у пациентов с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием [36]. В исследовании, проведенном у 186 пациентов и посвященном риску развития посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр, выяснено, что ритуксимаб, вводимый в период

пересадки костного мозга, является хорошим средством профилактики этого осложнения, в отличие от алемтузумаба (моноклональное антитело к антигену CD52 лимфоцитов) [37]. Применение ритуксимаба у больных гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом приводит к уменьшению вирусной нагрузки и уровня ферритина, а также снижает смертность у таких пациентов [13].

Однако согласно обзору [33], посвященному 28-летнему опыту лечения хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции, положительный эффект от лечения ритуксимабом носит временный характер. Аналогичного мнения придерживаются Н. Kimura и J.I. Cohen [29], отмечая, что подобное лечение приводит к временному улучшению клинической картины и лабораторных показателей.

Недостаточная долгосрочная эффективность имеет несколько причин. Поверхностный антиген CD20, на который «нацелен» препарат, содержится только на зрелых В-лимфоцитах, исключая пре-В клетки и плазматические клетки памяти, в которых преимущественно персистирует вирус. Таким образом, большое количество инфицированных В-клеток сохранится и может служить резервуаром инфекции в организме, что приводит к повторной активации хронической инфекции. Другой существенный недостаток состоит в их главном свойстве – избирательности. Атакуя В-клетки, препарат «игнорирует» инфицированные вирусом Т-клетки, которые играют существенную роль в патогенезе гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции, особенно в странах Азии [12, 33].

### Таргетная клеточная иммунотерапия

Этот новый метод лишен недостатков перечисленных методов лечения хронических заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр. В его основе лежит реакция цитотоксических клеток, преимущественно CD8+, в норме атакующих инфицированные чужеродным инфекционным агентом клетки, на поверхности которых появляется чужеродный антиген. Именно клеточный, а не гуморальный иммунитет имеет наибольшее значение для борьбы с пролиферирующими активными инфицированными вирусом Эпштейна–Барр лимфоцитами при хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции, посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваниях, гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и других ассоциированных патологиях [33]. Из крови пациента выделяют клетки CD8+, специфичность которых к вирусу Эпштейна–Барр усиливают с помощью антигенпрезентирующих клеток. Помимо этого, можно искусственно ввести измененный ген Т-клеточного рецептора и получить на поверхности клетки одноце-

почечный химерный антигенный рецептор CAR (*chimeric antigen receptor*) [38]. В дальнейшем эти клетки культивируют *in vitro*, размножают, подвергают дифференцировке и активируют с помощью цитокинов, после чего вводят обратно пациенту [39]. В организме они атакуют исключительно инфицированные вирусом клетки.

Патофизиологический механизм такой терапии обладает множеством преимуществ [11]. Многие авторы в последнее десятилетие отмечают необходимость появления более безопасной и специфичной методики лечения хронических заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр. Во-первых, в отличие от традиционных противовирусных препаратов, воздействующих на вирус Эпштейна–Барр только во время репликации, иммунные клетки можно с помощью рецептора CAR-Т обратить против латентно инфицированных клеток, что с успехом применяется в настоящее время при лечении лимфом, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр [40]. Это позволяет также решить проблему рецидивов активации хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции при иммуносупрессивной терапии. Т-клетки, остающиеся интактными при терапии моноклональными анти-CD20-антителами, будут наравне со всеми остальными инфицированными клетками атакованы специфическими лимфоцитами CD8+. Большинство научных источников подчеркивает незначительное количество побочных эффектов от клеточной иммунотерапии Т-лимфоцитами, что обусловлено исключительной специфичностью метода.

При лечении хронических неонкологических заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр, клеточная иммунотерапия пока не применяется широко, находясь преимущественно на стадии изучения. Имеются сообщения о применении этого метода у пациентов с гемофагоцитозом, хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями. В ранних сообщениях от 2002 г. у всех 8 пациентов со среднетяжелой формой хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции получен однозначный регресс клинической симптоматики [41]. В дальнейшем метод получил более широкое распространение. Так, при лечении 49 больных с лимфопролиферативным заболеванием после трансплантации костного мозга 19 из них вводились Эпштейна–Барр вирус-специфичные Т-киллеры, в итоге удалось добиться полной или частичной ремиссии у 13 из 19 пациентов [42]. Положительный опыт использования этого метода при посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваниях отмечают и другие авторы [43].

В исследовании, проведенном у пациентов с иммуносупрессией после трансплантации, лечение осуществлялось с помощью Т-клеточных линий,

специфичных к 5 вирусам (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 6-го типа, аденовирус, ВК-вирус). Размножение вводимых клеток происходило *in vivo*. Только у 14 из 48 пациентов клетки сохранили ответ на все 5 антигенов. Несмотря на это, в результате удалось добиться значительного клинического эффекта и снижения вирусной нагрузки у большинства пациентов, побочных эффектов не отмечалось [44]. Подобный подход с разнонаправленным действием специфических Т-лимфоцитов может быть успешно применен и в случае синдрома хронической усталости, ассоциированном одновременно с Эпштейна–Барр вирусом и вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов.

Противовирусная Т-клеточная терапия (в том числе Эпштейна–Барр вирус-специфическая) проводилась 26 пациентам с первичными иммунодефицитами разных этиологий, частичный или полный ответ на лечение наблюдался у 81% [45]. В большом исследовании (114 пациентов) продемонстрирован однозначно положительный эффект с минимальными побочными явлениями от введения Эпштейна–Барр вирус-специфических Т-лимфоцитов [46]. L.P. McLaughlin и соавт. [47] в обзоре, посвященном клеточной иммунотерапии при Эпштейна–Барр вирусной инфекции, отметили ряд проблем, связанных с практической реализацией метода, техническую сложность его применения, отсутствие стандартизированной методики, низкую доступность для населения.

### Трансплантация костного мозга

Наиболее радикальным и эффективным методом терапии хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга [29]. В большом проценте случаев после трансплантации происходит окончательное выздоровление [11, 29, 33]. Метод используется при лечении хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции, в том числе с проявлениями гемофагоцитарного лимфоцитоза [13]. В то же время внушительное количество побочных эффектов, среди которых оппортунистические инфекции (кандидоз, аспергиллез, цитомегаловирусная инфекция, разнообразные бактериальные инфекции), диффузное альвеолярное кровоизлияние, респираторный дистресс-синдром, а также посттрансплантационное лимфопролифе-

ративное заболевание, ассоциированное с вирусом Эпштейна–Барр, способно привести к летальным исходам [48, 49]. В связи с этим необходимо разрабатывать и внедрять более безопасные альтернативы трансплантации, не уступающие по клиническому и лабораторному эффекту, а также длительности наступающей ремиссии.

### Заключение

Без лечения у пациентов с хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, гемофагоцитарным лимфоцитозом, посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями прогрессирует иммунодефицит клеточной и гуморальной этиологии, развиваются оппортунистические инфекции, явления гемофагоцитоза, полиорганная недостаточность [10]. Противовирусная этиотропная терапия, применение иммуномодуляторов, препаратов моноклональных антител остаются несовершенными методами лечения заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр. Активно развивается таргетная клеточная иммунотерапия, практически не дающая осложнений и показывающая высокую, хотя и не 100%-ю эффективность. Однако стандартные протоколы применения метода до сих пор не разработаны. За неимением действенных альтернатив трансплантация гемопоэтических клеток обусловлена жизненной необходимостью.

Большие надежды возлагаются на новые препараты, предположительный механизм действия которых пока изучается лабораторно и связан с разнообразными попытками окончательно уничтожить вирусную инфекцию в пределах отдельного организма. Это означает либо удаление ее из гено типа инфицированных клеток путем разрезания ДНК интегрированного или эписомально расположенного вируса Эпштейна–Барр с помощью технологии CRISPR/Cas9, либо уничтожение всех инфицированных клеток с помощью искусственного «запуска» литического цикла вируса и последующим применением этиотропных лекарственных средств [17]. Ведутся споры о целесообразности такого категоричного подхода. Так или иначе, активная персистенция вируса Эпштейна–Барр сопряжена с большим риском летального исхода для пациента [29] и требует дальнейшего изучения и разработки стандартизированных методов терапии.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481–492. DOI: 10.1056/NEJM200008173430707.
2. Феклисова Л.В., Савицкая Н.А., Каражас Н.В., Бошняк Р.Е. Клинико-лабораторная оценка обнаружения маркеров оппортунистических инфекций у детей, больных ОРЗ с обструкцией дыхательных путей.

Детские инфекции 2008; 7(4): 13–17. [Feklisova L.V., Savitskaya N.A., Karadzac N.V., Boshian R.E. Clinic-laboratory Assessment of Finding Opportunistic Infections Markers in Children Suffering from Acute Respiratory Disease (ARD) with Respiratory Obstruction. *Detskie infektsii* 2008; 7(4): 13–17. (in Russ)]

3. 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. Вопросы вирусологии 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. *Voprosy virusologii* 2015; 60(2): 11–17. (in Russ)]
4. Holmes R.D., Sokol R.J. Epstein–Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 456–464. DOI: 10.1034/j.1399-3046.2002.02043.x
5. Price A.M., Dai J., Bazot Q., Patel L., Nikitin P.A., Djavadian R. et al. Epstein–Barr virus ensures B cell survival by uniquely modulating apoptosis at early and late times after infection. *Elife* 2017; 6: e22509. DOI: 10.7554/eLife.22509
6. 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
7. Rickinson A. B., Kieff E. Epstein–Barr virus. In: D.M. Knipe, P.M. Howley (eds). *Fields virology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2007; 2655–2700.
8. 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.
9. Odumade O.A., Hogquist K.A., Balfour H.H. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein–Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24(1): 193–209. DOI: 10.1128/CMR.00044-10.
10. Kimura H., Cohen J.I. Chronic Active Epstein–Barr Virus Disease. *Front Immunol* 2017; 8: 1867. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867
11. Cohen J.I. Optimal treatment for chronic active Epstein–Barr virus disease. *Pediatr Transplant* 2009; 13(4): 393–396. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01095.x
12. Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна–Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(1): 22–27. [Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Influence of the Epstein–Barr Virus Persistence upon the Development of the Immune-Mediated Somatic Diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(1): 22–27. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27.
13. Goudarzipour K., Kajiyazdi M., Mahdaviyani A. Epstein–Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2013; 7(1): 42–45.
14. 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
15. Rose C., Green M., Webber S., Kingsley L., Day R., Watkins S. et al. Detection of Epstein–Barr Virus Genomes in Peripheral Blood B Cells from Solid-Organ Transplant Recipients by Fluorescence In Situ Hybridization. *J Clin Microbiol* 2002; 40(7): 2533–2544. DOI: 10.1128/JCM.40.7.2533-2544.2002
16. Mancao C., Hammerschmidt W. Epstein–Barr virus latent membrane protein 2A is a B-cell receptor mimic and essential for B-cell survival. *Blood* 2007; 110(10): 3715–3721. DOI: 10.1182/blood-2007-05-090142
17. Gershburg E., Pagano J.S. Epstein–Barr virus infections: prospects for treatment. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(2): 277–281. DOI: 10.1093/jac/dki240
18. Pagano J.S., Whitehurst C.B., Andrei G. Antiviral Drugs for EBV. *Cancers* 2018; 10(6): 197. DOI: 10.3390/cancers10060197
19. Moniri A., Tabarsi P., Marjani M., Doosti Z. Acute Epstein–Barr virus hepatitis without mononucleosis syndrome: a case report. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017; 10(2): 147–149. DOI: 10.22037/ghfb.v0i0.930
20. Rafailidis P.I., Mavros M.N., Kapaskelis A., Falagas M.E. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2010; 49(3): 151–157. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.07.008
21. Hocker B., Bohm S., Fickenscher H., Kusters U., Schnitzler P., Pohl M. et al. (Val-) Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein–Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transplant International* 2012; 25: 723–731. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01485.x
22. Coen N., Singh U., Vuuyuru V., Van den Oord J.J., Balzarini J., Duraffour S. et al. Activity and mechanism of action of HDVD, a novel pyrimidine nucleoside derivative with high levels of selectivity and potency against gammaherpesviruses. *J Virol* 2013; 87(7): 3839–3851. DOI: 10.1128/JVI.03338-12
23. Whitehurst C.B., Sanders M.K., Law M., Wang F.-Z., Xiong J., Dittmer D.P. et al. Maribavir inhibits Epstein–Barr virus transcription through the EBV protein kinase. *J Virol* 2013; 87(9): 5311–5315. DOI: 10.1128/JVI.03505-12
24. Coen N., Duraffour S., Topalis D., Snoeck R., Andrei G. Spectrum of activity and mechanisms of resistance of various nucleoside derivatives against gammaherpesviruses. *Antimicrob Agents and Chemotherapy* 2014; 58(12): 7312–7323. DOI: 10.1128/AAC.03957-14
25. Walling D.M., Flaitz C.M., Nichols C.M. 2003. Epstein–Barr virus replication in oral hairy leukoplakia: response, persistence, and resistance to treatment with valacyclovir. *JID* 2003; 188: 883–890. DOI: 10.1086/378072
26. 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
27. Ito Y., Shibata-Watanabe Y., Ushijima Y., Kawada J., Nishiyama Y., Kojima S., Kimura H. Oligonucleotide microarray analysis of gene expression profiles followed by real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay in chronic active Epstein–Barr virus infection. *JID* 2008; 197(5): 663–666. DOI: 10.1086/527330
28. Sakai Y., Ohga S., Tonegawa Y., Takada H., Nakao F., Nakayama H. et al. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein–Barr virus infection: potential effect on the development of T-lymphoproliferative disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20(4): 342–346.
29. Kimura H., Cohen J.I. Chronic Active Epstein–Barr Virus Disease. *Front Immunol* 2017; 8: 1867. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867
30. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М.А., Литвиненко Е.Н., Шенеткова И.Н. и др. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. Лечащий врач 2003; 11–19. [Malashenkova I.K., Didkovskij N.A., Sarsaniya Z.S., Zharova M.A., Litvinenko E.N., Shchetkova I.N. et al. Clinical forms of chronic EBV infection: issues of diagnosis and treatment. *Lechashchii vrach* 2003; 11–19. (in Russ)]
31. Roliński J., Grywalska E., Pyzik A., Dzik M., Opoka-Viniarska V., Surdacka A. et al. Interferon alpha as antiviral therapy in chronic active Epstein–Barr virus disease with interstitial pneumonia – case report. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1): 190. DOI: 10.1186/s12879-018-3097-6
32. Imashuku S., Hibi S., Ohara T., Iwai A., Sako M., Kato M. et al. Effective control of Epstein–Barr virus-related hemo-



- phagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte Society Blood* 1999; 93: 1869–1874.
33. 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
  34. Du F.H., Mills E.A., Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Autoimmunity Highlights* 2017; 8(1): 12. DOI: 10.1007/s13317-017-0100-y
  35. Milone M.C., Tsai D.E., Hodinka R.L., Silverman L.B., Malbran A., Wasik M.A. et al. Treatment of primary Epstein–Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* 2005; 105(3): 994–996. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2965
  36. Xu L.P., Liu D.H., Liu K.Y., Zhang C.L., Wang F.R., Wang J.Z. et al. The efficacy and safety of rituximab in treatment of Epstein–Barr virus disease post allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2012; 51(12): 966–970.
  37. Burns D.M., Rana S., Martin E., Nagra S., Ward J., Osman H. et al. Greatly reduced risk of EBV reactivation in rituximab-experienced recipients of alemtuzumab-conditioned allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplantation* 2016; 51(6): 825–832. DOI: 10.1038/bmt.2016.19
  38. Dotti G., Gottschalk S., Savoldo B., Brenner M.K. Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells. *Immunol Rev* 2014; 257(1): 107–126. DOI: 10.1111/imr.12131
  39. DiGiusto D., Cooper L. Preparing clinical grade Ag-specific T cells for adoptive immunotherapy trials. *Cytotherapy* 2007; 9(7): 613–629. DOI: 10.1080/14653240701650320
  40. Huang J., Fogg M., Wirth L.J., Daley H., Ritz J., Posner M.R. et al. Epstein–Barr virus-specific adoptive immunotherapy for recurrent, metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2017; 123(14): 2642–2650. DOI: 10.1002/cncr.30541
  41. Savoldo B., Huls M.H., Liu Z., Okamura T., Volk H.D., Reinke P. et al. Autologous Epstein–Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for the treatment of persistent active EBV infection. *Blood* 2002; 100(12): 4059–4066. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0039
  42. Doubrovina E., Oflaz-Sozmen B., Prockop S.E., Kernan N.A., Abramson S., Teruya-Fildstein J. et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 119(11): 2644–2656. DOI: 10.1182/blood-2011-08-371971
  43. Nijland M.L., Kersten M.J., Pals S.T., Bemelman F.J., Ten Berge I.J. Epstein–Barr Virus-Positive Posttransplant-Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Transplantation Direct* 2015; 2(1): e48. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000557
  44. Papadopoulou A., Gerdemann U., Katari U.L., Tzannou I., Liu H., Martinez C. et al. Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT. *Science Translational Medicine* 2014; 6(242): 242ra83. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008825
  45. Naik S., Nicholas S.K., Martinez C.A., Leen A.M., Hanley P.J., Gottschalk S.M. et al. Adoptive immunotherapy for primary immunodeficiency disorders with virus-specific T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(5): 1498–1505.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1311
  46. Heslop H.E., Slobod K.S., Pule M.A., Hale J.A., Rousseau A., Smith C.A. et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood* 2010; 115(5): 925–935. DOI: 10.1182/blood-2009-08-239186
  47. McLaughlin L.P., Bollard C.M., Keller M.D. Adoptive T Cell Therapy for Epstein–Barr Virus Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Front Immunol* 2018; 9: 556. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00556
  48. Gotoh K., Ito Y., Shibata-Watanabe Y., Kawada J., Takahashi Y., Yagasaki H. et al. Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein–Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 46(10): 1525–1534. DOI: 10.1086/587671
  49. Afessa B., Peters S.G. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27(3): 297–309. DOI: 10.1055/s-2006-945530

Поступила: 03.12.18

Received on: 2018.12.03

*Конфликт интересов:*

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить.

*Conflict of interest:*

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported.