

УДК 616.988.55

DOI: 10.17816/pmj38146-63

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ЛИЦ С АКТИВНЫМИ И ЛАТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**Т.В. Соломай^{1,2*}, Т.А. Семеновко^{3,4}, Н.В. Каражас³, Т.Н. Рыбалкина³,
П.А. Веселовский³, Н.Л. Пульнова³, Т.П. Готвянская³, С.А. Голосова⁵,
И.В. Иванова⁵, Р.Е. Бошнян^{3,4}, Д.Ю. Кулаков³**

¹Межрегиональное управление № 1 ФМБА России, г. Москва,

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, г. Москва,

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, г. Москва,

⁴Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет),

⁵Центр крови ФМБА России, г. Москва, Россия

© Соломай Т.В., Семеновко Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Пульнова Н.Л., Готвянская Т.П., Голосова С.А., Иванова И.В., Бошнян Р.Е., Кулаков Д.Ю., 2021

тел. +7 (499) 720 49 17

e-mail: solomay@rambler.ru

[Соломай Т.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний, заместитель руководителя; Семеновко Т.А. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии, профессор кафедры инфектологии и вирусологии ИПО; Каражас Н.В. – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций; Рыбалкина Т.Н. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций; Веселовский П.А. – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций; Пульнова Н.Л. – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций; Готвянская Т.П. – старший научный сотрудник отдела эпидемиологии; Голосова С.А. – директор; Иванова И.В. – заведующая отделом лабораторной диагностики; Бошнян Р.Е. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций; доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии; Кулаков Д.Ю. – лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций].

© Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Veselovsky P.A., Pulnova N.L., Gotvyanskaya T.P., Golosova S.A., Ivanova I.V., Boshyan R.E., Kulakov D.Yu., 2021

tel. +7 (499) 720 49 17

e-mail: solomay@rambler.ru

[Solomay T.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, senior researcher, Laboratory of Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases; Semenenko T.A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology, Professor of Department of Infectology and Virology; Karazhas N.V. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections; Rybalkina T.N. – Candidate of Medical Sciences, senior researcher, Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections; Veselovsky P.A. – junior researcher, Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections; Pulnova N.L. – researcher, Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections; Gotvyanskaya T.P. – senior researcher, Department of Epidemiology; Golosova S.A. – Director; Ivanova I.V. – Head of Department of Laboratory Diagnostics; Boshyan R.E. – Candidate of Medical Sciences, researcher, Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections; Associate Professor of Department of Microbiology, Virology and Immunology; Kulakov D.Yu. – laboratory assistant, researcher, Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections].

FEATURES OF CHANGE OF IMMUNE STATUS INDICATORS IN INDIVIDUALS WITH ACTIVE AND LATENT FORMS OF HERPESVIRUS INFECTIONS

T.V. Solomay^{1,2}, T.A. Semenenko^{3,4}, N.V. Karazhas³, T.N. Rybalkina³,
P.A. Veselovsky³, N.L. Pulnova³, T.P. Gotvyanskaya³, S.A. Golosova⁵,
I.V. Ivanova⁵, R.E. Boshyan^{3,4}, D.Yu. Kulakov³*

¹*Interregional Department № 1 of FMBA of Russia, Moscow,*

²*I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow,*

³*National Research Center for Epidemiology and Microbiology named
after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Moscow,*

⁴*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),*

⁵*Blood Center of FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation*

Цель. Изучить особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций. Герпесвирусные инфекции представляют актуальную проблему современного здравоохранения.

Материалы и методы. В проспективное продольное когортное исследование включено 92 постоянных донора крови, которых обследовали дважды с интервалом 6 месяцев на наличие специфических антител классов IgM и IgG и антигенов вирусов простого герпеса 1, 2, Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа, а также показателей гуморального иммунитета.

Результаты. В период с октября по апрель у 68,5 % доноров крови и ее компонентов выявлялись маркеры активной герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6. Сочетание выявленных маркеров при отсутствии клинических проявлений и изменений в общем и биохимическом анализах крови указывало на бессимптомную реактивацию латентной инфекции. Частота реактиваций в осенние и весенние месяцы одинакова. Выявлено отсутствие выработки IgG после бессимптомной реактивации ВПГ2- и ВГЧ6-инфекции и увеличение концентрации IgG к ВПГ1, ВЭБ и ЦМВ. ВЭБ-инфекция является самой распространенной среди исследуемых нозологий (98,91 %) и характеризуется статистически достоверно более высокими уровнями специфических IgG. Не установлено влияния бессимптомной реактивации герпесвирусных инфекций на уровни общих IgA, IgM, IgG, IgE и ЦИК.

Выводы. Бессимптомная реактивация герпесвирусных инфекций не оказывает существенного влияния на изменение показателей иммунного статуса, а отсутствие клинических проявлений и значимых изменений в общем и биохимическом анализах крови обуславливает эпидемиологические риски, связанные со сложностями в выявлении источников инфекции.

Ключевые слова. Герпесвирусы, вирусы простого герпеса, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа, иммунный статус, иммуноглобулины.

Objective. The aim of the study is to investigate the peculiarities of changes in the immune status of individuals with active and latent forms of herpesvirus infections. Herpesvirus infections are an urgent problem of modern health care.

Materials and methods. The prospective longitudinal cohort study included 92 permanent blood donors who were examined twice at 6-month intervals for the presence of specific IgM and IgG antibodies and

antigens of herpes simplex viruses 1, 2, Epstein-Barr, cytomegalovirus, human herpesvirus type 6, as well as humoral immunity indicators.

Results. In the period from October to April, 68.5 % of blood and its components donors were found to have markers of active herpesvirus infection caused by HSV 1, 2, EBV, CMV, and HHV6. The combination of the detected markers in the absence of clinical manifestations and changes in General and biochemical blood tests indicated asymptomatic reactivation of latent infection. The frequency of reactivations in the autumn and spring months is the same. The absence of IgG production after asymptomatic reactivation of HSV-2 and HHV-6 infections and an increase in IgG concentrations to HSV-1, EBV, and CMV were revealed. EBV infection is the most common among the studied nosologies (98.91 %) and is characterized by statistically significantly higher levels of specific IgG. The effect of asymptomatic reactivation of herpesvirus infections on the levels of total IDA, IgM, IgG, IDE, and CEC was not established.

Conclusions. Asymptomatic reactivation of herpesvirus infections does not significantly affect the changes in immune status indicators, and the absence of clinical manifestations, and significant changes in General and biochemical blood tests cause epidemiological risks associated with difficulties in identifying the sources of infection.

Keywords. Herpesviruses, herpes simplex viruses, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, type 6 human herpes virus, immune status, immunoglobulins.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении ряда лет инфекции, вызванные вирусами герпеса, расценивались исключительно как оппортунистические, проявляющиеся на фоне стойкого и длительного снижения иммунной защиты организма [1, 2]. Манифестация герпесвирусных инфекций отмечена при туберкулезе, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитах В и С [1–4], онкологической патологии [5, 6], после трансплантации органов и тканей [5, 7]. Однако в последнее время в научной литературе появляется все больше информации о клинических проявлениях герпесвирусных инфекций, протекающих без фоновой патологии [8, 9]. Накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что именно вирусы герпеса способны инициировать иммунодефицитные состояния, вызывая устойчивые изменения в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета [10–12].

Отсутствие официальной регистрации большинства герпесвирусных инфекций и средств специфической профилактики, раз-

нообразии клинических проявлений, возможность стертого и бессимптомного течения – не позволяют оценить эпидемиологический масштаб проблемы и разработать комплекс действенных профилактических мер [13]. Проводимые исследования, как правило, являются скрининговыми и позволяют оценить распространенность и частоту выявления маркеров активной герпесвирусной инфекции в определенный момент времени [14]. При этом не представляется возможным изучить изменение показателей иммунного статуса обследуемых с четко заданным динамическим интервалом. Описанные в доступной литературе мониторинговые исследования посвящены оценке статуса пациентов с клинически выраженными активными формами герпесвирусных инфекций с момента обращения за медицинской помощью [15] и не позволяют проанализировать преморбидный фон и выявить бессимптомное течение. При этом имеются данные о том, что именно бессимптомные формы обладают наибольшим удельным весом в структуре активных инфекций, вызванных вирусом герпеса человека 6-го типа у детей [16].

На настоящий момент однозначно не установлена частота выявления маркеров активных герпесвирусных инфекций у практически здоровых взрослых и неизвестно, как в динамике изменяются уровни антител у лиц с латентными формами инфекции, что послужило основанием для проведения проспективного продольного когортного исследования.

Цель работы – изучить особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное продольное когортное исследование были включены доноры крови и ее компонентов (мужчины и женщины) в возрасте старше 18 и моложе 65 лет, проживающие на территории г. Москвы и Московской области, у которых отсутствовали противопоказания к донорству, предусмотренные действующими нормативными правовыми актами, а также изменения в клиническом и биохимическом анализах крови, выходящие за границы референсных значений; имелась медицинская справка об отсутствии перенесенных заболеваний и контактов с инфекционными больными в течение шести месяцев, предшествующих сдаче крови, и заключение врача-трансфузиолога по результатам медицинского обследования, проведенного непосредственно перед донацией.

Лица с клиническими проявлениями инфекционных заболеваний, с результатами лабораторных исследований, выходящими за пределы референсных значений, имеющие хотя бы одно из противопоказаний к донорству, контактировавшие с инфекционными больными в течение последних шести месяцев, из исследования исключались.

Каждый из включенных в исследование предоставил письменное информированное согласие и был обследован дважды с интервалом в 6 месяцев. Первое обследование проведено в октябре-ноябре 2019 г., второе – в марте-апреле 2020 г.

В ходе первого обследования (осень 2019 г.) было отобрано 142 донора, из которых только 92 человека имели повторную донацию через необходимый интервал времени (весна 2020 г.). В итоге когорты включенных в исследование составила 92 условно здоровых человека в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст $41,0 \pm 1,1$ г.), в том числе 66,3 % (95 %; ДИ = 56,39÷76,21) мужчин и 33,7 % (95 %; ДИ = 23,79÷43,61) женщин.

Объем обследования на каждом из этапов включал определение следующих показателей:

- специфических иммуноглобулинов классов М (IgM) и G (IgG) к белкам вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1 и ВПГ2), вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6);
- антигенов (АГ) ВПГ1 и 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6;
- наличия репродукции ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6 на культурах клеток;
- общих IgA, IgM, IgG, IgE и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Обнаружение специфических IgM к ВПГ1, 2, ВЭБ и ЦМВ, а также IgG к ВПГ1, 2, ВЭБ (IgG к капсидному (VCA), раннему (EA) и нуклеарному (EBNA) антигенам), ЦМВ, ВГЧ6 осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (Россия). IgM к ВГЧ6 идентифицировались в непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) – набор реагентов Euroimmun AG (Германия).

Для выявления антигенов в клетках крови и в культуре клеток применялась НРИФ с использованием человеческих гипериммунных сывороток. Образовавшиеся комплексы «антиген – антитело» обрабатывали кроличьими антителами к иммуноглобулинам человека, меченными флуоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ-конъюгат) и наносили на предметные стекла. Для окрашивания фона использовался краситель Эванса синий. Оценка свечения проводилась методом люминесцентной микроскопии.

Для повышения чувствительности исследования при низкой вирусной нагрузке осуществляли контаминацию культур клеток (использовали клетки Vero, фибробласты человека – U937 и М-19) потенциально инфицированным материалом с последующей визуальной идентификацией репродукции вирусов по изменению структуры клеток (быстрый культуральный метод – БКМ) и повторной постановкой НРИФ.

При обнаружении специфических IgM, АГ, репродукции ВПГ 1, 2, ЦМВ и ВГЧ6 в культуре клеток или их сочетания делалось заключение об активной инфекции. Присутствие на этом фоне специфических IgG оценивалось как реактивация.

Наличие активной ВЭБ-инфекции устанавливалось при выявлении IgM к капсидному (IgMVCA) и / или IgG к раннему антигенам (IgGEA), обнаружении АГ, в том числе в сочетании с репродукцией вируса на культуре клеток. При обнаружении на фоне этих маркеров IgG к нуклеарному антигену (IgGEBNA) активная инфекция трактовалась как реактивация.

Изменение концентрации специфических IgG оценивалось по коэффициенту позитивности (КП), за который принималось отношение оптической плотности исследуемого

образца к критической оптической плотности, определенной согласно инструкции к набору реагентов.

Оценку гуморального иммунитета проводили с помощью наборов реагентов производства ООО «Хема» (Россия) для количественного определения концентрации общих IgA, IgM, IgG, IgE методом твердофазного иммуноферментного анализа. Определение содержания ЦИК осуществляли с использованием диагностических наборов ООО «Хема» методом иммунного турбодиметрического анализа. Оценка результатов проводилась на соответствие референсным значениям, указанным в инструкциях.

Статистическая обработка полученных результатов включала расчет:

- частот выявления активных форм герпесвирусных инфекций и отклонений от референсных значений общих IgM, IgG, IgA, IgE и ЦИК;

- средних КП IgG разных герпесвирусов и средних уровней общих IgM, IgG, IgA, IgE и ЦИК;

- серопревалентности в группе обследованных доноров, оцениваемой по результатам выявления IgG к исследуемым герпесвирусам;

- доверительных интервалов вышеперечисленных показателей (различия считались достоверными при доверительной вероятности 95 % и доверительной значимости $p < 0,05$);

- отношения шансов выявления повышенных уровней общих IgM, IgG, IgA, IgE и ЦИК при наличии и отсутствии активной герпесвирусной инфекции методом четырехпольной таблицы (различия считались статистически значимыми ($p < 0,05$) в случае, если доверительный интервал не включал в себя 1);

– коэффициента линейной корреляции Пирсона (r) и ошибки данного показателя (связь считалась сильной прямой при r от 0,7 до 1; сильной обратной при r от $-0,7$ до -1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам двух обследований маркеры активной герпесвирусной инфекции были выявлены у 63 из 92 доноров крови и ее компонентов – 68,5 % (95 %; ДИ = 58,9–78,0). Из 63 человек с маркерами активной инфекции у 79,4 % (95 %; ДИ = 69,3–89,5) выявлен антиген вируса и / или репродукция возбудителя в культуре клеток, у 17,5 % (95 %; ДИ = 8,0–27,0) обнаружены специфические IgM. Еще у 3,1 % (95 %; ДИ = 0–7,4) выявлены IgGEA ВЭБ. Во всех случаях сочетание выявленных маркеров указывало на реактивацию латентной инфекции.

Чаще других по результатам двух исследований выявлялись маркеры активной ВГЧ6-инфекции – 21,7 % (95 %; ДИ = 13,3–30,2). Однако различия с частотой выявления активных форм инфекций, вызванных другими герпесвирусами, за исключением ВПГ2 (1,1 % (95 %; ДИ = 0–3,2)), недостоверны.

Как при первом, так и при втором обследовании суммарная частота обнаружения маркеров активной герпесвирусной инфекции составила 31,5 % (95 %; ДИ = 21,97–41,07). Достоверных различий в частоте выявления маркеров активной инфекции, вызванной каждым из исследуемых вирусов (ВПГ 1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6), в динамике не установлено (рисунок).

Как в ходе первого, так и второго обследования были выявлены доноры с маркерами сочетанной активной инфекции. Осенью 2019 г. у двух человек обнаружены одновременно маркеры активных форм ВЭБ и ВГЧ6, у одного – ЦМВ и ВГЧ6 и еще у одного – ВПГ1, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6. Весной 2020 г. – по одному человеку – ВПГ1 и ВГЧ6; ВЭБ и ЦМВ; ВЭБ, ВПГ1 и ВГЧ6. Кроме того, у 8 доноров маркеры активной инфекции были выявлены как при первом, так и при втором обследовании. В трех случаях маркеры активной ВЭБ-инфекции и в двух – ЦМВ обнаруживались на протяжении полугода. Еще у 3 человек произошла этиологическая смена маркеров активной инфекции – с ВПГ1 на ВГЧ6, с ВГЧ6 на ВПГ1, с ВГЧ6 на ВЭБ и ЦМВ.

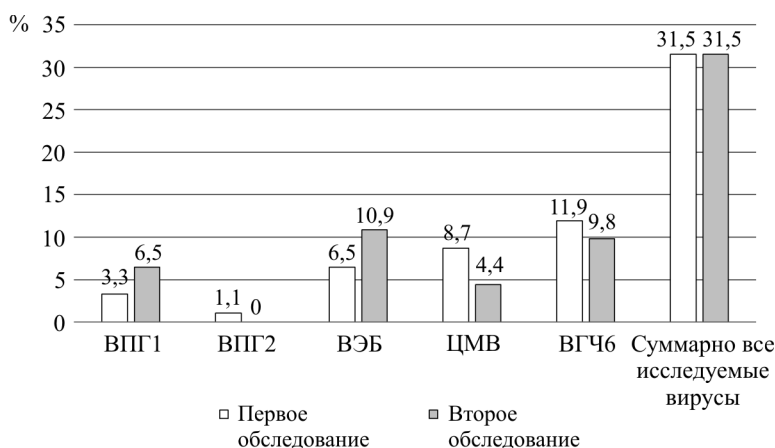


Рис. Частота выявления активных форм инфекций, вызванных вирусами герпеса, у 92 доноров при первом и втором обследовании, %

Таблица 1

Динамика изменения коэффициентов позитивности IgG герпесвирусов

Возбудитель	Средний КП IgG, осень 2019 г.	Средний КП IgG, весна 2020 г.
ВПГ1	46,3 (95 %; ДИ = 38,6–54)	27,8 (95 %; ДИ = 23,2–32,4)
ВПГ2	1,7 (95 %; ДИ = 1,0–2,4)	1,5 (95 %; ДИ = 0,8–2,2)
ВЭБ	IgGVCA	52,1 (95 %; ДИ = 40,6–63,6)
	IgGEBNA	44,7 (95 %; ДИ = 35,2–54,2)
ЦМВ	23,0 (95 %; ДИ = 16,9–29,1)	19,0 (95 %; ДИ = 14,1–23,9)
ВГЧ6	6,7 (95 %; ДИ = 3,8–9,6)	3,9 (95 %; ДИ = 2,1–5,7)

Таблица 2

Серопревалентность по IgG к вирусам герпеса при обследовании доноров в динамике осенью 2019 г. и весной 2020 г., %

Возбудитель	Серопревалентность IgG, осень 2019 г.	Серопревалентность IgG, весна 2020 г.
ВПГ1	90,2 (95 %; ДИ = 84,1–96,3)	88,0 (95 %; ДИ = 81,3–94,7)
ВПГ 2	22,8 (95 %; ДИ = 14,2–31,4)	20,7 (95 %; ДИ = 12,4–29,0)
ВЭБ	IgGVCA	98,91 (95 %; ДИ = 96,8–101,0)
	IgGEBNA	95,7 (95 %; ДИ = 91,5–99,9)
ЦМВ	84,8 (95 %; ДИ = 77,4–96,2)	83,7 (95 %; ДИ = 76,1–91,3)
ВГЧ6	60,87 (95 %; ДИ = 50,8–70,9)	51,09 (95 %; ДИ = 40,8–61,4)

Для всех вирусов герпеса весной 2020 г. средние коэффициенты позитивности IgG были ниже, чем осенью 2019 г., однако достоверное снижение отмечено только для IgG ВПГ1 (табл. 1).

Кроме того, отмечено, что у 68,9 % (95 %; ДИ = 51,8–86,1) лиц с маркерами активной инфекции, выявленными при первом обследовании, при втором происходило снижение КП IgG к данному возбудителю. Рост показателя отмечен у 13,8 % (95 %; ДИ = 1,0–26,6). Еще у 17,2 % (95 %; ДИ = 3,3–31,2) обследованных IgG к ВГЧ6 и ВПГ2 оставались недетектируемыми как на фоне наличия маркеров активной инфекции, так и после их исчезновения.

Показатели серопревалентности к ВПГ1, ВПГ2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6 достоверно различались между собой как при первом, так и при втором обследовании. Самая высокая серо-

превалентность была установлена для ВЭБ, низкая – для ВПГ2 (табл. 2). Для всех возбудителей, за исключением ВЭБ, при втором обследовании отмечено незначительное снижение данного показателя.

Оценка уровней общих IgA, IgM, IgG, IgE и циркулирующих иммунных комплексов показала, что ни у одного из 92 доноров не были выявлены отклонения IgA от референсных значений как при первом, так и при втором обследовании. Частота выявления повышенных уровней IgE составила 15,2 % (95 %; ДИ = 7,8–22,6) при первом обследовании и 20,7 % (95 %; ДИ = 12,4–29,0) при втором, различия не достоверны. При втором обследовании выявлено достоверное увеличение частоты повышенных уровней IgM с 7,6 % (95 %; ДИ = 2,2–13,0) до 32,6 % (95 %; ДИ = 23,0–42,2), IgG с 0 до 4,4 % (95 %; ДИ = 0,2–8,5) и ЦИК с 14,1 % (95 %; ДИ = 6,9–21,3) до 38,0 % (95 %; ДИ = 28,1–47,9).

Таблица 3

**Средние уровни общих иммуноглобулинов А, М, G, Е и ЦИК
при первом и втором обследовании, г/л**

Маркер	Осень 2019	Весна 2020
IgA	2,1 (95 %; ДИ = 2,0–2,2)	2,6 (95 %; ДИ = 2,5–2,7)
IgM	2,1 (95 %; ДИ = 1,9–2,3)	2,9 (95 %; ДИ = 2,5–3,3)
IgG	14,1 (95 %; ДИ = 13,6–14,6)	16,5 (95 %; ДИ = 15,9–17,1)
IgE	125,3 (95 %; ДИ = 66,5–184,1)	147,7 (95 %; ДИ = 74,4–221)
ЦИК	77,3 (95 %; ДИ = 65,1–89,5)	104,2 (95 %; ДИ = 91,3–117,1)

Таблица 4

**Отношение шансов выявления повышенных уровней
общих иммуноглобулинов М, G, Е и ЦИК при наличии
и отсутствии активной герпесвирусной инфекции***

Параметр	IgM	IgG	IgE	ЦИК
Первое обследование	4,6 (95 %; ДИ 0,9–22,5)	–	1,2 (95 %; ДИ 0,3–4,4)	1,4 (95 %; ДИ 0,4–5,1)
Второе обследование	1,6 (95 %; ДИ 0,6–4,1)	9,0 (95 %; ДИ 0,8–91,0)	2,4 (95 %; ДИ 0,8–6,9)	0,5 (95 %; ДИ 0,2–1,2)
Суммарно	2,0 (95 %; ДИ 0,9–4,4)	1,8 (95 %; ДИ 0,8–4,1)	9,0 (95 %; ДИ 0,9–88,7)	1,6 (95 %; ДИ 0,8–3,3)

Примечание: * – различия считались статистически значимыми ($p < 0,05$) в том случае, если доверительный интервал не включал в себя 1.

Анализ изменения средних уровней общих иммуноглобулинов А, М, G, Е и ЦИК обнаружил статистически достоверное увеличение данных показателей (за исключением IgE) в весеннее время (табл. 3).

Для определения влияния реактивации исследуемых герпесвирусных инфекций на уровни общих иммуноглобулинов М, G, Е и ЦИК проведены расчёты отношения шансов выявления повышенных уровней указанных маркеров при наличии и отсутствии активной герпесвирусной инфекции (табл. 4). Результаты показали отсутствие статистически значимых отличий в сравниваемых группах как при первом, так и при втором обследовании.

Анализ корреляционной связи между уровнями специфических IgG к каждому из

исследуемых вирусов герпеса и общих IgG также не выявил какого-либо значимого взаимного влияния (модуль коэффициента корреляции r менее 0,3 – очень слабая связь).

Проведенное исследование показало, что в период с октября по апрель у 68,5 % доноров крови и ее компонентов выявлялись маркеры активной герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6 или сочетанием данных возбудителей. В работах других авторов приводятся данные о более низкой частоте выявления указанных маркеров (0–30,2 %), что может быть обусловлено скрининговым характером обследования или его проведением в другое время года [17–19]. Настоящее исследование совпадает с периодом традиционного сезонного подъ-

ема респираторных заболеваний, когда вероятность реактивации герпесвирусных инфекций наиболее высока [20]. Мониторинговое исследование с шагом в 6 месяцев позволило не только определить частоту выявления маркеров активных герпесвирусных инфекций в динамике, но и проследить изменения показателей иммунного статуса обследованных, проанализировать вклад вирусспецифических антител в варьирование уровней общих иммуноглобулинов М и G и циркулирующих иммунных комплексов.

Показано, что в отдельных случаях продолжительность реактивации ВЭБ и ЦМВ-инфекции может достигать полугода, а равнозначная частота выявления реактиваций при первом и втором обследовании может свидетельствовать об одинаковой активности герпесвирусных инфекций в различные сезоны года. При этом снижение концентрации специфических IgG к исследуемым герпесвирусам через полгода после выявления маркеров активной инфекции дает основание предполагать, что ее рост происходит именно на фоне реактивации, поскольку отсутствие виремии даже при выделении вируса из слюны не сопровождается изменением уровней специфических IgG [21, 22].

Единичные случаи, когда IgG к ВПГ2 и ВГЧ6 не идентифицируются как на фоне выявления антигена и репродукции вирусов в культуре клеток, так и спустя полгода, с одной стороны, можно объяснить наличием иммуносупрессии, характерной для герпесвирусов и описанной другими авторами [23, 24]. С другой – биологическими особенностями герпесвирусов, имеющими существенное антигенное сходство. На настоящий момент доказано сильное структурное сходство поверхностных гликопротеинов ВПГ1 и ВПГ2, а также ЦМВ, ВГЧ 6 и ВГЧ 7 [25–27].

Это может определять наличие перекрестных иммунологических реакций и требует использования высокоспецифичных маркеров для серодиагностики [22, 28, 29]. Поскольку в нашем исследовании у описываемых лиц общие иммунологические показатели (общие IgA, IgM, IgG, IgE и ЦИК) не выходили за нижние пределы референсных значений, судить о наличии у них иммуносупрессии не представляется возможным. Тем не менее отсутствие выработки специфических IgG на реактивацию ВГЧ6 было выявлено и в ходе других исследований [30], в связи с чем данная особенность требует дальнейшего углубленного изучения.

Необходимо также акцентировать внимание, что группу обследованных составили постоянные доноры крови и ее компонентов – лица, находящиеся под тщательным динамическим медицинским наблюдением (не реже одного раза в 2 месяца). Ни один из включенных в исследование не имел отводов от донорства по медицинским показаниям на протяжении предшествующего года и в течение полугода после завершения исследования. У всех 92 человек отсутствовали какие-либо клинические проявления инфекционной патологии и изменения в общем и биохимическом анализах крови. При этом в группе обследованных серопревалентность к исследуемым вирусам герпеса находилась в пределах значений, характерных для взрослого населения, полученных в других исследованиях: для ВПГ1 – 77–97,5 % [31], ВПГ2 – 16,3–21,2 % [32, 33], ВЭБ – 94–98,3 % [34, 35], ЦМВ – 53–93 % [34, 36], ВГЧ6 – 60–78,75 % [36, 37]. Таким образом, при стандартной для данной возрастной группы распространенности антител реактивация герпесвирусных инфекций у обследованных нами лиц протекала бессимптомно. Следова-

тельно, полученную частоту выявления маркеров активной инфекции (31,5 % при однократном обследовании и 68,5 % суммарно по результатам двух обследований) можно расценивать как частоту обнаружения бессимптомных форм активных герпесвирусных инфекций (реактиваций). Ранее отечественными исследователями было показано, что у детей острая первичная ВГЧ6-инфекция в 51–66 % протекает бессимптомно, что может быть связано с индивидуальными генетическими особенностями [16]. Наличие бессимптомных форм активных герпесвирусных инфекций определяет риск распространения возбудителей в разных группах населения и требует внедрения профилактических мероприятий. В частности, для службы крови в перечень таких мероприятий входят патогенредукция и лейкофильтрация [17, 38].

Помимо этого в исследовании установлено, что показатель серопревалентности не является постоянным и подвержен изменениям в одной и той же группе людей. Так, статистически незначимое снижение серопревалентности к ВПГ1, ВПГ2, ЦМВ, ВГЧ6 в весенний период сопряжено с уменьшением концентрации IgG к данным возбудителям у отдельных обследованных до значений, не определяемых используемыми методами лабораторной диагностики. ВЭБ-инфекция занимает особое положение, поскольку серопревалентность к ней в динамике с интервалом обследования в шесть месяцев не изменялась. Этот факт позволяет предположить, что для снижения серопревалентности ВЭБ требуется существенно больше времени, по сравнению с другими исследуемыми герпесвирусами. Вероятно, для значимого снижения концентрации специфических IgG у ряда пациентов недоста-

точно времени между двумя эпизодами реактивации данной инфекции [23, 39].

Оценка показателей гуморального иммунитета не выявила значимого влияния реактивации герпесвирусных инфекций на уровни общих иммуноглобулинов А, М, G, Е и ЦИК. Это вполне логично, поскольку при реактивации латентной инфекции, протекающей без выраженных клинических проявлений и значимых изменений показателей общего и биохимического анализов крови, крайне редко специфические иммуноглобулины М достигают высоких значений, а рост концентрации специфических IgG незначителен или совсем отсутствует [23, 39]. Ранее было показано, что острая герпесвирусная инфекция у детей также не сопряжена с повышением уровней общих иммуноглобулинов А, М, G, Е и ЦИК [40, 41]. В исследовании иранских ученых выявлено отсутствие достоверных различий в содержании общего IgA в сыворотке крови пациентов с хроническим риносинуситом, который, как правило, имеет герпесвирусную природу, по сравнению с группой условно здоровых лиц [42]. В то же время в работе отечественных исследователей была обнаружена достоверная связь между наличием специфических IgM к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов и повышением уровня общих IgM у больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой, ассоциированной с вирусом Эпштейна – Барр. Однако именно для ВЭБ, а также для ЦМВ повышение специфических IgM не оказывало влияния на общие показатели. Также не было отмечено вклада специфических иммуноглобулинов G к ВПГ1, 2, ВЭБ и ЦМВ в изменение уровней общего IgG [43]. Повышение уровней ЦИК зафиксировано у больных рассеянным склерозом с реактивацией герпесвирусных инфекций, что в первую очередь указывает на

роль аутоиммунного компонента в развитии рассеянного склероза [44].

Выявленное в нашем исследовании достоверное увеличение средних уровней IgA, IgM, IgG и ЦИК весной 2020 г. указывает на более высокую распространенность острой инфекционной патологии в группе обследованных в этот период времени. Можно предположить, что такие изменения показателей сопряжены с сезонным ростом заболеваемости ОРВИ и гриппом или распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 [45, 46].

Выводы

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. В холодный период года у 68,5 % доноров крови и ее компонентов имеет место реактивация герпесвирусных инфекций (ВПГ1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6), которая протекает бессимптомно и не влечет за собой значимых изменений в клиническом и биохимическом анализах крови. Частота реактиваций в осенние и весенние месяцы одинакова.

2. Каждый из исследуемых герпесвирусов при взаимодействии с организмом хозяина инициирует индивидуальные иммунные реакции: для ВПГ2 и ВГЧ6 характерно отсутствие выработки IgG на выявление маркеров активной инфекции, в то время как для ВПГ1, ВЭБ и ЦМВ происходит увеличение концентрации специфических IgG при реактивации инфекции с последующим ее снижением в течение полугода. Для всех исследуемых возбудителей, за исключением ВЭБ, концентрация IgG у отдельных лиц может снижаться до значений, не идентифицируемых используемыми методами лабора-

торной диагностики, что определяет изменение показателя серопревалентности. ВЭБ-инфекция является самой распространенной среди исследуемых нозологий (98,91 %) и характеризуется существенными иммунологическими отличиями, проявляющимися в отсутствии значимых изменений уровней специфических IgG при обследовании в динамике через шесть месяцев.

3. Не установлено какого-либо выраженного влияния реактивации герпесвирусных инфекций, протекающей бессимптомно и без значимых изменений клинического и биохимического анализов крови, на уровни общих иммуноглобулинов А, М, G, Е и ЦИК. Достоверное увеличение средних уровней IgA, IgM, IgG и ЦИК весной 2020 г. может являться следствием более высокой распространенности острой инфекционной патологии, в том числе гриппа, ОРВИ или новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Библиографический список

1. Собчак Д.М., Волский Н.Е., Храмов Р.Р., Кувшинов И.А., Васильева Н.В. Оценка показателей иммунного ответа у больных с туберкулезом органов дыхания и оппортунистическими инфекциями. МедиАль 2020; 1 (25): 33–36.
2. Феклисова Л.В., Савицкая Н.А., Каражас Н.В., Бошьян Р.Е., Целитанова Е.Е. Клинико-лабораторная оценка обнаружения маркеров оппортунистических инфекций у детей, больных ОРЗ с обструкцией дыхательных путей. Детские инфекции 2008; 4: 13–17.
3. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Иванова М.Ю. Роль Эпштейна – Барр-вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии

печени. Вопросы вирусологии 2019; 64 (5): 215–220.

4. Соломай Т.В., Семененко Т.А. Вирусные гепатиты В, С и инфекционный мононуклеоз: эпидемиологическое сходство и различия. Вопросы вирусологии 2020; 65 (1): 27–34.

5. Голик О.О., Коннова Т.В., Суздальцев А.А. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпрометированных лиц в Самарской области. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье 2019; 6 (42): 78–84.

6. Ахмедов Ю.А., Дадашева Н.Р., Дадашева Н.Р., Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К., Магамедли А.Ю. Серопозитивность в отношении вируса простого герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. Биомедицина (Баку) 2018; 1: 33–35.

7. Le J., Durand C.M., Agha I., Brenman D.C. Epstein-Barr virus and renal transplantation. Transplant Rev (Orlando) 2017; 31 (1): 55–60.

8. Lancini D., Faddy H.M., Flower R., Hogan C. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults. Med J Aust 2014; 201 (10): 578–580.

9. Wen L., Qiu Y., Cheng S., Jiang X., Ma Y.P., Fang W., Wang W., Cui J., Ruan Q., Zhao F., Hu F., Luo M.H. Serologic and viral genome prevalence of HSV, EBV, and HCMV among healthy adults in Wuhan, China J Med Virol 2018; 90 (3): 571–581.

10. Mogensen T.H., Melchjorsen J., Malmgaard L., Casola A., Paludan S.R. Suppression of proinflammatory cytokine expression by herpes simplex virus type 1. J Virol 2004; 78 (11): 5883–5890.

11. Jiang X.N., Yu B.H., Yan W.H., Lee J., Zhou X.Y., Li X.Q. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma features disrupted

antigen capture/presentation and hijacked T-cell. Oncoimmunology 2019; 9 (1): 1683346.

12. Christensen-Quick A., Massanella M., Frick A., Rawlings S.A., Spina C., Vargas-Meneses M., Schrier R., Nakazawa M., Anderson C., Gianella S. Subclinical cytomegalovirus DNA is associated with CD4 T cell activation and impaired CD8 T cell CD107a expression in people living with HIV despite early antiretroviral therapy. J Virol 2019; 93 (13): e00179–00219.

13. Соломай Т.В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза. Здравоохранение Российской Федерации 2019; 63 (4): 186–192.

14. Егорова Н.Ю., Молочкова О.В., Гусева Л.Н., Вальтиц Н.Л., Чусов К.П. Активная герпесвирусная инфекция у детей раннего возраста. Детские инфекции 2018; 17 (4): 22–28.

15. Демина О.И., Тихомиров Д.С., Чеботарёва Т.А., Мазанкова Л.Н., Туполева Т.А. Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза. Детские инфекции 2020; 19 (2): 29–37.

16. Мелехина Е.В., Знойко О.О., Абрамов Д.Д., Музыка А.Д., Горелов А.В. К вопросу о формировании бессимптомных форм инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, у детей. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2020; 9 (1): 78–87.

17. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каржас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Бошьян Р.Е., Голосова С.А., Иванова И.В. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. Анализ риска здоровью 2020; 2: 135–142.

18. Линкевич Е.Е. Динамика циркуляции специфических сывороточных марке-

ров активной репликации герпесвирусной (HSV, CMV) инфекции в популяции населения Гомельского региона. Проблемы здоровья и экологии 2009; 1 (19): 94–96.

19. Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Никитина Г.Ю., Калугина М.Ю., Ярош Л.В., Семененко Т.А. Выявление маркеров оппортунистических инфекций и вирусных гепатитов у онкогематологических пациентов. Эпидемиология и инфекционные болезни 2015; 20 (6): 33–38.

20. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., Колбутова К.Б., Олейникова Д.Ю., Каражас Н.В. Роль детей и взрослых как резервуара возбудителей в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей. Детские инфекции 2020; 19 (3): 5–11.

21. Huang Y., Guo X., Song Q., Wang H., Yu H., Zhang Y., Qiao E., Xue W., Li X., Zhuang S., Wei F., Li T., Ge S., Wu T., Xia N., Zhang J. Cytomegalovirus Shedding in Healthy Seropositive Female College Students: A 6-Month Longitudinal Study. J Infect Dis 2018; 217 (7): 1069–1073.

22. Демина О.И., Тихомиров Д.С., Чеботарёва Т.А., Мазанкова Л.Н., Туполева Т.А. Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза. Детские инфекции 2020; 19 (2): 29–37.

23. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Алгоритм клинико-иммунологической и лабораторной диагностики атипичной хронической активной Эпштейн – Барр-герпесвирусной инфекции. Российский иммунологический журнал 2018; 12 (21), 2: 170–177.

24. Марданлы С.Г., Арсеньева В.А., Марданлы С.С., Ротанов С.В., Амелина Е.А. Синхронная детекция серологических маркеров основных герпесвирусных инфекций

человека. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 1: 35–40.

25. Lu G., Zhang N., Qi J., Li Y., Chen Z., Zheng C., Gao G.F., Yan J. Crystal structure of herpes simplex virus 2 gD bound to nectin-1 reveals a conserved mode of receptor recognition. J Virol 2014; 88 (23): 13678–13688.

26. Chou S., Marousek G.I. Homology of the envelope glycoprotein B of human herpesvirus-6 and cytomegalovirus. Virology 1992; 191 (1): 523–528.

27. Мелёхина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Архивъ внутренней медицины 2016; 1 (27): 13–19.

28. Liu T., Liu J.F., Yu H., Si G.J., Hu J., Li J. Production of a fragment of glycoprotein G of herpes simplex virus type 2 and evaluation of its diagnostic potential. Singapore Med J 2015; 56 (6): 346–352.

29. Kostadinova T., Ivanova L., Bozhkova M., Tsaneva D., Todorova T., Stoykova Z. Use of Immunoblot IgM in patients with serological and clinical evidence of primary EBV infection and reactivation. J of IMAV 2018; 24 (3): 2186–2189.

30. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Бошьян Р.Е., Ермакова Т.М., Тебеньков А.В. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Детские инфекции 2012; 1: 60–63.

31. Nasrallah G.K., Dargham S.R., Mubammed L.I., Abu-Raddad L.J. Estimating seroprevalence of herpes simplex virus type 1 among different Middle East and North African male populations residing in Qatar. J Med Virol 2018; 90 (1): 184–190.

32. *Dargham S.R., Nasrallah G.K., Al-Absi E.S., Mohammed L.I., Al-Disi R.S., Nofal M.Y., Abu-Raddad L.J.* Herpes simplex virus type 2 Seroprevalence among different national populations of Middle East and North African men. *Sex Transm Dis* 2018; 45 (7): 482–487.
33. *Kucera P., Gerber S., Marques-Vidal P., Meylan P.R.* Seroepidemiology of simplex virus type 1 and 2 in pregnant women in Switzerland: an obstetric clinic based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160 (1): 13–17.
34. *Tuon F.F., Wollmann L.C., Pegoraro D., Gouveia A.M., Andrejow A.P., Schultz A.T., Gomes C.J., Novaes O.C., Salmória P.A.* Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus and Epstein Barr virus in 578 tissue donors in Brazil. *J Infect Public Health* 2019; 12 (2): 289–291.
35. *Pembrey L., Raynor P., Griffiths P., Chaytor S., Wright J., Hall A.J.* Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study. *PloS One* 2013; 8 (11): e81881.
36. *Steininger C., Rassenti L.Z., Vanura K., Eigenberger K., Jäger U., Kipps T.J., Mannhalter C., Stilgenbauer S., Popow-Kraupp T.* Relative seroprevalence of human herpes viruses in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Clin Invest* 2009; 39 (6): 497–506.
37. *Politou M., Koutras D., Kaparos G., Valsami S., Pittaras T., Logothetis E., Panayiotakopoulos G., Kouskouni E.* Seroprevalence of HHV-6 and HHV-8 among blood donors in Greece. *Virol J* 2014; 11: 153.
38. *Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Гуляева А.А., Старкова О.Г., Абакаров Р.Р., Куликов С.М., Гапонова Т.В.* Система мер, обеспечивающая безопасность трансфузий компонентов крови. *Гематология и трансфузиология* 2020; 3: 321–334.
39. *Симомян Л.Г.* Изменения уровня IgG вируса Эпштейна – Барр при использовании различных методов терапии при хронических обструктивных болезнях легких. *Медицинские новости* 2013; 6 (225): 92–94
40. *Каражас Н.В., Феклисова Л.В., Семеновко Т.А., Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Готвянская Т.П., Веселовский П.А., Лысенкова М.Ю., Косенчук В.В., Бошьян Р.Е.* Выявление маркеров оппортунистических инфекций у часто болеющих детей Северо-Восточных регионов России. *Детские инфекции* 2019; 4: 5–11.
41. *Nilsson C., Linde A., Montgomery S.M., Gustafsson L., Näsman P., Blomberg M.T., Lilja G.* Does early EBV infection protect against IgE sensitization? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (2): 438–444.
42. *Aazami H., Seif F., Ghalebbaghi B., Mobebebi A., Ahmadi A., Bababeidarian P., ZinatEntezami K., Khoshmirsafa M., Ghalebbaghi S., Falak R.* Levels of total IgA and IgA subclasses in the serum of chronic rhinosinusitis patients. *Med J Islam Repub Iran* 2018; 32: 94.
43. *Чернова Н.Г., Тихомиров Д.С., Соболева Н.П., Марына С.А., Сидорова Ю.В., Синицына М.Н., Двирный В.Н., Куликов С.М., Туполева Т.А., Звонков Е.Е.* Сравнительный анализ серологических маркёров герпесвирусных инфекций и количественных иммуноглобулинопатий у первичных больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой. *Вопросы вирусологии* 2018; 4: 171–176.
44. *Гончарова З.А., Белолова Р.А., Мегерян В.А.* Клинико-иммунологические особенности рассеянного склероза на фоне реактивации персистирующей герпесвирусной инфекции. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (1): 126–132.

45. Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных. Демографическое обозрение 2020; 7 (1): 6–26.

46. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Степанова Т.Ф., Шарухо Г.В., Летушев А.Н., Фольме А.Я., Шепоткова А.А., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Степанова К.Б., Панина Ц.А., Сидоренко О.Н., Иванова Н.А., Смирнова С.С., Мальченко И.Н., Охотникова Е.В., Стахова Е.Г., Толоян А.А. Распределение серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Тюменской области в эпидемическом периоде COVID-19. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2020; 97 (5): 392–400.

REFERENCES

1. Sobczak D.M., Volsky N.E., Kbramov R.R., Kuwshinov I.A., Vasilieva N.V. Evaluation of immune response indicators in patients with respiratory tuberculosis and opportunistic infections. *Zhurnal Meditsiny* 2020; 1 (25): 33–36 (in Russian).
2. Feklisova L.V., Savitskaya N.A., Karazhas N.V., Boshyan R.E., Tselipanova E.E. Clinical and laboratory assessment of detection of markers of opportunistic infections in children with acute respiratory infections with airway obstruction. *Detskije infekcii* 2008; 4: 13–17 (in Russian).
3. Solomay T.V., Semenenko T.A., Ivanova M.Yu. Role of Epstein-Barr virus infection and hepatitis B and C in liver pathology. *Voprosy virusologii* 2019; 64 (5): 215–220 (in Russian).
4. Solomay T.V., Semenenko T.A. Viral hepatitis B, C and infectious mononucleosis: epidemiological similarities and differences. *Voprosy virusologii* 2020; 65 (1): 27–34 (in Russian).
5. Golik O.O., Konnova T.V., Suzdaltsev A.A. Clinical and laboratory characteristics of cytomegalovirus infection in immunocompromised individuals in the Samara region. *Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»: reabilitacija, vrachbizdorov'e* 2019; 6 (42): 78–84 (in Russian).
6. Akhmedov Yu.A., Dadasbeva H.R., Dadasbeva H.R., Javadzadeh S.H., Mammadov M.K., Magamedli A.Yu. Seropositivity against the herpes simplex virus among cancer patients and healthy individuals living in Azerbaijan. *Biomedicina (Baku)* 2018; 1: 33–35 (in Russian).
7. Le J., Durand C.M., Agba I., Brennan D.C. Epstein-Barr virus and renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2017; 31 (1): 55–60.
8. Lancini D., Faddy H.M., Flower R., Hogan C. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults. *Med J Aust* 2014; 201 (10): 578–580.
9. Wen L., Qiu Y., Cheng S., Jiang X., Ma Y.P., Fang W., Wang W., Cui J., Ruan Q., Zhao F., Hu F., Luo M.H. Serologic and viral genome prevalence of HSV, EBV, and HCMV among healthy adults in Wuhan, China. *J Med Virol* 2018; 90 (3): 571–581.
10. Mogensen T.H., Melchjorsen J., Malmgaard L., Casola A., Paludan S.R. Suppression of proinflammatory cytokine expression by herpes simplex virus type 1. *J Virol* 2004; 78 (11): 5883–5890.
11. Jiang X.N., Yu B.H., Yan W.H., Lee J., Zhou X.Y., Li X.Q. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma features disrupted antigen capture/presentation and hijacked T-cell. *Oncoimmunology* 2019; 9 (1): 1683346.
12. Christensen-Quick A., Massanella M., Frick A., Rawlings S.A., Spina C., Vargas-Meneses M., Schrier R., Nakazawa M., Anderson C., Gianella S. Subclinical cytomegalovirus DNA is associated with CD4 T cell activation and impaired CD8 T cell CD107a expression in people living with

HIV despite early antiretroviral therapy. *J Virol* 2019; 93 (13): e00179–00219.

13. Solomay T.V. Long-term dynamics of morbidity and territorial distribution of infectious mononucleosis. *Zdravoobranenie Rossijskoj Federacii* 2019; 63 (4): 186–192 (in Russian).

14. Egorova N.Yu., Molochkova O.V., Guseva L.N., Waltz N.L., Chusov K.P. Active herpesvirus infection in young children. *Detskie infekcii* 2018; 17 (4): 22–28 (in Russian).

15. Demina O.I., Tikhomirov D.S., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tupoleva T.A. Clinical significance of virological methods for verifying the etiology of infectious mononucleosis. *Detskie infekcii* 2020; 19 (2): 29–37.

16. Melekhina E.V., Znojko O.O., Abramov D.D., Muzyka A.D., Gorelov A.V. On the formation of asymptomatic forms of infection caused by the human herpes virus 6A/B in children. *Infekcionnyye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie* 2020; 9 (1): 78–87 (in Russian).

17. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Boshyan R.E., Golosova S.A., Ivanova I.V. Assessment of the risk of infection with herpesviruses during transfusion of donor blood and its components. *Analiz riska zdorov'ju* 2020; 2: 135–142 (in Russian).

18. Linkevich E.E. Dynamics of circulation of specific serum markers of active replication of herpesvirus (HSV, CMV) infection in the population of the Gomel region. *Problemy zdorov'ja i jekologii* 2009; 1 (19): 94–96 (in Russian).

19. Kornienko M.N., Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Nikitina G.Yu., Kalugina M.Yu., Yarosh L.V., Semenenko T.A. Identification of markers of opportunistic infections and viral hepatitis in oncohematological patients. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni* 2015; 20 (6): 33–38 (in Russian).

20. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Kolbutova K.B., Oleynikova D.Yu., Karazhas N.V. The Role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal increase in the incidence of upper respiratory tract infections. *Detskie infekcii* 2020; 19 (3): 5–11 (in Russian).

21. Huang Y., Guo X., Song Q., Wang H., Yu H., Zhang Y., Qiao E., Xue W., Li X., Zhuang S., Wei F., Li T., Ge S., Wu T., Xia N., Zhang J. Cytomegalovirus Shedding in Healthy Seropositive Female College Students: A 6-Month Longitudinal Study. *J Infect Dis* 2018; 217 (7): 1069–1073.

22. Demina O.I., Tikhomirov D.S., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tupoleva T.A. Clinical significance of virological methods for verifying the etiology of infectious mononucleosis. *Detskie infekcii* 2020; 19 (2): 29–37 (in Russian).

23. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Algorithm of clinical, immunological and laboratory diagnostics of atypical chronic active Epstein-Barr herpesvirus infection. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal* 2018; 12 (21): 170–177 (in Russian).

24. Mardanly S.G., Arsenyeva V.A., Mardanly S.S., Rotanov S.V., Amelina E.A. Synchronous detection of serological markers of major human herpesvirus infections. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika* 2018; 1: 35–40 (in Russian).

25. Lu G., Zhang N., Qi J., Li Y., Chen Z., Zheng C., Gao G.F., Yan J. Crystal structure of herpes simplex virus 2 gD bound to nectin-1 reveals a conserved mode of receptor recognition. *J Virol* 2014; 88 (23): 13678–13688.

26. Chou S., Marousek G.I. Homology of the envelope glycoprotein B of human herpesvirus-6 and cytomegalovirus. *Virology* 1992; 191 (1): 523–528.

27. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu., Gorelov A.V., Chugunova O.L. Mod-

ern concepts of infection caused by human herpes virus type 6. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2016; 1 (27): 13–19 (in Russian).

28. Liu T., Liu J.F., Yu H., Si G.J., Hu J., Li J. Production of a fragment of glycoprotein G of herpes simplex virus type 2 and evaluation of its diagnostic potential. *Singapore Med J* 2015; 56 (6): 346–352.

29. Kostadinova T., Ivanova L., Bozhkova M., Tsaneva D., Todorova T., Stoykova Z. Use of Immunoblot IgM in patients with serological and clinical evidence of primary EBV infection and reactivation. *J of IMAB* 2018; 24 (3): 2186–2189.

30. Kalugina M.Yu., Karazbas N.V., Rybalkina T.N., Boshyan R.E., Ermakova T.M., Tebenkov A.V. Relevance of diagnosis of infection caused by human herpes virus type 6. *Detskiefekcii* 2012; 1: 60–63 (in Russian).

31. Nasrallah G.K., Dargham S.R., Mohammed L.I., Abu-Raddad L.J. Estimating seroprevalence of herpes simplex virus type 1 among different Middle East and North African male populations residing in Qatar. *J Med Virol* 2018; 90 (1): 184–190.

32. Dargham S.R., Nasrallah G.K., Al-Absi E.S., Mohammed L.I., Al-Disi R.S., Nofal M.Y., Abu-Raddad L.J. Herpes simplex virus type 2 Seroprevalence among different national populations of Middle East and North African men. *Sex Transm Dis* 2018; 45 (7): 482–487.

33. Kucera P., Gerber S., Marques-Vidal P., Meylan P.R. Seroepidemiology of simplex virus type 1 and 2 in pregnant women in Switzerland: an obstetric clinic based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160 (1): 13–17.

34. Tuon F.F., Wollmann L.C., Pegoraro D., Gouveia A.M., Andrejow A.P., Schultz A.T., Gomes C.J., Novaes O.C., Salmória P.A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus and Epstein Barr virus in 578 tissue

donors in Brazil. *J Infect Public Health* 2019; 12 (2): 289–291.

35. Pembrey L., Raynor P., Griffiths P., Chaytor S., Wright J., Hall A.J. Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study. *PloS One* 2013; 8 (11): e81881.

36. Steininger C., Rassenti L.Z., Vanura K., Eigenberger K., Jäger U., Kipps T.J., Mannhalter C., Stilgenbauer S., Popow-Kraupp T. Relative seroprevalence of human herpes viruses in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Clin Invest* 2009; 39 (6): 497–506.

37. Politou M., Koutras D., Kaparos G., Valsami S., Pittaras T., Logothetis E., Panayiotakopoulos G., Kouskouni E. Seroprevalence of HHV-6 and HHV-8 among blood donors in Greece. *Virol J* 2014; 11: 153.

38. Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Gulyaeva A.A., Starkova O.G., Abakarov R.R., Kulikov S.M., Gaponova T.V. System of measures ensuring the safety of transfusions of blood components. *Gematologija i transfuziologija* 2020; 3: 321–334 (in Russian).

39. Simonyan L.G. Changes in the IgG level of Epstein-Barr virus when using various methods of therapy for chronic obstructive pulmonary diseases. *Medicinskie novosti* 2013; 6 (225): 92–94 (in Russian).

40. Karazbas N.V., Feklisova L.V., Semenenko T.A., Kornienko M.N., Rybalkina T.N., Gotyanskaya T.P., Veselovsky P.A., Lysenkova M.Yu., Kosenchuk V.V., Boshyan R.E. Identification of markers of opportunistic infections in frequently ill children of the North-Eastern regions of Russia. *Detskie infekcii* 2019; 4: 5–11 (in Russian).

41. Nilsson C., Linde A., Montgomery S.M., Gustafsson L., Näsman P., Blomberg M.T., Lilja G. Does early EBV infection protect against

IgE sensitization? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (2): 438–444.

42. Aazami H., Seif F., Ghalebbaghi B., Mobebebi A., Ahmadi A., Babaeidarian P., Zinat Entezami K., Khoshmirsafa M., Ghalebbaghi S., Falak R. Levels of total IgA and IgA subclasses in the serum of chronic rhinosinusitis patients. *Med J Islam Repub Iran* 2018; 32: 94.

43. Chernova N.G., Tikhomirov D.S., Soboleva N.P., Maryina S.A., Sidorova Yu.V., Sinitsyna M.N., Dvirnyk V.N., Kulikov S.M., Tupoleva T.A., Zvonok E.E. Comparative analysis of serological markers of herpesvirus infections and quantitative immunoglobulinopathies in primary patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Voprosy virusologii* 2018; 4: 171–176 (in Russian).

44. Goncharova Z.A., Belovolova R.A., Megeryan V.A. Clinical and immunological features of multiple sclerosis against the background of reactivation of persistent herpesvirus infection. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2018; 14 (1): 126–132 (in Russian).

45. Danilova I.A. Morbidity and mortality from COVID-19. The issue of data comparability. *Demograficheskoe obozrenie* 2020; 7 (1): 6–26 (in Russian).

46. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Stepanova T.F., Sbarukho G.V., Letyushev A.N., Vollmer A.Ya., Shepotkova A.A., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Stepanova K.B., Panina T.S.A., Sidorenko O.N., Ivanova N.A., Smirnova S.S., Malchenko I.N., Okhotnikova E.V., Stakhova E.G., Totolyan A.A. Distribution of seroprevalence to SARS-Cov-2 among residents of the Tyumen Region in the Epidemic period COVID-19. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii* 2020; 97 (5): 392–400 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 22.11.2020