

Федеральное бюджетное учреждение науки  
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной  
службы по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека

*На правах рукописи*

**СОЛОМАЙ**

**Татьяна Валерьевна**

**ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР:  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА**

3.2.2. Эпидемиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

Семеновна Татьяна Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	18
1.1. Этиология и патогенез .....	18
1.2. Лабораторная диагностика ВЭБ-инфекции.....	26
1.3. Источники инфекции и механизмы передачи ВЭБ .....	30
1.4. Распространенность ВЭБ в популяции человека.....	34
1.5. Заболеваемость ВЭБ-инфекцией .....	46
1.6. Эпидемиологический надзор и профилактика ВЭБ-инфекции.....	51
Заключение к Главе 1.....	58
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	61
2.1. Эпидемиологический метод исследования .....	63
2.2. Метод анкетирования .....	66
2.3. Иммунологические методы.....	69
2.4. Молекулярно-биологические методы .....	75
2.5. Математические методы.....	83
ГЛАВА 3. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ.....	87
3.1. Уровень, динамика и структура заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации .....	87
3.2. Уровень, динамика и структура заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве .....	99
Заключение к Главе 3.....	105
ГЛАВА 4. СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЭБ - ИНФЕКЦИИ В РАЗНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ МОСКВЫ .....	108
4.1. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у условно здоровых жителей Москвы.....	108
4.2. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клиничко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования .....	116
4.3. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у пациентов медицинских организаций.....	148

4.4. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у сотрудников медицинских организаций .....	161
Заключение к Главе 4.....	169
<b>ГЛАВА 5. УЩЕРБ, ПРИЧИНЕННЫЙ ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ ЭКОНОМИКЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....</b>	<b>173</b>
5.1. Оценка прямых медицинских расходов, сопряженных с ВЭБ-инфекцией.....	177
5.2. Оценка непрямых экономических потерь, сопряженных с ВЭБ-инфекцией.....	182
5.3. Суммарный ущерб, причиненный экономике Российской Федерации отдельными болезнями, сопряженными с ВЭБ-инфекцией .....	185
Заключение к Главе 5.....	187
<b>ГЛАВА 6. КОНЦЕПЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ.....</b>	<b>189</b>
6.1 Неспецифическая профилактика ВЭБ - инфекции .....	190
6.1.1 Выявление источников ВЭБ-инфекции .....	196
6.1.2 Прерывание механизмов и путей передачи.....	208
6.2 Специфическая профилактика ВЭБ-инфекции.....	217
6.2.1 Использование филогенетического анализа поверхностного гликопротеина gp350 для оценки эффективности потенциальной вакцинопрофилактики ВЭБ-инфекции .....	218
6.2.2 Прогнозные сценарии развития эпидемического процесса ВЭБ - инфекции при потенциальном применении мер специфической профилактики .....	226
Заключение к Главе 6.....	239
<b>ГЛАВА 7. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВЭБ - ИНФЕКЦИЕЙ.....</b>	<b>242</b>
7.1 Информационная подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией.....	242
7.2. Диагностическая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией .....	256
7.3 Управленческая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией.....	262
Заключение к Главе 7.....	264
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>266</b>

ВЫВОДЫ .....	274
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	277
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	279
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	280
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	281

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ-инфекция), является одной из самых распространенных инфекционных болезней среди населения всех стран и регионов мира, что обусловлено способностью патогена уклоняться от иммунного ответа и пожизненно сохраняться в организме хозяина [281]. Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что маркеры присутствия ВЭБ выявляются у 90-100% взрослого населения разных стран мира [64, 195], что сопоставимо только с распространенностью возбудителя ветряной оспы [196].

Заражение преимущественно происходит внутриутробно или в детском возрасте. При проникновении ВЭБ в организм человека развивается первичная инфекция, которая может протекать бессимптомно, стерто, с выраженными клиническими проявлениями в форме инфекционного мононуклеоза, в отдельных случаях (у лиц с X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом) болезнь носит тяжелое молниеносное течение [79].

Наиболее изученной клинической формой ВЭБ-инфекции является инфекционный мононуклеоз, проявления которого характеризуются длительной (в течение нескольких месяцев) и стойкой астенизацией и изменением иммунологической реактивности с присоединением вторичных инфекций [32, 36, 37, 44, 61].

После разрешения первичной ВЭБ-инфекции вирус не покидает организм хозяина, а пожизненно сохраняется в нем, периодически переходя от латентного существования (фаза латенции) к литической репродукции (фаза реактивации). Реактивация ВЭБ-инфекции по своим клиническим проявлениям сходна с первичной инфекцией [79].

Реакция организма на присутствие ВЭБ в органах и тканях может сопровождаться нарушением процессов апоптоза, а также продукцией аутоантител, что определяет формирование сопряженной с ВЭБ онкологической и аутоиммунной патологии, в большинстве случаев приводящей к инвалидности и

преждевременной смерти. Всемирная организация здравоохранения официально признала ВЭБ онкогенным вирусом, вызывающим ежегодно более 200 тысяч случаев злокачественных опухолей среди населения разных стран [191, 283].

На настоящий момент доказана роль ВЭБ в развитии лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы и рака желудка [282]. Установлено, что ВЭБ - инфекция связана с рядом аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз и системную красную волчанку [178]. Высказываются предположения об участии вируса в формировании иной соматической патологии, однако спектр таких заболеваний однозначно не определен, что требует продолжения поиска в этом направлении.

Наличие бессимптомного и стертого течения наряду с многообразием клинических проявлений манифестных форм заболевания, отсутствием четких алгоритмов лабораторной диагностики и недостаточной информированностью медицинского персонала и населения по вопросам эпидемиологии и профилактики ВЭБ-инфекции [24, 25], определяют сложности выявления источников инфекции, возможность заноса возбудителя в организованные коллективы, включая медицинские организации неинфекционного профиля с формированием в них очагов инфекции. Разнообразие механизмов передачи ВЭБ, социальная активность населения, интенсивные миграционные процессы, отсутствие эффективных мер лечения создают дополнительные предпосылки распространения возбудителя и способствуют ухудшению эпидемической ситуации [1, 10, 47, 54, 76, 162].

Недостаток информации, связанный со статистической регистрацией исключительно случаев заболевания инфекционным мононуклеозом без учета этиологической роли ВЭБ, отсутствием мониторинговых исследований распространенности серологических и молекулярно-биологических маркеров ВЭБ - инфекции, не позволяет адекватно оценить эпидемическую ситуацию и предложить комплекс мер противодействия [64, 85]. Ситуация также осложняется отсутствием в мире средств специфической профилактики ВЭБ-инфекции, разработка которых ведется в разных государствах, но пока не увенчалась успехом [209, 227, 269].

Вышеизложенное свидетельствует о высокой медико-социальной значимости ВЭБ-инфекции для современного общества и определяет актуальность проведения комплексного эпидемиологического исследования.

### **Степень разработанности темы**

Несмотря на значительные успехи в изучении клиники и иммунологии ВЭБ - инфекции, ее эпидемиологические особенности как в России, так и за рубежом, остаются не исследованными. Отсутствуют данные о генетическом разнообразии, характеризующем популяцию возбудителя, и серологическом статусе населения нашей страны, группах и территориях риска. Не определено реальное число источников ВЭБ-инфекции и роль лиц с реактивацией ВЭБ - инфекции в поддержании эпидемического процесса [56, 65, 86]. Из всех клинических форм исследуемой инфекции в Российской Федерации официальному учету подлежат только случаи инфекционного мононуклеоза, регистрация которого позволяет дать косвенную характеристику эпидемического процесса [64, 85]. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» экономический ущерб от инфекционного мононуклеоза составил более 4,9 миллиардов рублей и занял девятую позицию в рейтинге ущерба от инфекционных болезней (без учета туберкулеза, ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов) [72]. При этом, анализ потерь экономики от иных ассоциированных с ВЭБ заболеваний как в нашей стране, так и за рубежом, не проводился, что не позволяет объективно оценить ситуацию.

На современном этапе в нашей стране система эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией не сформирована, адекватные меры противодействия, направленные на все звенья эпидемического процесса, отсутствуют [161].

Вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования и послужило основанием для его проведения.

## **Цель исследования**

Установить основные закономерности развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в Российской Федерации и Москве, и обосновать научно-методические подходы к разработке системы эпидемиологического надзора, диагностики и комплекса профилактических мероприятий.

## **Задачи исследования**

1. Проанализировать средние многолетние уровни и динамику заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации и Москве, изучить территориальные и возрастные особенности ее показателей в 2010-2022 гг.

2. Изучить частоту выявления специфических иммунологических и молекулярно-биологических маркеров инфицирования ВЭБ среди условно здорового населения, персонала и пациентов медицинских организаций г. Москвы.

3. Оценить потери государства в результате лечения и выбытия из экономических отношений больных инфекционным мононуклеозом, инфекциями верхних дыхательных путей и острым тонзиллофарингитом, сопряженными с ВЭБ - инфекцией.

4. Разработать алгоритм диагностики ВЭБ-инфекции с использованием комплекса методов иммунологического и молекулярно-биологического тестирования и сформулировать стандартное эпидемиологическое определение случая для разных стадий и форм болезни.

5. Разработать концепцию неспецифической профилактики, основанную на приоритетном использовании молекулярно-биологических исследований в выявлении источников инфекции, а также на обеспечении безопасности донорской крови, применении химических дезинфектантов с установленной эффективностью в отношении ВЭБ.

6. Изучить вариабельность гена, кодирующего поверхностный гликопротеид gp350, и разработать прогнозные сценарии развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в Российской Федерации в условиях потенциальной вакцинации.

7. Обосновать научно-методические и организационные подходы к разработке системы эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией в Российской Федерации.

### **Научная новизна**

Впервые дана характеристика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 2010-2022 гг. на территории Российской Федерации, выявлены особенности многолетней и внутригодовой динамики, территории и группы риска.

Впервые предложен алгоритм диагностики ВЭБ-инфекции с использованием комплекса методов иммунологического и молекулярно-биологического тестирования и сформулировано стандартное эпидемиологическое определение случая для различных форм и стадий ВЭБ-инфекции.

Впервые установлена интенсивность эпидемического процесса в разных группах населения и предложен подход к оценке экономического ущерба от отдельных болезней, сопряженных с ВЭБ - инфекцией. Получены приоритетные данные о высокой частоте выявления маркеров реактивации ВЭБ - инфекции у пациентов с COVID-19.

Впервые разработана концепция неспецифической профилактики ВЭБ – инфекции: определен алгоритм выявления источников инфекции; установлены средства химической дезинфекции эффективные в отношении данного возбудителя; показана необходимость введения обязательных процедур лейкофльтрации и патогенредукции при заготовке компонентов донорской крови.

Впервые у населения Российской Федерации исследована последовательность гена, кодирующего поверхностный гликопротеид gp350, участвующий в проникновении вируса в клетки хозяина, и выявлены уникальные особенности, которые необходимо учитывать при разработке средств специфической профилактики ВЭБ - инфекции.

Впервые в нашей стране разработана математическая модель эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, позволяющая составлять прогнозные

сценарии его развития в исходных условиях и при внедрении дополнительных профилактических мероприятий, в том числе потенциальной вакцинации.

Впервые научно обоснованы подходы к формированию системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией в Российской Федерации: предложено создание мониторинга на основе современных технологий молекулярно-биологической и иммунологической диагностики; определена необходимость введения статистического учета случаев первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции; разработаны перечень предвестников эпидемического неблагополучия, классификация очагов ВЭБ – инфекции, критерии формулировки эпидемиологического диагноза; определен комплекс управленческих решений по реализации концепции профилактических мероприятий.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Получены убедительные доказательства эпидемического и социально-экономического неблагополучия по ВЭБ-инфекции среди населения Российской Федерации и Москвы в целом и в его отдельных возрастно-половых и социальных группах.

Сформулированы теоретические подходы к изучению эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, основанные на оценке частоты выявления ее серологических и молекулярно-биологических маркеров у лиц с соматической и инфекционной патологией, роли мониторинга изменчивости гена, кодирующего поверхностный гликопротеид gp350, для создания мер специфической профилактики. С помощью разработанной математической модели предложены прогнозные сценарии развития эпидемического процесса ВЭБ - инфекции в исходных условиях и при внедрении дополнительных профилактических мероприятий, включая потенциальную вакцинацию.

Научное обоснование подходов к созданию системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией позволяет сформировать теоретическую и практическую базу для дальнейших исследований, включая реализацию

молекулярно-биологического мониторинга и депонирование его результатов с использованием Российской платформы агрегации информации о геномах вирусов.

Установленные в ходе исследования контингенты, представляющие наибольшую эпидемиологическую значимость, осуществление отдельной регистрации случаев первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции на основе сформулированного стандартного эпидемиологического определения случая позволят дать объективную оценку частоты выявления источников инфекции и обеспечить их своевременную изоляцию.

Предложенное введение обязательных методов патогенредукции и лейкофльтрации при заготовке донорской крови и ее компонентов, использование средств химической дезинфекции с установленной чувствительностью в отношении ВЭБ позволят предотвратить передачу вируса в медицинских организациях.

Разработанные алгоритмы лабораторной диагностики; комплекс мер по профилактике ВЭБ-инфекции и обеспечению биологической безопасности в лабораториях, осуществляющих ее диагностику, изданы в форме методических и практических рекомендаций, а также учебных пособий, и внедрены в программы дополнительного образования, что позволяет повысить уровень информированности медицинского персонала по вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ - инфекции.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование носило многолетний характер и выполнялось в период с 2019 по 2024 гг. В основе методологии диссертационного исследования лежит комплексный подход, основанный на совокупности методов, используемых для достижения поставленной цели и обеспечивающий получение оптимального результата. Исследование построено на базовых эпидемиологических концепциях и современных представлениях об эпидемиологии вирусных инфекций, изложенных в трудах отечественных и зарубежных ученых.

В работе использованы общенаучные и специальные методы эпидемиологического исследования: эмпирические (описательные и аналитические), экспериментальные (иммунологические, молекулярно-биологические), математические (математическое моделирование, оценка экономического ущерба).

Анализ собранных данных, их систематизация и оформление осуществлялось с использованием стандартного набора программ Microsoft Office, в том числе приложения Microsoft Office – Microsoft Excel 19.0 (2018), а также on-line калькулятора math.semestr.ru, приложения Open meta-analyst и системы компьютерной математики Mathcad 15/Mathcad Prime 1.0. Визуализация филогенетического дерева максимального правдоподобия произведена с помощью пакетов ggtree (v3.2.0) и ggtree Extra (1.4.0) для языка R (v4.1.2) - R Core Team (2021).

Обработка результатов проведена с применением современных статистических методов, адекватных дизайну исследования, его цели и задачам, и соответствующих принципам доказательной медицины.

Полученные результаты изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации характеризуется неравномерным территориальным распределением по субъектам страны, более интенсивным вовлечением в эпидемический процесс городского населения по сравнению с сельским. Средние многолетние уровни заболеваемости совокупного населения Российской Федерации и Москвы не имеют достоверных различий ( $p < 0,05$ ). Группой риска по заболеваемости инфекционным мононуклеозом являются дети в возрасте от 1 до 17 лет.

2. Установленные особенности частоты выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции в зависимости от возраста определяют группу риска первичного инфицирования ВЭБ, которой являются дети 0-17 лет. Тотальная превалентность ВЭБ-инфекции и достоверно более высокий показатель обнаружения IgG EA среди взрослого населения ( $p < 0,05$ ) свидетельствует о риске развития реактивации ВЭБ-инфекции в данной возрастной группе.

3. В отсутствие статистического учета случаев ВЭБ-инфекции интенсивность эпидемического процесса оценивается по частоте выявления ее серологических и молекулярно-биологических маркеров, и является наиболее высокой в группах лиц с инфекциями верхних дыхательных путей, пациентов неврологических и оториноларингологических отделений в возрасте 18 лет и старше, а также медицинского персонала оториноларингологических и стоматологических отделений.

4. Неспецифическая профилактика ВЭБ – инфекции базируется на ее эпидемиологических особенностях и включает выявление источников инфекции на основании разработанного алгоритма диагностики; применение химических дезинфектантов с установленной эффективностью в отношении ВЭБ; обязательную патогенредукцию компонентов донорской крови; повышение осведомленности медицинских работников путем введения дополнительных образовательных модулей по ВЭБ-инфекции в программы основного и дополнительного медицинского образования.

5. Реализация современных эпидемиологических, иммунологических и геномных технологий, разработанных подходов статистического учета случаев заболеваний, предвестников эпидемического неблагополучия, классификации очагов инфекции, критериев формулировки эпидемиологического диагноза дает возможность познания и управления эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативным объемом проанализированных данных и их адекватным статистическим анализом. Материалы диссертационного исследования были доложены, обсуждены и рекомендованы к защите на заседании Апробационного Совета ФБУН «Центрального НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора 17 декабря 2024 г.

Результаты проведенных исследований представлены на следующих научно-практических мероприятиях: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2020» (Москва, 2020); XII Ежегодный Всероссийский интернет-конгресс по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2020); Международный форум «Дни вирусологии (Virology Days) – 2020» (Санкт-Петербург, 2020); Всероссийская научно-практическая интернет-конференция с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (Москва, 2020); XIX Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2020); XIII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 2021); XVIII Научно-практическая конференция «Внутрибольничные инфекции в медицинских учреждениях различного профиля, риски, профилактика, лечение осложнений» (Москва, 2021); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (Москва, 2021); IX Конгресс с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2021)» (Москва, 2021); XIV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2022); Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2022» (Москва, 2022); XII Съезд

Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 2022); X Конгресс с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2022)» (Москва, 2022); XV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2023); XX Научно-практическая конференция «Внутрибольничные инфекции в медицинских учреждениях различного профиля, риски, профилактика, лечение осложнений» (Москва, 2023); Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2023» (Москва, 2023); IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (Москва, 2023); XI Конгресс с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2023)» (Москва, 2023); XVI Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2024); Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2024» (Москва, 2024).

### **Личный вклад автора**

Автором лично обоснована актуальность темы, сформулированы цель, задачи и положения диссертационного исследования, осуществлен сбор материалов, определены методы и дизайн исследования, проведено планирование этапов работы, проанализированы российские и зарубежные источники литературы, выполнены эпидемиологические и математико-статистические исследования, проведены систематизация и анализ результатов, сделаны выводы и заключения, сформулированы перспективы разработки темы. При непосредственном участии автора выполнены иммунологические и молекулярно-биологические исследования, разработана математическая модель эпидемического процесса ВЭБ-инфекции. Автором самостоятельно и в соавторстве оформлены

патенты и подготовлены материалы для публикаций и практического внедрения результатов исследования.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертации использованы при разработке методических рекомендаций «Эпштейна-Барр вирусная инфекция: эпидемиология, клиника, лечение, профилактика»/ Т.А. Семененко, Л.Б. Кистенева, Т.В. Соломай [и др.]. - М., 2022. – 76 с. (утверждены на заседании Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов 01.07.2021 и на заседании Правления Национального научного общества инфекционистов 03.11.2021); «Особенности эпидемиологии и профилактики герпесвирусных инфекций в период пандемии COVID-19 в организациях и на территориях, обслуживаемых ФМБА России»/ Т.В. Соломай. – МР 01-22. – М., 2022. – 12 с. (утверждены и введены в действие Федеральным медико-биологическим агентством 16 мая 2022 г.); «Обеспечение биологической безопасности в лабораториях медицинских организаций и центров гигиены и эпидемиологии ФМБА России, осуществляющих диагностику инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр»/ С.А. Богдан, Л.В. Романова, Т.В. Соломай [и др.]. – МР ФМБА России 3.6.0019- 2024. – М., 2024. –24 с. (утверждены и введены в действие Федеральным медико-биологическим агентством 30 сентября 2024 г.), а также практических рекомендаций «Лабораторная диагностика Эпштейна-Барр вирусной инфекции»/ Т.А. Семененко, Т.В. Соломай, Ю.Ф. Шубина, Г.Ю. Никитина. – М.: Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины», 2022. (утверждены на открытом заседании Президиума Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» 19.12.2022).

Результаты работы используются в рамках программ дополнительного высшего образования ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, для чего были изданы учебное пособие

«Эпидемиология и профилактика Эпштейна-Барр вирусной инфекции»/ А.Н. Каира, Т.В. Соломай, Т.А. Семенов. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022. – 81 с. (утверждено решением Учебно-методического совета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 31.01.2022) и Сборник учебных ситуационных задач для самостоятельной подготовки ординаторов по дисциплине «Эпидемиология» (Задачники 1 и 2)/ В.Ю. Лизунов, Т.В. Соломай, Т.В. Фомина [и др.]. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2024.

Получены патент на промышленный образец № 134638 «Схема «Технологии профилактики инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ)»» и свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024621384 «Экономический ущерб, причиняемый вызываемыми вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) заболеваниями, в Российской Федерации в сфере здравоохранения».

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология по направлениям исследований согласно пунктам 2, 4, 5 и 6.

### **Публикации**

Результаты исследования опубликованы в 38 печатных работах, из которых 26 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 314 страницах машинописного текста, и состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 69 рисунками. Список литературы содержит 293 источника, из них отечественных – 120, иностранных – 173.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Этиология и патогенез

Вирус Эпштейна-Барр является вирусом герпеса человека 4 типа и относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammaherpesvirinae*.

Геном ВЭБ представлен двуцепочечной ДНК и покрыт икосаэдрическим капсидом, вокруг которого находится тегумент, содержащий белки, способствующие вирусной репликации и уклонению от иммунного ответа с ингибированием сигнализации. Тегумент заполняет пространство между капсидом и наружной мембраной, сформированной из белков и липидов клетки хозяина и вирусных гликопротеинов [186]. При этом, поверхностные гликопротеины играют роль рецепторов вируса, к которым при развитии иммунного ответа вырабатываются нейтрализующие антитела. Наиболее подробно изучены пять гликопротеинов ВЭБ, участвующих в проникновении вируса в клетку (gp350, gp42, gH, gL и gB) [204], однако только два из них (gp350 и gp42) являются уникальными для данного возбудителя, остальные присутствуют и у других представителей семейства *Herpesviridae* [154]. Отдельно следует отметить белки (EA – ранний антиген, EBNA — ядерный антиген, VCA — капсидный антиген), определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции [215].

Вирусная ДНК кодирует более 85 генов, из которых одни отвечают за латенцию вируса, а другие – за литическую репродукцию. В ходе считывания генетической информации с ДНК происходит синтез не только структурных белков, но и мРНК вируса [243, 253]. На настоящий момент известно 44 синтезируемых ВЭБ мРНК. Часть из них ассоциирована с геном *BHRF1* и отвечает за угнетение апоптоза В-клеток, способствуя их первичной трансформации. Другая - сопряжена с транскриптом *BART* и обнаруживается во всех сопряженных с ВЭБ опухолях [193]. Кроме того, выделяют не кодирующие белок мРНК *EBER1* и *EBER2*, которые при латентной инфекции накапливаются в ядре клетки-хозяина. Их роль на настоящий момент до конца не изучена [231].

Несмотря на то, что геном ВЭБ был расшифрован еще в 1984 году, дальнейшие работы в этом направлении долгие годы не давали должного результата. Основной причиной неудач являлось наличие в геноме большого количества повторяющихся областей, установить последовательность которых с использованием существующих на тот момент технологий не представлялось возможным. В связи с этим основным направлением исследования стало изучение нуклеотидных последовательностей отдельных генов ВЭБ, среди которых основной акцент был сделан на *EBNA2*, *EBNA3* и *LMP1* [221].

Было установлено наличие двух основных типов ВЭБ – 1 (А) и 2 (В), существенно отличающихся между собой по гену *EBNA2* (идентичность составляет 51%) и сопряженному с ним *EBNA3* (идентичность 71%) [151]. Тип 1 (А) является преобладающим и распространен в Европе, Азии, Северной и Южной Америке. Тип 2 (В) чаще встречается на Аляске, в Папуа-Новой Гвинее и Центральной Африке (преимущественно в Кении). Также имеет место инфицирование одновременно двумя типами [254, 289].

Особое внимание к изучению гена *LMP1*, кодирующему одноименный белок, заключается в том, что он играет важную роль в ассоциированном с ВЭБ канцерогенезе [93]. На настоящий момент описаны следующие варианты данного гена: дикий В95-8; Аляска (Ala), Китай (Ch1) и (Ch2), Средиземноморье (Med+) и (Med–), Северная Каролина (NC) [265], Юго-Восточная Азия 1 и 2 (SEA1 и SEA2) [251], Аргентина (Arg) [131] и вариант *LMP1*, выделенный от этнических татар Поволжья (Tat<sup>K</sup>) [34].

В других работах описывается разнообразие генов *EBNA-1* и *BZLF1*. Долгое время интерес к *EBNA1* был обусловлен тем, что он обеспечивает жизнедеятельность вируса в латентной фазе и кодирует единственный белок ВЭБ, воспроизводимый в ассоциированных с вирусом опухолях [261]. Однако, результаты исследования, опубликованные в 2018 году, показали, что помимо *EBNA1* участие в канцерогенезе принимают и литические гены [134], это ослабило интерес исследователей к данному гену. Тем не менее, учеными были описаны несколько филогенетических вариантов *EBNA1*, которые на настоящий момент

никак не соотнесены с наличием паталогических состояний и географическим распространением [80].

Незначительное число исследований посвящено изучению варибельности гена *BZLF1*, играющего ключевую роль в модуляции перехода от состояния латентности к литической репродукции вируса. Выделено несколько геновариантов в зависимости от профиля области Zp, наибольшее распространение из которых получили V1 и V3. Распределение *BZLF1* на V1 и V3 отражает его близость к локусу *EBNA3*, который наряду с *EBNA2* определяет наличие двух основных типов ВЭБ (1 (А) и 2 (В)) [151].

Взаимосвязь с основными типами ВЭБ описана и для N-концевого фрагмента гена *BLLF1*, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350 [151], при этом, исследование вариаций данного белка относительно ВЭБ-ассоциированных опухолей не выявило каких-либо особенностей по сравнению со здоровыми донорами крови [207]. В то же время, изучение изменчивости поверхностного гликопротеина gp350 представляется крайне актуальным, так как он используется в качестве целевого антигена при разработке кандидатных вакцин против ВЭБ [269].

Blazquez A.C. с соавторами было установлено, что гены ВЭБ, находящиеся под постоянным иммунным контролем, характеризуются более высокой скоростью эволюции по сравнению с другими [131]. Так, с момента развития первичной острой инфекции до ее разрешения у одного индивидуума последовательность gp350 претерпевала значительные изменения, однако сайт связывания с В - клетками оставался стабильным. При этом, количественные характеристики выявленных мутаций, делеций и инсерций положительно коррелировали с высокой вирусной нагрузкой [273]. Это дает основание предполагать наличие существенного разнообразия gp350 у населения разных стран и регионов, и требует проведения углубленного исследования данной проблемы. Необходимо отметить, что в обзоре представлены все доступные к моменту его написания работы, посвященные анализу особенностей аминокислотных последовательностей gp350.

Разработка и внедрение методов высокопроизводительного секвенирования (NGS) позволили возобновить исследования по изучению полного генома ВЭБ. На настоящий момент в базе данных GenBank содержатся сведения более чем о 1000 полных геномов ВЭБ, выделенного от людей из разных регионов мира. Накопленные данные позволили провести привязку исследованных геномов к географической местности. Так, в популяции ВЭБ были выделены азиатская и неазиатская клады. Первая из них в дальнейшем была дифференцирована на четыре подклады: Западная Азия, Восточная Азия, Юго-Восточная Азия и Европа–Австралия. Неазиатская клада представлена образцами из Африки, Европы, Северной и Южной Америки [131, 262]. Понимание географического происхождения возбудителя в условиях глобальной миграции населения должно стать обязательным компонентом молекулярно-генетического мониторинга ВЭБ, позволяющего своевременно распознать риски завоза и распространения ранее не циркулировавших на конкретной территории патогенов.

Тем не менее объективные сложности в сопоставлении данных, полученных разными исследователями при полногеномном секвенировании, до сих пор существуют, так как нет единого стандарта для сборки окончательной последовательности генома вируса [131]. Поэтому работы, направленные на анализ нуклеотидных последовательностей отдельных генов, сохраняют свою актуальность.

В Российской Федерации исследования были сконцентрированы на изучении последовательностей *LMP1* и их вероятной связи с онкогенезом [89]. Вариабельность других генов ВЭБ не анализировалась, полногеномное секвенирование не проводилось, в связи с чем в нашей стране имеет место недостаток сведений о циркулирующих возбудителях. В то же время, исследования в этой области могут способствовать решению важных задач по разработке средств специфической профилактики, терапии и диагностики, а также оценке их эффективности в отдельно взятой когорте населения. Кроме того, указанные исследования могут быть полезны при проведении эпидемиологических расследований для установления связей между заболевшими.

Исследования, посвященные вопросам патогенеза ВЭБ-инфекции, свидетельствуют о том, что в организме хозяина вирус сначала проникает в регионарные лимфоузлы, а оттуда при участии В-клеток попадает в кровоток. Основными клетками-мишенями ВЭБ являются эпителиальные, дендритные, В-, Т- и НК-клетки, клетки гладкой мускулатуры, для проникновения в которые вирус использует поверхностные гликопротеины gp350, gp42, gH, gL и gB [119, 190]. В клетках-мишенях происходит репродукция вируса, выход потомства которого сопровождается нарушением функции задействованных органов и систем (селезенка, печень, желудочно-кишечный тракт, сердце, почки и др.) [248, 269]. В ходе наблюдения за контактными лицами в очаге инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, установлено, что средняя продолжительность от момента предположительного заражения до появления первых симптомов (инкубационный период) при первичной инфекции составляет 42 дня [159].

Важным компонентом патогенеза ВЭБ-инфекции является способность возбудителя уклоняться от иммунного ответа хозяина, что не позволяет последнему полностью избавиться от вируса. Первичная инфекция переходит в хроническую, в течение которой выделяют две фазы: латентную и реактивацию. Во время латентной инфекции вирусное потомство не воспроизводится, а генетический материал ВЭБ находится в ядре клетки хозяина в виде кольцевой эписомы (ковалентно замкнутая кольцевая форма ДНК вируса) или в интегрированном виде – встроенным в хромосомную ДНК клетки [156, 189].

В соответствии с классификацией van Zyl D.G. et al. (2019) выделяют несколько стадий латенции, которые ВЭБ проходит в течение одного инфекционного цикла [269]:

- стадия прелатенции - вирион ВЭБ, попадая в ротоглотку, инфицирует В-клетки, находящиеся в лимфоидной ткани, которые экспрессируют несколько латентных (EBNA2, EBNA-LP) и литических вирусных белков (BZLF1, BRFL1, BMRF1, BcRF1, BHRF1);

- стадия латенции III – набор экспрессируемых вирусных белков изменяется в пользу латентных (EBNA2, EBNA-LP, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA1,

LMP1, LMP2A, LMP2B), из литических белков остается только BHRF1, происходит антигенная стимуляция В-клеток с последующей их дифференциацией в плазматические и В-клетки памяти;

- стадия латенции II – количество экспрессируемых клеткой белков ВЭБ постепенно уменьшается (осуществляется экспрессия только латентных белков EBNA-LP, EBNA1, LMP1, LMP2A, LMP2B), эта стадия соотносится с такими патологическими состояниями, как лимфома Ходжкина и назофарингеальная карцинома;

- стадия латенции I – при делении В-клетки происходит экспрессия латентного белка EBNA1, данная стадия соотносится с ассоциированной с ВЭБ лимфомой Беркитта;

- стадия латенции 0 - экспрессия вирусных белков в В-клетках полностью прекращается.

За латентной фазой следует фаза литической репродукции вируса, сопровождающаяся синтезом новых вирусных частиц и выходом их из пораженных клеток.

Исследователи выдвигают несколько предположений, касающихся факторов, заставляющих ВЭБ переходить из состояния латенции к репродукции. Большинство этих предположений сводится к наличию внешнего чужеродного агента, такого как иной биологический патоген, а также воздействие на организм химических или физических факторов [211, 213].

Так, исследование, проведенное в Западной Сибири, установило факт реактивации ВЭБ-инфекции, подтвержденный выявлением IgM к капсидному антигену и повышением титров IgG к капсидному и раннему антигенам у пациентов, страдающих описторхозом [70]. Ученые из Японии установили, что заражение вирусом гепатита С пациентов с ВЭБ-инфекцией приводит к репродукции ВЭБ в В-клетках хозяина [249].

Поиск наиболее вероятных внешних факторов, определяющих реактивацию ВЭБ-инфекции, показал, что концентрация ДНК ВЭБ в слюне была выше у лиц, проживающих в южных регионах Китая по сравнению с жителями северных

областей. Не зависимо от места проживания выявлена связь между вирусной нагрузкой в слюне и курением. Кроме того, установлено, что концентрация ДНК ВЭБ в полости рта значимо повышается при увеличении возраста обследованных индивидуумов [176].

В США при облучении инфицированных ВЭБ клеточных линий отдельно четырьмя различными типами излучения: гамма-излучение  $^{137}\text{Cs}$ , протонное излучение мощностью 150 МэВ (мегаэлектронвольт), ионы углерода 600 МэВ/n и ионы железа 600 МэВ/n в дозах 0,1, 0,5, 1,0 и 2,0 Гр установлено, что реактивация ВЭБ, проявляющаяся в транскрипции литических генов, происходила при всех типах и дозах излучения уже через четыре дня после воздействия. Наиболее эффективно реактивацию вызывало гамма-излучение. Еще одним важным аспектом данного исследования явился тот факт, что реактивация ВЭБ происходила без взаимодействия с иммунной системой макроорганизма [213].

Тем не менее, наиболее устоявшейся гипотезой, объясняющей переход ВЭБ от латентного существования к литической репродукции, является предшествующее этому иммунодефицитное состояние организма хозяина, которое может носить как первичный, так и вторичный характер. ВЭБ-инфекция рассматривается в качестве оппортунистической патологии у больных туберкулезом [116], ВИЧ-инфекцией [103], лиц получающих иммуносупрессивную терапию [175].

Учитывая, что реактивация ВЭБ-инфекции может играть важную роль в патогенезе ассоциированных с ВЭБ заболеваний, определение полного спектра индуцирующих факторов позволило бы выработать основные направления ее профилактики.

Процесс перехода ВЭБ от латентного существования к литической репродукции начинается с активации гена *BZLF1* (другие названия гена - *Zta* или *ZEBRA*), который является своего рода переключателем [189]. Именно этот ген запускает процесс образования новых копий вирусной ДНК и синтез всех вирусных белков [226, 138]. Выход вирусов из клеток сопровождается обнаружением ВЭБ как в крови, так и в слюне [164]. После чего вирусы находят новые клетки-мишени

и внедряются в них, цикл замыкается [138]. Таким образом, как при первичной, так и при реактивированной ВЭБ-инфекции происходит перенос ВЭБ от клетки к клетке как внутри одного организма, так и от одного организма к другому с реализацией горизонтальной и вертикальной передачи [138, 164].

Несмотря на то, что снижение иммунной защиты рассматривается в качестве одной из причин реактивации ВЭБ-инфекции, репродукция вируса в клетках хозяина сама приводит к формированию иммунодефицитного состояния, являющегося одним из основных компонентов патогенеза данной инфекции [143]. При встрече с патогеном в организме человека происходит стимуляция врожденного иммунного ответа путем активации толл-подобных рецепторов (TLRs). Для уклонения от врожденного иммунитета хозяина ВЭБ способен дифференцированно подавлять передачу сигналов TLRs с помощью собственных белков в зависимости от фазы жизненного цикла [185]. Установлено, что в результате первичной острой ВЭБ-инфекции происходят изменения в клеточном звене специфического (приобретенного) иммунитета за счет увеличения числа CD8<sup>+</sup>, и CD4<sup>+</sup> Т-клеток и снижения В-клеток с фенотипами CD19<sup>+</sup> CD21<sup>+</sup> CD81<sup>+</sup>; CD19<sup>+</sup> CD21<sup>-</sup> CD81<sup>+</sup>; CD19<sup>+</sup> CD21<sup>+</sup> CD81<sup>-</sup> [99]. Снижение популяции В-клеток под воздействием ВЭБ приводит к недостаточной выработке специфических иммуноглобулинов, которые не способны своевременно эффективно нейтрализовать патоген [267]. Таким образом, формируется порочный круг, разорвать который в отсутствие средств этиотропной терапии и специфической профилактики практически невозможно.

Кроме того, нарушения работы иммунной системы формируют основу для присоединения иных инфекционных агентов, а также развития соматической патологии, в том числе обусловленной аутоиммунными процессами [285].

Современный уровень знаний о механизмах патогенеза развития и течения ВЭБ-инфекции не позволяет доподлинно установить причины формирования вирусно-ассоциированных заболеваний. Сложное взаимодействие ВЭБ с иммунной системой хозяина требует проведения дополнительных исследований,

которые позволят разработать адекватные методы лечения, диагностики и профилактики.

## **1.2. Лабораторная диагностика ВЭБ-инфекции**

Для диагностики ВЭБ-инфекции используются общеклинические лабораторные показатели, результаты биохимических, иммунологических и молекулярно-биологических исследований (Рисунок 1).

Для первичной и реактивации ВЭБ-инфекции характерно изменение количества лейкоцитов, эритроцитов, моноцитов, лимфоцитов, гемоглобина в крови, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ), превышение референсных значений аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), билирубина, обнаружение протеинов в общем анализе мочи [68]. Нарушения клеточного звена иммунитета проявляются изменением соотношения CD8+/CD4+. Кроме того, отмечается снижение уровней интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  [98]. Описанные показатели используются в клинической практике для определения характера и степени тяжести патологического процесса, но они не позволяют проводить этиологическую диагностику и, следовательно, решать одну из важных эпидемиологических задач – выявление источников ВЭБ-инфекции. Для этого необходимо применение специфических методов, направленных на идентификацию ДНК ВЭБ и антител к белкам вируса [212, 236, 292].



Рисунок 1 – Методы исследований, применяемые для диагностики ВЭБ-инфекции

Обнаружение генетического материала ВЭБ методом полимеразной цепной реакции позволяет провести качественную и количественную оценку присутствия вируса в биологических жидкостях и экскретах, а также в органах и тканях пациентов. Так, выявление ДНК ВЭБ в крови возможно в период виремии у лиц в период первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции. При этом, доля положительных находок у пациентов с клиникой инфекционного мононуклеоза в разгар болезни варьирует в диапазоне 25-80%, что объясняется непродолжительным присутствием вируса в крови [31].

Репродукция ВЭБ в В- и Т-клетках лимфоцитарного кольца определяет более длительное выделение вируса в слюну пациентов с первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией. Так, у детей с первичной ВЭБ-инфекцией этот показатель превысил 90% [60], а у взрослых индивидуумов с реактивацией ВЭБ-инфекции на фоне ВИЧ-инфекции ДНК ВЭБ в слюне присутствовала у 100% обследованных [140]. Высокая частота присутствия ВЭБ в слюне больных первичной и реактивацией ВЭБ-инфекции указывает на значимую роль данной биологической жидкости в передаче вируса от человека к человеку и определяет

необходимость исследования данной биологической жидкости для решения эпидемиологических задач.

В период активной репродукции ВЭБ может быть обнаружен в моче. Определение ДНК вируса в данном экскрете используется для оценки дисфункции трансплантата аллогенной почки, которая наблюдается при концентрации генетического материала более 2500 копий в  $10^5$  клеток. Причем в крови таких пациентов вирусная нагрузка, как правило, не превышает 500 копий в  $10^5$  клеток [38]. У лиц с хроническими болезнями почек ПЦР-исследование мочи также имеет приоритет перед таковым крови. Было показано, что у детей с хроническими необструктивными пиелонефритами частота выявления ДНК ВЭБ в крови составила 13,3%, в моче – 28,9%. Наиболее высоким данный показатель был у пациентов с хроническими тубулоинтерстициальными нефритами (в крови - 16,1%; в моче - 51,6%) и хроническими гломерулонефритами (35,7% и 67,9% соответственно) [13]. В то же время у часто и длительно болеющих детей без патологии мочевыводящей системы ДНК ВЭБ в моче обнаруживалась достоверно реже, нежели в слюне и в крови (11% против 31,2 и 28,3% соответственно) [46].

Помимо биологических жидкостей и экскретов методом ПЦР идентификация генетического материала ВЭБ может быть проведена в биоптатах тканей печени [180], почек [234], желудочно-кишечного тракта [247] и др. Это позволяет установить этиологию патологического процесса. Подобные исследования нашли применение при отборе доноров органов и тканей, а также для оценки вероятных причин дисфункции трансплантата [180].

Специфические иммунологические методы лабораторной диагностики ВЭБ - инфекции нацелены на идентификацию антител к капсидному (IgM VCA, IgG VCA), раннему (Ig EA) и нуклеарному (Ig EBNA) антигенам вируса, а также определение показателя авидности IgG VCA.

Наиболее ранним маркером первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции является присутствие в крови IgM VCA, максимум продукции которых приходится на вторую неделю болезни, затем концентрация постепенно снижается, и к 4-6 неделе данные антитела перестают идентифицироваться.

С первой-второй недели и до 3-6 месяцев болезни с максимумом на 3-4 неделе в крови выявляются IgG EA. Третьими по очередности обнаружения являются IgG VCA, которые пожизненно сохраняются в организме человека, при этом концентрация данных антител может изменяться в динамике, что связано с периодическим развитием реактивации ВЭБ - инфекции. Еще одним специфическим маркером являются IgG EBNA, которые продуцируются на этапе полного разрешения клинических проявлений первичной ВЭБ - инфекции и также способны сохраняться в крови на протяжении всей жизни. Важную роль играют IgG EBNA в дифференциальной диагностике первичной инфекции и реактивации, так как при первичной инфекции данный маркер всегда отсутствует [194, 208].

О недавно перенесенной первичной ВЭБ-инфекции может свидетельствовать показатель авидности IgG VCA – параметр, характеризующий прочность связи антиген-антитело в процентах. При первичной инфекции IgG VCA имеют низкую авидность (менее 60%). В ходе развития иммунного ответа они эволюционируют, сродство с капсидным антигеном вируса увеличивается. Поэтому к исходу клинических проявлений первичной инфекции и далее на протяжении всей жизни (хроническая латентная ВЭБ-инфекция и реактивация) показатель авидности превышает 70%. Необходимо подчеркнуть, что реактивация ВЭБ - инфекции сопровождается ростом продукции IgG VCA, но не изменением показателя авидности. Использование данного показателя может быть полезным на этапе, когда IgM VCA и IgG EA уже не определяются [107, 248].

Наличие широкого спектра специфических молекулярно-биологических и иммунологических маркеров присутствия ВЭБ затрудняет их использование в клинической практике и приводит к неоднозначной трактовке результатов лабораторных исследований. Это определяет необходимость разработки и утверждения на нормативно-правовом уровне единого алгоритма диагностики ВЭБ-инфекции, направленного на решение не только клинических, но и эпидемиологических задач, а именно:

- характеристика фазы заболевания (первичная, латентная и реактивация ВЭБ-инфекции);

- выявление источников инфекции и восприимчивого контингента [246];
- оценка распространенности ВЭБ в популяции хозяина [182];
- анализ уровней и динамики заболеваемости первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией [241, 275];
- изучение иммунного статуса на популяционном уровне для перспективной разработки новых средств и методов специфической и неспецифической профилактики и лечения ВЭБ-инфекции [125, 145, 153];
- оценка результатов исследования эффективности лекарственных и профилактических препаратов у пациентов с ВЭБ-инфекцией [258], и др.

### **1.3. Источники инфекции и механизмы передачи ВЭБ**

В естественных условиях человек является единственным хозяином и источником ВЭБ для других индивидуумов. В ходе зарубежных исследований установлено, что к экспериментальному заражению ВЭБ могут быть восприимчивы широконосые обезьяны, однако у особей, живущих в природе, вирус выявлен не был. Также приводятся данные о возможности репродукции ВЭБ в организме мышей с иммунодефицитом, воссозданным с использованием компонентов иммунной системы человека (гуманизированные мыши) [171, 217, 268]. В связи с этим, нельзя исключить возможность заражения человека от лабораторных животных при несоблюдении требований биологической безопасности в рамках экспериментальных исследований.

Так как в период латентной фазы ВЭБ-инфекции активная репродукция ВЭБ в организме хозяина не происходит, то данные индивидуумы, как правило, не представляют эпидемиологической опасности для окружающих их лиц. Воспроизводство вируса в органах и тканях человека, присутствие ВЭБ в крови и, особенно, слюне лиц с первичной и реактивацией ВЭБ-инфекции [222, 291, 293] определяют возможность передачи возбудителя и делают его хозяина источником инфекции.

Установлено, что в крови лиц с первичной ВЭБ-инфекцией генетический материал вируса обнаруживается уже за три недели (в среднем за 22 дня) до

появления симптомов болезни. Период виремии может длиться от нескольких часов до нескольких суток, после чего на протяжении примерно трех недель вирус в крови не идентифицируется. Повторно в высокой концентрации ВЭБ присутствует в крови в разгар болезни [159]. Выделение патогена со слюной происходит спустя 4-5 недель от предположительного момента заражения. За неделю до появления симптомов болезни вирус присутствует в данной биологической жидкости в большом количестве, а наиболее высокая концентрация ВЭБ имеет место в момент развития первых клинических проявлений [159].

Несмотря на то, что реактивация ВЭБ-инфекции сопровождается выходом вирусного потомства из клеток хозяина [245], результаты исследований, посвященных изучению периодов и продолжительности обнаружения ДНК ВЭБ в крови и слюне таких индивидуумов в доступной литературе отсутствуют. В связи с этим в медицинском сообществе не сформировано однозначное понимание того, что люди в данной фазе течения болезни являются источниками инфекции и могут участвовать в распространении ВЭБ как в домашних очагах, так и в организованных коллективах.

Присутствие ВЭБ в крови и слюне человека [157, 206, 222, 260] определяет возможность реализации основных механизмов передачи патогена, играющих решающую роль в поддержании эпидемического процесса – аэрозольного, контактного и вертикального.

Чаще всего заражение происходит при вдыхании инфицированного ВЭБ аэрозоля (воздушно-капельный путь передачи). В домашних очагах и организованных коллективах нельзя исключить бытовой путь передачи через предметы обихода, контаминированные биологическими жидкостями (посуда, детские игрушки, соски и т.п.). О наличии полового пути передачи ВЭБ свидетельствует обнаружение ДНК вируса методом ПЦР в семенной жидкости мужчин [123, 220] и отделяемом из цервикального канала женщин [168, 192].

Перинатальное заражение ВЭБ может быть реализовано при развитии у беременной женщины первичного инфицирования или реактивации ВЭБ - инфекции [8, 51, 127]. Фактами, свидетельствующими в пользу данного

предположения, являются выделение ДНК ВЭБ из плаценты [9] и пуповинной крови [59]. В ходе скринингового обследования 224 пар «мать – новорожденный ребенок» было установлено, что 5,8% женщин имели первичную, а 25,4% - реактивацию ВЭБ-инфекции. Частота развития перинатальной ВЭБ-инфекции, подтвержденной обнаружением IgM VCA у новорожденных, составила 17,4%. Необходимо отметить, что случаев заражения от матерей с латентной инфекцией выявлено не было, а риск инфицирования не зависел от наличия у женщины первичной или реактивации ВЭБ-инфекции [51]. В другой работе при обследовании 35 пар «мать-новорожденный ребенок» частота выявления маркеров первичной ВЭБ-инфекции у детей составила 11,4% [20]. Приведенные данные указывают на то, что значительная доля детей инфицирована ВЭБ уже при рождении, однако в настоящий момент это не нашло отражения в действующих программах профилактики перинатальных инфекций. В то время как своевременно предпринятые меры позволили бы предотвратить не только дальнейшее распространение патогена, но и развитие врожденной патологии, сократив тем самым экономические потери государства [51].

Некорректная оценка эпидемической ситуации по ВЭБ-инфекции, наличие среди населения не выявленных и не учтенных источников инфекции может стать причиной заноса и распространения возбудителя в организованных коллективах детей и взрослых, в том числе в медицинских организациях [97, 126].

В научной литературе приводятся сведения о роли ВЭБ в развитии воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта [202, 272, 290], патологии кожи и подкожной клетчатки [166, 205], почек [122, 250, 264], сердца [147], других органов и тканей, что создает предпосылки поступления таких больных в неинфекционные отделения медицинских организаций и формирования в них внутрибольничных очагов ВЭБ-инфекции. При этом, частота выявления источников ВЭБ-инфекции среди пациентов и медицинского персонала на настоящий момент не определена, что не позволяет оценить интенсивность эпидемического процесса, выявить группы и отделения риска заражения ВЭБ,

разработать подходы к организации профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Практически единственным направлением исследований ВЭБ - инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, является анализ развития сопряженных с данным возбудителем посттрансплантационных осложнений [184]. Так, наиболее серьезным последствием аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у лиц, находящихся на иммуносупрессивной терапии, является развитие лимфопролиферативных заболеваний, вызванных ВЭБ [203], а случаи дисфункции трансплантата почки сопряжены с наличием высокой вирусной нагрузки [160]. С учетом того, что большинство реципиентов к моменту проведения трансплантации уже инфицированы ВЭБ, причиной таких осложнений служит реактивация инфекции [169, 280, 287], случаи первичного заражения являются единичными. Так, после пересадки почки от инфицированного ВЭБ донора у реципиента через пять месяцев в крови были выявлены иммуноглобулины М и G к капсидному антигену вируса при отрицательных IgG к раннему и нуклеарному антигенам [139]. Приведенные примеры свидетельствуют о том, что инфицирование и реактивация ВЭБ - инфекции после проведенной трансплантации являются глобальной проблемой современного здравоохранения, поскольку нивелируют усилия врачей по оказанию высокотехнологичной помощи тяжелобольным пациентам. Выявление источников инфекции среди доноров органов и тканей и их реципиентов позволит снизить вероятность тяжелых последствий и в перспективе должно стать одним из компонентов программ профилактики ВЭБ - инфекции.

Не менее важное значение имеет риск инфицирования ВЭБ при переливании донорской крови и ее компонентов [172]. Действующий в нашей стране алгоритм отбора таких доноров не подразумевает обследование на маркеры вирусов герпеса. В то же время в зарубежной научной литературе приводятся данные, указывающие на факты заражения во время трансфузии. Так, после пересадки печени от серонегативного донора серонегативному реципиенту, последнему в посттрансплантационный период проведено переливание концентрата

эритроцитов от инфицированных ВЭБ доноров, что стало причиной развития у пациента инфекционного мононуклеоза [124]. Наличие подобных случаев определяет необходимость оценки риска инфицирования ВЭБ реципиентов донорской крови и ее компонентов, а также разработки и внедрения комплекса мер противодействия.

В настоящее время ВЭБ официально не рассматривается в качестве этиологического агента инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Действующими в Российской Федерации нормативно-правовыми актами и методическими документами обследование на серологические и молекулярно-биологические маркеры ВЭБ-инфекции медицинского персонала и пациентов не предусмотрено. В то же время, исключить возможность распространения вируса через такие факторы передачи как воздух, медицинские изделия и инструменты, лекарственные средства, перевязочный материал и др. невозможно. Это требует проведения углубленного исследования и оценки возможности реализации внутрибольничной передачи ВЭБ, а при ее наличии – обоснования, разработки и внедрения комплекса профилактических мероприятий.

Таким образом, в настоящий момент в стране и в мире имеются ограниченные представления о том, кто из индивидуумов, инфицированных ВЭБ, может являться источником инфекции для окружающих, какие пути и факторы передачи играют ведущую роль в распространении возбудителя, кто и при каких условиях восприимчив к данному патогену. Отсутствуют сведения о роли ВЭБ как возбудителя инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, о группах и отделениях высокого риска инфицирования. Вышеизложенное требует восполнения недостающей информации путем проведения систематического эпидемиологического исследования.

#### **1.4. Распространенность ВЭБ в популяции человека**

ВЭБ признан одним из самых распространенных в человеческой популяции патогенов. В научных публикациях приводятся данные о том, что превалентность маркеров ВЭБ-инфекции (IgG VCA и IgG EBNA) среди взрослого населения

достигает 90-100% [64, 195], что сопоставимо только с распространенностью возбудителя ветряной оспы – около 95% [196]. Для сравнения, частота выявления IgG к вирусу простого герпеса 1 типа (ВПГ1) в указанной возрастной группе составляет 66,6%, 2 типа (ВПГ2) – 13,2% [183], цитомегаловирусу (ЦМВ) – 45% [141].

Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о прямой связи превалентности маркеров ВЭБ-инфекции с возрастом обследуемых. Так, частота выявления IgG VCA в популяции здоровых детей из Северного и Южного Китая в возрасте до 1 года составляет 48,6% и 39,5% соответственно, а к 8-9 годам увеличивается до 90,3% и 91,9% [277]. В Тегеране у лиц до 3 лет данный показатель достигает 50%, у взрослых 20-29 лет - 92,1%, 30-39 лет - 92,5%, старше 40 лет - 94,8% [246]. В Катаре при обследовании 673 доноров крови в возрасте 20 лет и старше было установлено, что превалентность по IgG VCA в возрастной группе 20 - 30 лет равнялась 96,0%, 31-40 лет – 97,3%, 41-50 лет – 100%, старше 50 лет – 100% [252]. В Варшаве при исследовании сывороток крови 90 медицинских сестер в возрасте 24-65 лет IgG VCA были обнаружены у 100% обследованных [288]. В Азербайджане из 500 здоровых лиц в возрасте от 49 до 75 лет IgG VCA имели 85,2% [11].

Представленные данные свидетельствуют о том, что учеными неоднократно предпринимались попытки оценить серопревалентность к ВЭБ в разных возрастных группах, однако окончательного понимания в этом вопросе достигнуто не было, в том числе в виду незначительных выборок обследованных лиц. Для повышения точности и достоверности показателей в ходе настоящего исследования оценка серопревалентности к ВЭБ проведена при помощи систематического обзора и метаанализа результатов опубликованных научных работ с использованием PubMed, Cochrane Reviews/ CochraneLibrary, eLibrary, Cyberleninka. Дополнительно проводился поиск в Researchgate и ручной поиск по спискам литературы обзорных статей. Исследование проведено в соответствии с протоколом, включавшим определенную последовательность операций сбора данных (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Последовательность операций сбора данных

География поиска включала территорию Европы и Азии. Глубина поиска составила 20 лет. Дата начала поиска 06 мая 2020 г. Последняя дата поиска – 30 мая 2020 года. Для поиска использовались следующие ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, ВЭБ, инфекционный мононуклеоз, распространенность, серопревалентность, иммуноглобулины к вирусу Эпштейна-Барр. Общее число результатов поиска по использованным ключевым словам составило 2364, из них отобрано 297 резюме. После независимой оценки резюме на соответствие цели исследования, производился поиск полнотекстовых статей. Исходный список полнотекстовых статей был представлен 98 публикациями, из которых в последствии были удалены работы, не отвечавшие критериям включения в исследование.

Критерии включения:

- указание на период проведения исследований, территорию, возрастную группу, размер выборки, суммарную серопревалентность к ВЭБ (наличие хотя бы

одного маркера ВЭБ – иммуноглобулины М и G к капсидному антигену, иммуноглобулины G к раннему и нуклеарному антигенам вируса);

- состав выборки – случайная выборка населения территории – здоровые лица, не проходящие лечение в медицинских организациях на момент обследования.

Критерии невключения:

- отсутствие информации о периоде исследования, территории, возрастной группы, размере выборки, серопревалентности и маркерах, ее определяющих;

- указание на наличие у обследованных инфекционного мононуклеоза и иной сопутствующей патологии, сопряженной с ВЭБ.

Отсутствие полного текста статьи и исследований, период проведения которых начался до 2000 года, являлись основаниями для исключения.

Таким образом был сформирован окончательный список исследований, состоящий из 12 полнотекстовых статей, содержащих данные за 2000-2019 гг. и опубликованных в период с 2001 по 2020 гг. По странам света исследования распределились следующим образом: Европа – 6 исследований в 5 странах; Азия – 6 исследований в 3 странах. Всего суммарная серопревалентность к ВЭБ была определена у 67561 лиц в возрасте от 0 до 80 лет. Минимальный размер выборки одного исследования составил 19 человек, максимальный - 11092.

Извлечение информации осуществлялось по следующим параметрам: период проведения поперечных исследований; регион (страна); возрастная группа; размер выборки; серопревалентность к ВЭБ. Результаты отдельных исследований были распределены по возрастным группам (до 1 года, 1-2 года, 3-6 лет, 7-14 лет, 15 - 17 лет, 18-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет и 60 и старше), по континентам (Европа и Азия) и по времени их проведения (2000-2012 гг. и 2013-2019 гг.). Для исключения случаев смещения и пропуска данных, недостающая информация была восполнена при помощи математических расчетов на основе исходных значений. Результаты, полученные в разных возрастных группах и изложенные в одной публикации, учитывались отдельно.

Извлеченные данные были подвергнуты метаанализу (Таблица 1). Поскольку результаты исследований были представлены в виде долей, была использована арксинус-трансформация, считающаяся наиболее надёжной для улучшения статистических свойств таких данных [129]. Результаты исследований обобщались с помощью модели случайных эффектов (метод DerSimonian&Laird) с использованием приложения Openmeta-analyst [135]. Гетерогенность обобщённых оценок оценивалась с помощью критерия Хиггинса-Томпсона ( $I^2$ ), при величине которого свыше 75% гетерогенность считалась высокой [177]. Для каждого показателя рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ) [132]. Темп роста серопревалентности рассчитывался как отношение последующего показателя к предыдущему.

Таблица 1 – Суммарные уровни серопревалентности к ВЭБ в странах Европы и Азии

Страна, [ссылка]		Обследовано, чел.	Из них серопозитивных		
			Абс.	%	(95% ДИ)
Подгруппа до 1 года ( $I^2=85,21\%$ ; $p<0,001$ )					
Азия	Китай, [146]	33	19	57,6	(40,7 – 74,4)
	Китай, [179]	37	23	62,2	(46,5 – 77,8)
	Китай, [277]	170	103	60,6	(53,2 – 67,9)
	Китай, [152]	57	34	59,6	(46,9 – 72,4)
	Иран, [246]	274	164	59,9	(54,0 – 65,7)
Европа	Россия, [42]	242	91	37,6	(31,5 – 43,7)
	Хорватия, [130]	19	6	31,6	(10,7 – 52,5)
Всего		832	440	53,3	(43,6 – 63,0)
Подгруппа 1-2 года ( $I^2=72,63\%$ ; $p<0,001$ )					
Азия	Китай, [146]	33	21	63,6	(47,2 – 80,0)
	Китай, [179]	21	8	38,1	(17,3 – 58,9)
	Китай, [277]	181	112	61,9	(54,8 – 69,0)

Продолжение Таблицы 1

Страна, [ссылка]		Обследовано, чел.	Из них серопозитивных		
			Абс.	%	(95% ДИ)
Подгруппа 1-2 года ( $I^2=72,63\%$ ; $p<0,001$ )					
Азия	Китай, [152]	56	36	64,3	(51,7 – 76,8)
	Иран, [246]	49	23	46,9	(33,0 – 60,9)
Европа	Россия, [42]	58	22	37,9	(25,4 – 50,4)
	Хорватия, [130]	23	8	34,8	(15,3 – 54,2)
Всего		421	230	50,9	(41,2 – 60,7)
Подгруппа 3-6 лет ( $I^2=95,57\%$ ; $p<0,001$ )					
Азия	Китай, [179]	86	48	55,8	(45,3 – 66,3)
	Китай, [277]	703	537	76,4	(73,2 – 79,5)
	Китай, [152]	170	118	69,4	(62,5 – 76,3)
	Иран, [246]	132	85	64,4	(56,2 – 72,6)
Европа	Россия, [42]	217	85	39,2	(32,7 – 45,7)
	Хорватия, [130]	82	47	57,3	(46,6 – 68,0)
Всего		1390	920	60,6	(47,6 – 73,6)
Подгруппа 7-14 года ( $I^2=96,85\%$ ; $p<0,001$ )					
Азия	Китай, [179]	173	108	62,4	(55,2 – 69,6)
	Китай, [277]	724	673	93,0	(91,1 – 94,8)
	Китай, [152]	779	680	87,3	(85,0 – 89,6)
	Иран, [246]	162	122	75,3	(68,7 – 81,9)
Европа	Россия, [42]	154	92	59,7	(52,0 – 67,5)
	Хорватия, [130]	176	130	73,9	(67,4 – 80,4)
Всего		2168	1805	75,8	(66,8 – 84,8)
Подгруппа 15-17 лет ( $I^2=63,75\%$ ; $p=0,041$ )					
Азия	Китай, [152]	261	240	92,0	(88,7 – 95,3)
	Иран, [246]	47	40	85,1	(74,9 – 95,3)
Европа	Россия, [42]	144	124	86,1	(80,5 – 91,8)

Продолжение Таблицы 1

Страна, [ссылка]		Обследовано, чел.	Из них серопозитивных		
			Абс.	%	(95% ДИ)
Подгруппа 15-17 лет ( $I^2=63,75\%$ ; $p=0,041$ )					
Европа	Хорватия, [130]	76	61	80,3	(71,3 – 89,2)
Всего		528	465	86,9	(81,6 – 92,2)
Подгруппа 18-29 лет ( $I^2=99,73\%$ ; $p<0,001$ )					
Азия	Катар, [252]	176	169	96,0	(93,1 – 98,9)
	Китай, [152]	984	969	98,5	(97,7 – 99,2)
	Иран, [246]	398	365	91,7	(89,0 – 94,4)
Европа	Великобритания, [225]	491	451	91,9	(89,4 – 94,3)
	Россия, [52]	76	66	86,8	(79,2 – 94,4)
	Франция, [170]	11092	7764	70,0	(69,1 – 70,8)
	Хорватия, [130]	334	308	92,2	(89,3 – 95,1)
	Германия, [1]	2272	2136	94,0	(93,0 – 95,0)
Всего		15823	12228	90,2	(80,3 – 100,0)
Подгруппа 30-39 лет ( $I^2=99,76\%$ ; $p<0,001$ )					
Азия	Катар, [252]	264	257	97,3	(95,4 – 99,3)
	Китай, [152]	853	843	98,8	(98,1 – 99,6)
	Иран, [246]	161	149	92,5	(88,5 – 96,6)
Европа	Великобритания, [225]	458	437	95,4	(93,5 – 97,3)
	Россия, [52]	58	52	89,7	(81,8 – 97,5)
	Франция, [170]	10987	7801	71,0	(70,2 – 71,9)
	Хорватия, [130]	343	337	98,3	(96,9 – 99,6)
	Германия, [1]	2071	1998	96,5	(95,7 – 97,3)
Всего		15195	11874	92,5	(83,5 – 100,1)

Продолжение Таблицы 1

Страна, [ссылка]		Обследовано, чел.	Из них серопозитивных		
			Абс.	%	(95% ДИ)
Подгруппа 40-49 лет ( $I^2=99,87\%$ ; $p<0,001$ )					
Азия	Катар, [252]	174	174	99,7	(98,9 – 100,5)
	Китай, [152]	892	890	99,8	(99,5 – 100,1)
	Иран, [246]	51	47	92,2	(85,7 – 100,6)
Европа	Франция, [170]	10003	7422	74,2	(73,3 – 75,1)
	Хорватия, [130]	288	283	98,3	(96,8 – 99,8)
Всего		11408	8816	92,8	(78,6 – 106,5)
Подгруппа 50-59 лет ( $I^2=99,86\%$ ; $p<0,001$ )					
Азия	Катар, [252]	29	29	98,3	(93,8 – 102,9)
	Китай, [152]	957	955	99,8	(99,5 – 100,1)
	Иран, [246]	44	41	93,2	(84,8 – 99,5)
Европа	Франция, [170]	9533	7078	74,2	(73,4 – 75,1)
	Хорватия, [130]	318	310	97,5	(95,8 – 99,2)
Всего		10881	8413	92,6	(82,3 – 103,4)
Подгруппа старше 60 лет ( $I^2=99,83\%$ ; $p<0,001$ )					
Азия	Катар, [252]	30	30	98,4	(94,0 – 102,8)
	Китай, [152]	902	893	99,0	(98,4 – 99,7)
	Иран, [246]	39	39	98,8	(95,3 – 102,2)
Европа	Франция, [170]	8483	6031	71,1	(70,1 – 72,1)
	Хорватия, [130]	363	357	98,3	(97,0 – 99,7)
Всего		9817	7350	93,1	(79,2 – 107,0)
Итого ( $I^2=99,66\%$ ; $p<0,001$ )		68463	52541	79,6	(76,7 – 82,5)

По результатам всех исследований без учета региона суммарные уровни серопревалентности к ВЭБ были самыми низкими среди детей до 1 года и в возрасте 1-2 лет и составляли 53,3% (95% ДИ 43,6-63,0) и

50,9% (95% ДИ 41,2 - 60,7) соответственно. Незначительное снижение удельного веса серопозитивных лиц в возрасте 1-2 лет объясняется наличием у новорожденных детей материнских иммуноглобулинов класса G, уровень которых к году жизни постепенно снижается [42, 130, 146, 246, 277]. В отдельных регионах уровни материнских IgG у новорожденных могут снижаться в более ранние сроки. Так, в Кении на фоне высокой распространенности малярии у новорожденных отмечено более быстрое снижение материнских IgG к капсидному и ядерному антигенам ВЭБ, что определяет раннее инфицирование младенцев и высокую частоту реактиваций ВЭБ-инфекции в последующем [235]. Кроме того, доказано, что внутриутробное воздействие малярии приводит к значительному снижению трансплацентарного переноса антител как к капсидному, так и ядерному антигенам на 13% и 22% соответственно [223].

Самые низкие показатели серопревалентности среди детей в возрасте 1 - 2 лет обусловлены, в первую очередь, ограничением круга общения ребенка членами его семьи. В дальнейшем расширение числа контактов определяет рост суммарных уровней серопревалентности по мере увеличения возраста с последующим выходом на плато: в возрастных группах 18-29; 30 - 39; 40-49; 50-59; 60 лет и старше доля серопозитивных к ВЭБ лиц суммарно по всем исследованиям составила более 90%.

Для оценки серопревалентности к ВЭБ в динамике результаты включенных в метаанализ исследований были разделены на два периода, что позволило выявить достоверное превышение суммарного уровня серопревалентности в 2013-2019 гг. (89,6% (95% ДИ 88,3-91,0)) над таковым в 2000-2012 гг. (68,9% (95% ДИ 65,3 - 72,5)). В 2013-2019 гг. показатель был выше во всех возрастных группах, однако достоверные различия имели место только для лиц 7 - 14, 40-49; 50-59; 60 лет и старше (Рисунок 3), что указывает на их активное вовлечение в эпидемический процесс ВЭБ-инфекции на современном этапе.

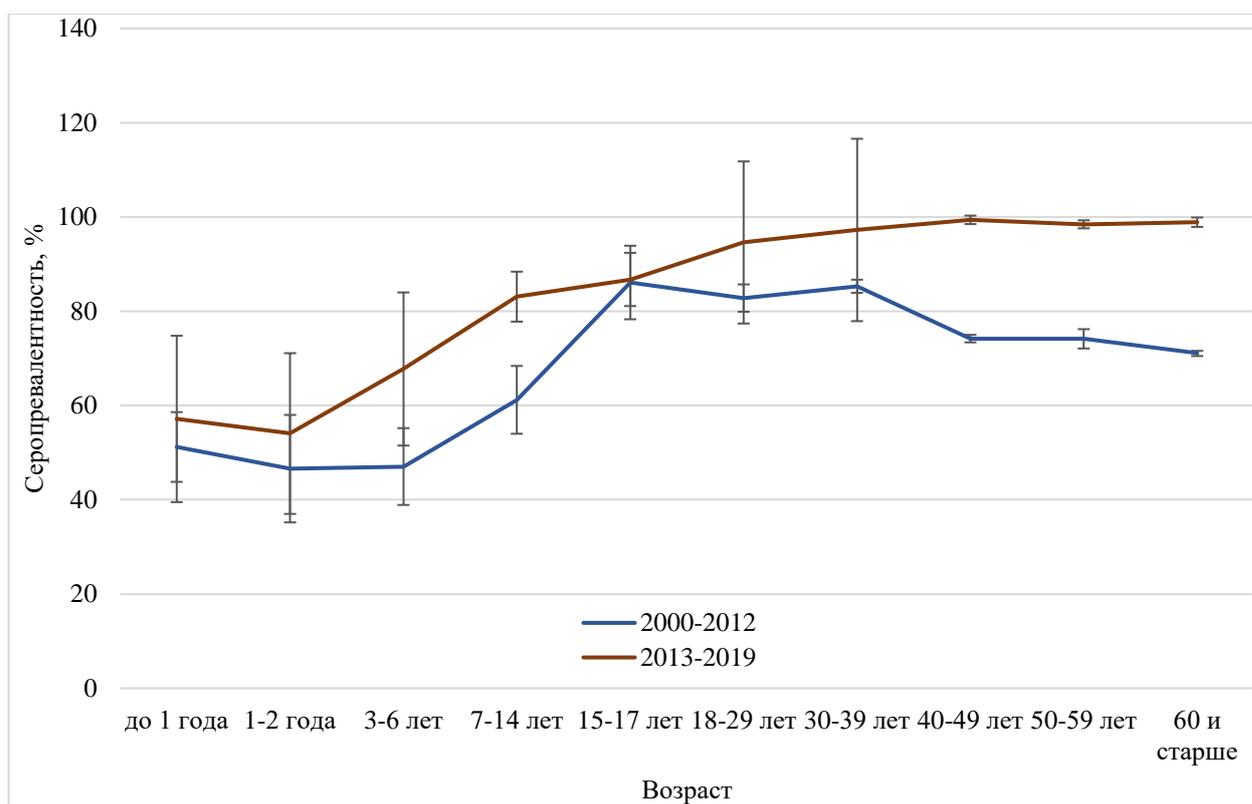


Рисунок 3 – Уровни серопревалентности к ВЭБ по результатам исследований, проведенных в 2000-2012 и 2013-2019 гг.

Сопоставление результатов исследований в зависимости от их территориальной принадлежности показало, что в 2000-2019 гг. в странах Азии (86,7% (95% ДИ 85,0 - 88,3)) серопревалентность была достоверно выше, чем в Европе (76,3% (95% ДИ 71,0 - 81,5)). Превышение отмечено для всех возрастных групп, однако, достоверные различия выявлены только для детей до 1 года и 1-2 лет (Рисунок 4). Как в Европе, так и в Азии имел место рост удельного веса серопозитивных лиц начиная с возрастной группы 3-6 лет. При этом для Азиатского региона с возраста 40-49 лет и старше показатели оставались практически неизменными (около 99%). В Европейских странах максимальная серопревалентность установлена в возрасте 30-39 лет (90,2%), после чего отмечено постепенное снижение показателя до 84,7% в группе лиц 60 лет и старше (различия не достоверны).

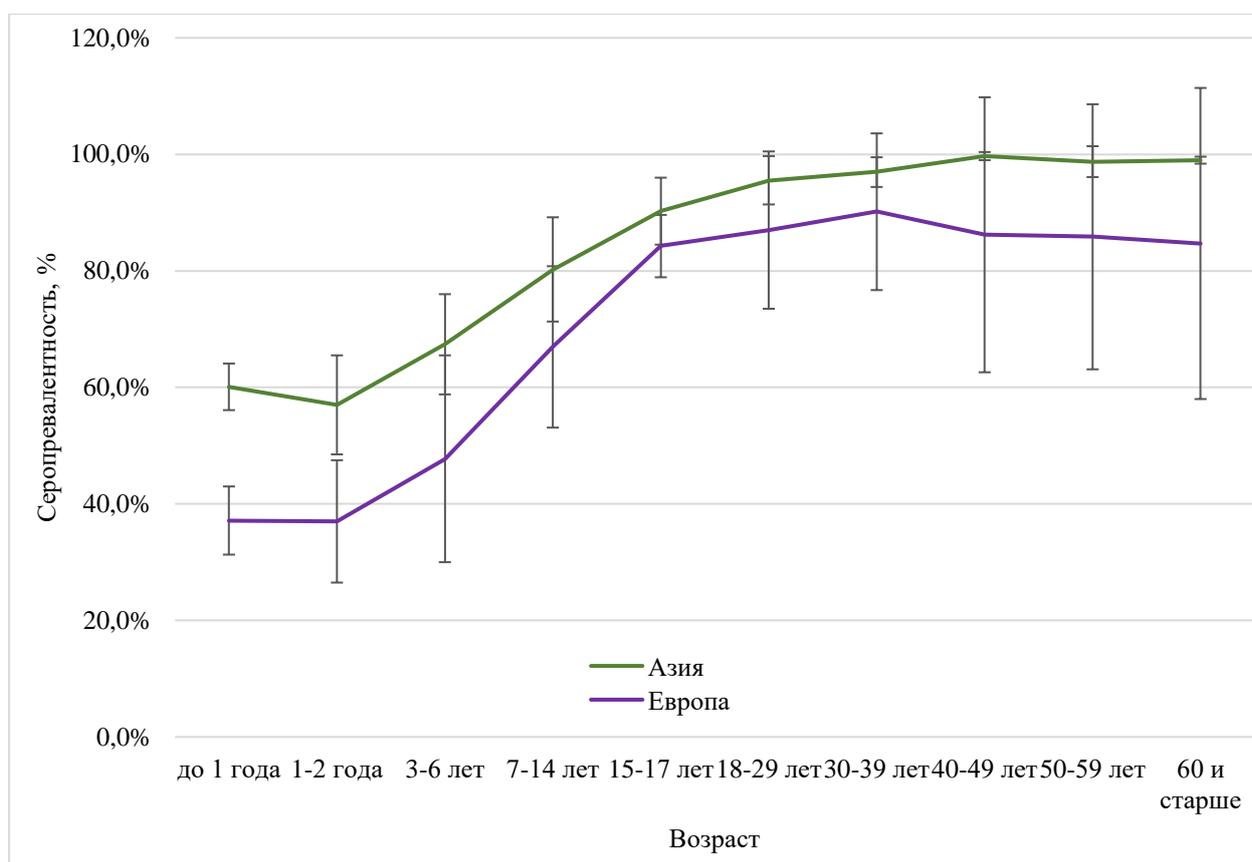


Рисунок 4 – Уровни серопревалентности к ВЭБ в странах Европы и Азии в 2000 - 2019 гг.

Анализ темпов роста показателей серопревалентности в зависимости от возраста обследуемых был проведен как по сумме всех исследований, так и отдельно для Европейского и Азиатского регионов, а также для исследований, проведенных в период 2000-2012 и 2013-2019 гг. (Таблица 2). Наиболее высокий темп роста показателей по сумме всех исследований и отдельно по исследованиям, проведенным в Европе и Азии, был отмечен для группы 7 - 14 лет, при этом темп роста в Европейском регионе (1,4) был выше, чем в Азиатском (1,19). Также отмечено, что в 2000-2012 гг. максимальный темп роста серопревалентности имел место в возрастной группе 15-17 лет (1,41), в то время как в 2013-2019 гг. – среди детей 3-6 лет (1,25). В целом по всем возрастным группам темп роста серопревалентности был выше в Европейском регионе, чем в Азиатском (2,28 по сравнению с 1,65) и в период времени с 2013 по 2019 гг. по сравнению с 2000 - 2012 гг. (1,73 и 1,39 соответственно).

Таблица 2 – Темпы роста показателей серопревалентности в зависимости от возраста

Возраст	Все исследования	Европа	Азия	2000-2012 гг.	2013-2019 гг.
до года	-	-	-	-	-
1-2 лет	0,95	0,99	0,95	0,91	0,95
3-6 лет	1,19	1,29	1,18	1,01	1,25
7-14 лет	1,25	1,4	1,19	1,3	1,23
15-17 лет	1,15	1,26	1,13	1,41	1,16
18-29 лет	1,04	1,03	1,06	0,96	1,09
30-39 лет	1,03	1,04	1,02	1,03	1,03
40-49 лет	1,0	0,96	1,03	0,87	1,02
50-59 лет	0,99	0,99	0,99	1,0	0,99
60 лет и старше	1,0	0,99	1,0	0,96	1,0
Все возрастные группы	1,75	2,28	1,65	1,39	1,73

Полученные в ходе настоящего метаанализа данные свидетельствуют о территориальных различиях реализации эпидемического процесса ВЭБ - инфекции среди населения, его большей интенсивности в странах Азии, а также о динамических изменениях с более активным вовлечением взрослых в эпидемический процесс ВЭБ - инфекции в последние годы. При этом, необходимо учитывать неоднородность исходных данных и подходов в оценке серопревалентности разными исследователями, которые могут определять высокую гетерогенность обобщённой оценки по критерию Хиггинса-Томпсона ( $I^2$ ), которая составила 99,7%, ( $p < 0,001$ ).

В Российской Федерации в разные годы на маркеры ВЭБ - инфекции обследовались небольшие группы лиц, различающиеся по полу и возрасту. Так, из 137 воспитанников детских домов 3-16 лет IgG VCA выявлены у 123 человек (89,8%), в том числе в возрастной группе 3-6 лет этот показатель составил 87,5%, 7-10 лет – 87,3%, 11-16 лет – 93,1% [53]. У женщин в возрасте до 30 лет превалентность по IgG VCA равнялась 85,6%, старше 30 лет - 96,4% [52].

Наиболее масштабные исследования были проведены Научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург) в 2006-2012 гг. Из обследованных 2322 человек в возрасте от 0 до 65 лет IgG EBNA были обнаружены у 37,6% детей до 1 года, 39,5% - 1 - 7 лет, 47,3% - 8-12 лет, 61,7% - 13-17 лет. При этом в группе лиц старше 18 лет данный маркер идентифицирован только у 41,8% обследованных, что указывает на снижение показателя серопревалентности у взрослых и не соотносится с данными зарубежных исследований. Авторы объясняют полученные результаты более интенсивным течением эпидемического процесса у молодого поколения в момент проведения исследования, нежели чем 30-50 лет назад [42]. С другой стороны, снижение превалентности в старшей возрастной группе российских граждан может быть обусловлено различиями в выбранных маркерах (IgG EBNA по сравнению с IgG VCA) и использованных наборов реагентов. Отсутствие других исследований, сопоставимых с данным, не позволяет однозначно говорить об истинных уровнях распространенности ВЭБ в нашей стране и ее снижении во взрослой популяции и требует дальнейшего детального изучения проблемы. Кроме того, с момента проведения описанного исследования прошло более десяти лет, на протяжении которых интенсивность эпидемического процесса ВЭБ - инфекции в нашей стране могла существенно измениться.

### **1.5. Заболеваемость ВЭБ-инфекцией**

Выявленные особенности указывают не только на широкое распространение возбудителя в популяции человека, но и на высокую интенсивность

эпидемического процесса ВЭБ-инфекции на современном этапе, которая может быть оценена в том числе при помощи показателя заболеваемости.

Однако, практически во всех государствах имеют место трудности в организации регистрации и достоверного учета случаев первичной ВЭБ - инфекции. В ряде стран, в том числе в Российской Федерации, учету подлежит инфекционный мононуклеоз, основным возбудителем которого является ВЭБ. В то же время, описаны единичные случаи развития сходных клинических проявлений при цитомегаловирусной инфекции, а также при инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. Это обстоятельство не позволяет однозначно отождествлять инфекционный мононуклеоз и первичную ВЭБ-инфекцию. Кроме того, клиника инфекционного мононуклеоза характерна не только для первичного инфицирования, но и для реактивации ВЭБ-инфекции [37, 238], а результаты лабораторных исследований указывают на наличие стертого и бессимптомного течения болезни [198]. В отдельных государствах официальная регистрация и статистический учет случаев инфекционного мононуклеоза совсем не осуществляется [53]. Вышеуказанное затрудняет оценку заболеваемости первичной ВЭБ-инфекцией.

Тем не менее, немногочисленные данные научной литературы свидетельствуют о росте частоты регистрации инфекционного мононуклеоза на протяжении ряда лет. Так, в Великобритании число лиц, госпитализированных в стационары по поводу инфекционного мононуклеоза, существенно увеличилось в 2002 - 2013 гг. [100]. На Украине с 1997 по 2013 гг. описан продолжительный интенсивный подъем заболеваемости [2]. В Беларуси в 2015-2018 гг. предпринята попытка ранжирования территорий в зависимости от средних многолетних уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом и плотности населения, в результате чего выявлены регионы с высокими показателями заболеваемости, плотности и численности населения [22].

В публикациях отечественных авторов приводятся данные, характеризующие многолетнюю заболеваемость как в отдельных субъектах, так и в стране в целом. Рост показателей в 2006-2015 гг. отмечен в Пермском крае [82], в

2006-2017 гг. в Иркутской области [14], в 2000-2006 и 2010-2016 гг. в Набережных Челнах [21], в 2009-2013 гг. в Архангельской области [84], в 2000-2016 гг. в Российской Федерации в целом [64].

Единичные исследования посвящены изучению внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом. Так, в крупных городах Приволжского федерального округа установлено наличие осенне-зимне-весенней сезонности в период 2010-2016 гг. [102]. Аналогичная тенденция имела место в Донецке в 1997-2016 гг. [100].

В структуре заболевших по возрасту практически во всех регионах страны, где проводился эпидемиологический анализ, преобладали дети [81]. Единичные публикации указывают на наличие роста заболеваемости инфекционным мононуклеозом взрослого населения. Так трехкратное увеличение данного показателя у лиц старше 18 лет имело место в 2016 - 2018 гг. в Курской области [91], при этом анализ причин изменения заболеваемости авторами не проводится, что не позволяет составить объективное представление об эпидемическом процессе.

Таким образом, к моменту планирования настоящего исследования работы, посвященные изучению заболеваемости первичной ВЭБ-инфекцией в нашей стране и за рубежом, не проводились. В доступных научных публикациях представлены разрозненные данные о заболеваемости инфекционным мононуклеозом, являющимся одной из клинических форм ВЭБ - инфекции, что не позволяет дать адекватную оценку интенсивности всего эпидемического процесса и требует поиска иных подходов к проведению анализа.

Одной из вероятных причин ухудшения эпидемической обстановки по ВЭБ - инфекции может являться распространение других патогенов, изменяющих иммунологический статус популяции хозяина, таких как ВИЧ, вирусы гепатита В, С, туберкулез, COVID-19 [196].

Подтверждением выдвинутого предположения служит рост показателей заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Иркутской области на фоне эпидемии ВИЧ-инфекции [14]. Было показано, что инфекционный мононуклеоз

является наиболее частым проявлением реактивации ВЭБ - инфекции у ВИЧ-позитивных лиц. Реже развиваются ВЭБ - ассоциированная интерстициальная пневмония, лейкоплакия языка, назофарингеальная карцинома и неходжкинская лимфома, включая лимфому Беркитта [118]. Так, клинические наблюдения за ВИЧ-позитивными украинскими пациентами с неходжкинскими лимфомами позволили заподозрить у них активную ВЭБ-инфекцию, что в последующем было подтверждено выявлением ДНК вируса в крови [237]. В Бразилии при обследовании 94 ВИЧ-инфицированных пациентов ДНК ВЭБ в слюне идентифицирована в 100% случаев. При этом у двадцати из включенных в исследование пациентов имели место проявления оральной лейкоплакии. Концентрация генетического материала ВЭБ в слюне ВИЧ-инфицированных с оральной лейкоплакией была значимо выше, чем без нее [165]. Аналогичные данные были получены в Индонезии [144]. Отдельный интерес представляют результаты исследования, проведенного американскими учеными, в ходе которого установлено влияние высокой концентрации ДНК ВЭБ в клетках периферической крови ВИЧ-позитивных пациентов на увеличение молекулярного разнообразия РНК ВИЧ [75]. Можно предположить, что ВЭБ играет определенную роль в эволюции ВИЧ, что в свою очередь, приведет к ухудшению эпидемической ситуации и потребует разработки новых подходов профилактики.

Результатов популяционных исследований, посвященных сочетанному инфицированию ВЭБ и вирусами гепатита В и С (ВГВ, ВГС) в доступной отечественной и зарубежной литературе не обнаружено. Описаны единичные клинические случаи реактивации ВЭБ на фоне гепатита В [259]. Известно, что как ВЭБ, так и ВГВ, и ВГС способны вызывать лимфопролиферативные процессы [199, 233]. Кроме того, указанные возбудители обладают тропностью к гепатоцитам, что может определять, как сочетанное, так и антагонистическое действие при одновременной персистенции в организме хозяина. Так, при обследовании 259 больных вирусными гепатитами А, В, С, D и гепатитом неуточненной этиологии генетический материал вирусов герпеса обнаружен в 12% случаев. В структуре выявленных возбудителей превалировал ВЭБ (58,1%). Клиническое течение

гепатита у лиц с сопутствующей ВЭБ-инфекцией расценивалось как более тяжелое. У них достоверно чаще диагностировался цирроз печени [286]. При этом поражения печени, вызванные ВЭБ, у иммунокомпетентных пациентов характеризуются, как правило, легким и бессимптомным течением [137]. Тем не менее, данная проблема остается мало изученной и открывает перспективы для дальнейших исследований.

Еще одной инфекцией, связанной с существенной иммунологической перестройкой организма, является туберкулез. Несмотря на некоторое снижение заболеваемости туберкулезом, в Российской Федерации ее показатели остаются на высоком уровне [96] и почти вдвое превышают таковые в европейских странах [181]. Вероятно, по этой причине за рубежом исследованиям ВЭБ-инфекции в сочетании с туберкулезом не уделяется должного внимания. Однако, и в нашей стране данной проблеме посвящены только единичные публикации. Так, при обследовании 60 детей в возрасте от 6 мес. до 6 лет с локальными формами первичного туберкулеза и туберкулезной интоксикацией частота выявления генетического материала ВЭБ в пуле мононуклеарных клеток крови составила 35,3%. Еще в 12% установлено сочетание ВЭБ и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ6) [19]. В Москве у больных туберкулезом описаны поражения центральной нервной системы, ассоциированные с ВЭБ [90]. В Омске в ходе клинического наблюдения за 381 пациентом с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ - инфекция показано, что неблагоприятный исход лечения был сопряжен с наличием реактивации ВЭБ-инфекции [66].

Исследуемая патология рассматривается в качестве одной из основных причин летальных исходов пациентов не только с туберкулезом, но и с иными инфекциями. В литературе описаны случаи смерти больных гриппом, находящихся на искусственной вентиляции легких, после реактивации ВЭБ - инфекции [142].

К моменту проведения настоящего исследования в научной литературе были описаны единичные клинические случаи сочетания ВЭБ-инфекции с COVID-19, датированные 2020 годом [173]. Опубликованные в феврале 2021 г. результаты собственных исследований, характеризующих частоту выявления серологических

маркеров ВЭБ-инфекции у пациентов с COVID-19, стали первыми в изучении эпидемиологии сочетанной патологии, вызванной указанными патогенами. В последующем подтверждением высокой частоты реактивации ВЭБ-инфекции при COVID-19 стала работа итальянских исследователей, опубликованная в марте 2021 г., в которой из 104 пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, ДНК ВЭБ в крови была выявлена у 91 (87,5%) [224]. В июне 2021 г. в статье ученых из Турции и США показано, что у 66,7% пациентов с long - COVID также лабораторно подтверждена реактивация ВЭБ, свидетельствующая о том, что многие длительные симптомы не являются прямым действием вируса SARS - CoV-2 [174]. В апреле 2022 года опубликованы результаты исследования, проведенного в г. Ухань (Китай), где показано, что из 217 пациентов с COVID-19 (30 умерли и 187 выписаны живыми) реактивация ВЭБ была выявлена только у 55 человек (25,3%). При этом, значимо более высокая концентрация IgG EA имела место в крови умерших по сравнению с выжившими [214].

### **1.6. Эпидемиологический надзор и профилактика ВЭБ-инфекции**

Недостаток объективной информации об истинных уровнях заболеваемости и распространенности ВЭБ-инфекции, особенностях возбудителей, циркулирующих на территории Российской Федерации, характеристиках источников инфекции и восприимчивых к ВЭБ лиц, приоритетных путях и факторах передачи вируса, в том числе в условиях организованных коллективов, включая медицинские организации, определяет отсутствие регламентированной действующими нормативными правовыми актами системы эпидемиологического надзора за данной инфекцией.

По данным Роспотребнадзора экономический ущерб Российской Федерации только от одной клинической формы ВЭБ-инфекции – инфекционного мононуклеоза ежегодно составляет более двух миллиардов рублей и занимает шестую – седьмую позицию в рейтинге экономического ущерба от инфекционных болезней без учета туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Многообразие клинических

проявлений, наличие бессимптомных и стертых форм первичной и реактивации ВЭБ-инфекции, возможность развития соматической, в том числе онкологической, патологии, обусловленной ВЭБ [36, 44, 79, 281], указывает на то, что ущерб, причиняемый экономике страны, является существенно больше, чем от одной манифестной формы болезни. Разработка подходов к анализу экономического ущерба от ВЭБ-инфекции, основанного на объективных статистических данных, позволила бы оценить масштаб проблемы, обозначить ее социальную значимость и актуальность, и нацелить профессиональное сообщество на необходимость создания действенной системы эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией [63].

Сокращению негативного влияния исследуемой инфекции на население нашей страны могут способствовать меры профилактики, охватывающие все звенья эпидемического процесса, которые на настоящий момент не разработаны как в Российской Федерации, так и за рубежом.

Своевременному выявлению и изоляции источников инфекции препятствует отсутствие утвержденных алгоритмов лабораторной диагностики ВЭБ-инфекции, неоднозначная трактовка результатов исследований, в том числе в виду низкой осведомленности медицинского персонала [31, 60, 107, 194, 208]. В настоящее время ведется активный поиск этиотропных лекарственных средств, способных подавлять репликацию ВЭБ [200, 201, 227], так как используемые в современной клинической практике для лечения других герпесвирусных инфекций аналоги нуклеозидов не обладают надежной эффективностью в отношении данного патогена [266]. Установлено, что профилактический прием ацикловира или ганцикловира серонегативными к ВЭБ реципиентами трансплантата почек позволяет отсрочить, но не предотвратить развитие первичной ВЭБ - инфекции [270].

Мероприятия, направленные на прерывание путей передачи ВЭБ, в большинстве случаев, сходны с таковыми для других инфекций. Универсальным методом профилактики, позволяющим уничтожать микроорганизмы в окружающей среде, является дезинфекция [23, 115]. При этом, для

обеззараживания воздуха в помещениях используются ультрафиолетовые облучатели [114], а обработка поверхностей и изделий медицинского назначения осуществляется растворами химических дезинфектантов [109]. Наличие у всех представителей семейства *Herpesviridae*, в том числе у ВЭБ, внешней оболочки, по мнению исследователей, определяет относительно низкую устойчивость этих вирусов к химическим дезинфектантам [74]. Было показано, что вирус герпеса кошек хорошо инактивируется стандартными концентрациями гипохлорита натрия и, в меньшей степени, хлоргексидина и бензетонийхлорида [279]. Установлено, что хлороксиленол, бензалконий хлорид, хлоргексидин, 70% изопропиловый спирт эффективны в отношении вирусов простого герпеса 1 типа (ВПГ1) [187, 274]. Нанесение 65% этилового спирта на кожу рук, предварительно контаминированную цитомегаловирусом, также уничтожало возбудитель. При этом без обработки жизнеспособный вирус сохранялся на руках не менее 15 минут [257]. В то же время, действие широко используемых в современное время четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) на культуру клеток, зараженных *Varicella Zoster Virus*, не привело к полной гибели возбудителя [256], что указывает на необходимость исследования чувствительности вирусов герпеса человека к дезинфицирующим средствам из различных химических групп для поиска оптимальных решений. Оценка эффективности химических средств дезинфекции в отношении ВЭБ как в России, так и за рубежом, не проводилась. Это не позволяет на современном этапе обосновать режимы их применения для прерывания механизма передачи исследуемого патогена.

Важным мероприятием, направленным на предотвращение передачи ВЭБ при переливании компонентов донорской крови, является патогенредукция, заключающаяся в специальной обработке последних с целью прекращения репродукции микроорганизмов [228]. Методы патогенредукции нашли широкое применение за рубежом и показали свою эффективность в отношении большого числа патогенов, в том числе вирусов герпеса [148, 230, 242]. Однако в Российской Федерации они являются рекомендованными, а не обязательными мерами обеспечения безопасности донорской крови и ее компонентов. Опубликованные

данные указывают на то, что удельный вес патогенредуцированных тромбоцитов в отдельных регионах может достигать 40% от заготовленного объема [48], а в целом по стране находится на уровне 15,8% [112]. Доля патогенредуцированной плазмы составляет 2,5%, а лейкоредуцированной – 29,3% [112].

Высокоэффективным методом профилактики, позволяющим существенно снизить бремя инфекционных болезней, является иммунизация. В зарубежных публикациях приводятся сведения о разработке кандидатных вакцин против ВЭБ, однако ни один из описанных препаратов до настоящего времени не прошел все фазы клинических испытаний [209, 227, 269].

Идея о необходимости создания вакцины против данной инфекции была высказана еще в середине двадцатого века [167], однако первые результаты клинических исследований рекомбинантной субъединичной вакцины, разработанной компанией Glaxo Smith Kline Biologicals (Rixensart, Бельгия), были опубликованы только в 2007 году. Основу предложенного препарата составлял поверхностный гликопротеин ВЭБ gp350, участвующий в проникновении вируса в В-клетки. Первая фаза исследований, проведенная на 148 здоровых взрослых добровольцах (двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование), показала, что кандидатный препарат хорошо переносится и обладает иммуногенными свойствами, сопряженными с выработкой нейтрализующих антител против gp350 [216]. Вторая фаза исследования, посвященная изучению иммуногенности, безопасности и оценке эффективности в профилактике инфекционного мононуклеоза у здоровых молодых людей, проведена в 2001-2003 гг. в пяти территориальных образованиях Бельгии. В исследовании приняли участие 181 серонегативный здоровый доброволец в возрасте 16-25 лет. Добровольцы были рандомизированы двойным слепым способом на равные группы. Им внутримышечно по схеме 0, 1 и 5 месяцев были введены 3 дозы вакцины или плацебо. Перед вакцинацией, а также на 1, 5, 6 и 19 месяцы была проведена оценка серологического статуса, включающая определение IgM и IgG к VCA (невакцинные антитела) и нейтрализующих антител к gp350. Эффективность вакцинации оценивали в течение 18 месяцев наблюдения после

введения второй инъекции (до 19-го месяца исследования) методом анкетирования на наличие симптомов инфекционного мононуклеоза с последующим медицинским осмотром и лабораторным обследованием. Через месяц после завершения вакцинации 98,7% добровольцев контрольной группы имели антитела к gp350 (средний геометрический титр 356,23 ЕД). В группе плацебо данные показатели составили 69,86% (2,83 ЕД). Частота развития нежелательных явлений (местная боль, покраснение, отек, головная боль, усталость) была сопоставимой в обеих группах, достоверные отличия отсутствовали. Эффективность вакцинации составила 78%. Вероятность развития инфекционного мононуклеоза была в 4,8 раза выше в группе плацебо, нежели в контрольной (9 против 2 случаев заболевания соответственно). Однако, разница между частотой бессимптомных форм ВЭБ - инфекции в сравниваемых группах (11 случаев в контрольной группе против 9 в группе плацебо), не имела статистической значимости. Это позволило сделать вывод, что кандидатный препарат защищает от развития инфекционного мононуклеоза, но не от бессимптомной ВЭБ - инфекции и сопряженных с ней заболеваний [255].

Позже было установлено, что нейтрализующие антитела против gp350, препятствующие проникновению ВЭБ в В-клетки не предотвращают инфицирование других клеток-мишеней [149]. Это послужило основанием для поиска иных подходов для разработки вакцин против ВЭБ. В 2011 году учеными из Германии был предложен препарат на основе вирусоподобных частиц, имитирующих структуру родительского вируса, из которого удалена вирусная ДНК, но сохранены все структурные белки ВЭБ. Введение препарата мышам было сопряжено с развитием у них нейтрализующих вирус гуморальных и клеточных иммунных реакций [239]. Однако, в дальнейшем клинические испытания данного вакцинного кандидата не проводились.

В результате целого ряда последовательных исследований новыми кандидатами для разработки вакцин против ВЭБ стали поверхностные вирусные белки gH, gL, gB и gp42. В 2016 году американские ученые сопоставили результаты иммунизации лабораторных животных комплексом рекомбинантных белков

gH/gL, gB и gp350. У кроликов, иммунизированных gH/gL, gB, была отмечена выработка высоких титров вируснейтрализующих антител, которые блокировали проникновение ВЭБ в клетки лимфомы Беркита и в В-клетки человека, в то время как введение gp350 предотвращало только заражение В-клеток [154].

В 2017 году другой группой ученых из США представлены результаты испытаний на животных препаратов, представляющих собой вирусоподобные частицы со встроенными белками ВЭБ. Всего было создано три типа комбинаций: gH/gL-EBNA1; gB-LMP2 и вирусоподобная частица, содержащая только gp350. Иммунизацию животных проводили как отдельно взятыми комбинациями, так и их сочетаниями. Препараты вводили лабораторным мышам, после чего оценивали титры вируснейтрализующих антител и Т-клеточные реакции. Было показано, что сыворотка мышей, иммунизированных gH/gL-EBNA1, более эффективно нейтрализует ВЭБ, поскольку препятствует его проникновению как в эпителиальные, так и в В - клетки, в то время как gp350 препятствует заражению исключительно В - клеток. Комбинация из вирусоподобных частиц, содержащих gH/gL- EBNA1 и gp350, привела к аддитивному эффекту, в то время как иные сочетания (gp350 с gB-LMP2 или gB-LMP2, gp350 и gH/gL-EBNA1) не обеспечили лучшего результата нейтрализации по сравнению с одиночными иммуногенами. Сочетания gH / gL-EBNA1 и gB-LMP2, напротив, поддерживали, а не блокировали инфекцию эпителиальных клеток [229].

В 2019 году исследовательский коллектив из США, Японии и Малазии сопоставил вируснейтрализующую активность человеческих антител к gp350, gH/gL и gp42. Было установлено, что применительно к В-клеточной инфекции антитела к gp350 составляют от 50% до 60% от общей нейтрализующей активности, в то время как вклад антител к gH/gL и gp42 составляет только 15 - 20%. Антитела к gp350 и gp42 ни коим образом не влияли на проникновение вируса в эпителиальные клетки. Напротив, антитела к gH/gL являлись основным компонентом нейтрализации эпителиоцитов, составляя около 75% от общей нейтрализующей активности. На основе этих данных было сконструировано два типа наночастиц, содержащих gH/gL и gH/gL/gp42, которые трехкратно вводили

мышам. В течение 3,5 месяцев после завершённой вакцинации у животных обнаруживались высокие титры нейтрализующих антител, препятствующих проникновению ВЭБ в В-клетки и эпителиоциты. Аналогичные исследования, проведенные на макаках, показали, что gH/gL и gH/gL/gp42-наночастичные вакцины были высоко иммуногенными и вызывали выработку вируснейтрализующих антител, которые сохранялись в течение не менее трех месяцев после вакцинации [136].

Еще один вакцинный кандидат, разработанный совместно учеными из США и Кении, объединил в себе сразу пять поверхностных гликопротеинов, встроенных в вирусоподобные частицы (gp350, gB, gp42, gH и gL). Новозеландских белых кроликов вакцинировали трехкратно, затем методом иммуноферментного анализа идентифицировали специфические антитела к каждому из гликопротеинов. Результатом вакцинации стала выработка антител, способных нейтрализовать ВЭБ *in vitro* как в В-клетках, так и в эпителиальных клетках. Результаты данного исследования опубликованы в 2020 году [163].

Пандемия COVID-19 на начальном этапе своего развития приостановила исследования по разработке препаратов для специфической профилактики ВЭБ-инфекции в виду переориентации ресурсов. Однако впоследствии использование принципиально нового подхода для создания вакцин против SARS-CoV2, основанного на применении мРНК, побудило исследователей создать ряд аналогичных препаратов против иных инфекционных агентов, в том числе против ВЭБ. На настоящий момент ведутся исследования по разработке мРНК-вакцины, кодирующей gp350, gB, gH / gL и gp42 ВЭБ, результаты которых еще не опубликованы [128, 240].

Необходимо отметить, что все научные работы, посвященные созданию препаратов для специфической профилактики ВЭБ-инфекции, выполнены за рубежом, в нашей стране подобные исследования не проводились. В перспективе успех в получении эффективной вакцины против ВЭБ потребует оценки возможности использования зарубежных препаратов для населения нашей страны, определения целевых групп для проведения иммунизации, а также выработки

оптимальной схемы профилактических прививок. Сложности применения иммунологических лекарственных препаратов, созданных без учета особенностей циркулирующих возбудителей могут быть сопряжены с недостижением желаемого эффекта от вакцинации [12].

Выбор оптимальных целевых групп и схемы проведения профилактических прививок позволит достичь необходимой для управления эпидемическим процессом иммунной прослойки в наиболее короткие сроки [62]. Для этого уже в настоящее время могут быть использованы методы математического моделирования [78, 117], позволяющие создавать модели с заданными условиями, легко адаптируемые под характеристики конкретного препарата и особенности эпидемиологии ВЭБ-инфекции. Однако, в Российской Федерации такая оценка не проводилась, математические модели, позволяющие ее осуществить, не разработаны.

Таким образом, в настоящий момент в мире отсутствуют способы управления эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции. Разработка комплексного подхода профилактики, основанного на результатах эпидемиологического надзора и обеспечивающего воздействие на источник инфекции, механизм передачи и восприимчивый организм, позволит снизить бремя данной инфекции, сократить экономические потери государства, сопряженные с заболеваемостью, инвалидностью и смертностью, обусловленной ВЭБ.

### **Заключение к Главе 1**

Анализ отечественной и зарубежной научной литературы позволил установить наличие существенного интереса со стороны исследователей к проблеме ВЭБ-инфекции. Однако, преобладающее большинство публикаций имеет клиническую и иммунологическую направленность. Работы, касающиеся системного изучения эпидемиологических особенностей ВЭБ - инфекции, практически отсутствуют.

На настоящий момент не изучены особенности возбудителя, циркулирующего среди населения нашей страны и не установлена частота его

выявления в разных группах лиц. Современные технологии позволяют выявлять генетический материал ВЭБ в биологических жидкостях, экскретах, органах и тканях человека, обнаруживать специфические иммуноглобулины к белкам вируса, однако многообразие маркеров затрудняет идентификацию результатов лабораторной диагностики ВЭБ-инфекции, единый алгоритм которой на настоящий момент не разработан. Возможности изучения варибельности генетических последовательностей ДНК ВЭБ в нашей стране реализованы не в полной мере: в доступной литературе отсутствуют данные об изменчивости гена, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350, являющегося основным компонентом разрабатываемых за рубежом препаратов для специфической профилактики исследуемой инфекции.

Имеются работы, описывающие результаты исследований, посвященных оценке частоты выявления отдельных маркеров присутствия ВЭБ, однако все они основаны на малых выборках. Комплексный анализ серологического статуса в репрезентативных группах населения не осуществлялся.

Ранее проведенные исследования не позволили установить частоту выявления серологических и молекулярно-биологических маркеров ВЭБ - инфекции среди детей и взрослых. Кроме того, анализ заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации с оценкой показателя в динамике за весь период регистрации данной нозологической формы также не проводился, не установлены группы риска по полу, возрасту и социальной принадлежности, не осуществлено ранжирование территорий нашей страны по средним многолетним уровням заболеваемости.

На современном этапе как в Российской Федерации, так и за рубежом, ВЭБ не рассматривается в качестве возбудителя инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в то время как его широкое распространение в популяции хозяина определяет предпосылки заноса инфекции в медицинские организации, в том числе неинфекционного профиля.

Вышеизложенное определяет необходимость оценки реального бремени ВЭБ-инфекции, разработки и внедрения действенной системы

эпидемиологического надзора за ней, а также комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, позволяющих сократить социально-экономические потери государства. Решение описанных проблем стало предметом настоящего исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (лаборатория инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, заведующий - д.м.н., член-корр. РАН Тутельян А.В.; научная группа математических методов и эпидемиологического прогнозирования, руководитель - к.м.н. Воронин Е.М.). Также лабораторные исследования проводились на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России (лаборатория диагностики вирусных инфекций, заведующий - к.б.н. Тараканова Ю.Н. и лаборатория молекулярной вирусологии, заведующий - к.б.н. Файзулов Е.Б.) и ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (лаборатория неспецифической профилактики инфекционных заболеваний, заведующий – д.м.н., профессор Семенов Т.А.; лаборатория эпидемиологии оппортунистических инфекций, заведующий – д.б.н., профессор Каражас Н.В.; лаборатория иммунологии, заведующий – к.б.н., Исаева Е.И.)

Исследование носило многолетний характер и было основано на данных официального статистического наблюдения, обобщенных результатах обследования на маркеры ВЭБ-инфекции населения территорий Российской Федерации с разными уровнями заболеваемости инфекционным мононуклеозом, сведениях о геномах Human herpesvirus 4 из базы данных NCBI, собственных лабораторных исследованиях биологического материала (кровь, слюна) от индивидуумов, проживающих на территории столичного региона, данных анкетирования. В ходе исследования был использован комплекс эпидемиологических, иммунологических, молекулярно-биологических, статистических, математических методов.

Все этапы исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с

поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects (2013), Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все обследованные лица предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом №1 заседания локального совета по этике ФГБУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН от 23.03.2021 и протоколом №133 заседания Локального этического комитета ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора от 02.03.2023.

## 2.1. Эпидемиологический метод исследования

Эпидемиологический метод исследования ВЭБ-инфекции основывался на проведении ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа, позволяющего охарактеризовать структуру, уровни и динамику показателей, выявить территории, группы и факторы риска. Материалами для этого послужили статистические сведения, содержащиеся в информационных бюллетенях, отчетных формах, государственных докладах, перечень которых представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – Материалы, использованные в рамках эпидемиологического метода исследований

№	Материалы	Период	Количество
1	Информационные бюллетени об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Российской Федерации (Государственный комитет санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации – Российский республиканский информационно-аналитический центр, г. Москва)	1990 – 2009 гг.	20
2	Форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Российской Федерации» (Росстат)	2010-2022 гг.	13
3	Государственные доклады Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации»	2012-2023 гг.	12
4	Российский статистический ежегодник	2016-2022 гг.	7

## Продолжение Таблицы 3

№	Материалы	Период	Количество
5	Доклад Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды «Об особенностях климата на территории Российской Федерации»	2019-2022 гг.	4
6	Сведения о плотности населения субъектов Российской Федерации на один квадратный километр по данным справочных таблиц, опубликованных на открытом электронном ресурсе ( <a href="https://infotables.ru/statistika/31-rossijskaya-federatsiya/910-plotnost-naseleniya-rf">https://infotables.ru/statistika/31-rossijskaya-federatsiya/910-plotnost-naseleniya-rf</a> )	2019 г.	Данные по 85 субъектам Российской Федерации
7	Результаты исследования биологического материала на серологические и молекулярно-биологические маркеры ВЭБ-инфекции от лиц, без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинико-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования, в 17 субъектах Российской Федерации (гг. Москва, Санкт-Петербург, Кабардино-Балкарская Республика, Республики Алтай, Калмыкия, Карелия, Марий Эл, Саха (Якутия), Оренбургская, Астраханская, Калининградская, Мурманская, Томская, Ярославская области, Красноярский, Камчатский, Приморский край)	2010-2022 гг.	1230 таблиц, включающих информацию о 248530 обследованных индивидуумах

## Продолжение Таблицы 3

№	Материалы	Период	Количество
8	Результаты лабораторных исследований, выполненных в рамках настоящей работы	2010-2024 гг.	Всего исследован биологический материал (кровь, слюна) от 1763 человек

Осуществлялся расчет следующих интенсивных и экстенсивных показателей:

- показатель заболеваемости совокупного населения за исследуемый период (месяц, год), рассчитываемый на 100 тысяч населения территории (‰);

- показатель заболеваемости в исследуемой возрастной группе населения, рассчитываемый на 100 тысяч населения соответствующей возрастной группы (‰);

- показатель заболеваемости мужчин и женщин, рассчитываемый на 100 тысяч населения соответствующей группы (‰);

- показатель заболеваемости городского и сельского населения, рассчитываемый на 100 тысяч населения соответствующей группы (‰);

- средний многолетний уровень заболеваемости за исследуемое число лет, рассчитываемый как сумма показателей за исследуемые годы, деленная на число лет (‰);

- частота выявления серологических и молекулярно-биологических маркеров ВЭБ-инфекции на 100 обследованных индивидуумов (%);

- удельный вес лиц определенной группы лиц в общей структуре за исследуемый период времени (%).

На основе полученных данных были сформулированы гипотезы, оценка состоятельности которых проводилась с использованием статистических методов, описанных в разделе 2.5 настоящей главы.

## 2.2. Метод анкетирования

Изучению особенностей течения эпидемического процесса ВЭБ - инфекции в медицинской организации предшествовал анализ осведомленности медицинских работников неинфекционных отделений по вопросам эпидемиологии, клиники, профилактики и диагностики ВЭБ - инфекции. Методом анкетирования в 2019 - 2023 гг. опрошено 1023 сотрудника разных медицинских организаций г. Москвы.

Каждому респонденту было предложено ответить на вопросы специально разработанной анкеты (Таблица 4).

Таблица 4 – Анкета для оценки осведомленности медицинских работников по вопросам эпидемиологии, клиники, профилактики и диагностики ВЭБ-инфекции

При заполнении анкеты напротив предложенных вариантов ответов поставьте знак «+»; в графах, где варианты ответов не предусмотрены, напишите свой ответ на поставленный вопрос.

Ваш пол		Ваш возраст (полных лет)	Профиль отделения, в котором Вы работаете		Дата заполнения анкеты
мужской			терапия		_____ . _____ . _____
женский			оториноларингология		число            месяц            год
			стоматология		

Выберите правильный ответ

№	Вопрос	Варианты ответов	
1.	Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) является этиологическим агентом	а) инфекционного мононуклеоза	б) лимфомы Беркитта
		в) назофарингеальной карциномы	г) все ответы верные

Продолжение Таблицы 4

№	Вопрос	Варианты ответов	
2.	По характеру течения инфекция, вызванная ВЭБ, является	а) острой	б) хронической
3.	Лица какой возрастной группы преимущественно вовлечены в эпидемический процесс ВЭБ-инфекции	а) детское население	б) взрослое население
		в) все возрастные категории	
4.	Каковы возможные способы заражения ВЭБ	а) через воздух при разговоре, кашле, чихании	б) при переливании донорской крови и ее компонентов
		в) при трансплантации донорских органов и тканей	г) при проведении медицинских манипуляций инструментарием, не прошедшим надлежащую обработку
		д) ответы б), в) и г) верные	е) все ответы верные
5.	Встречались ли в Вашей профессиональной деятельности пациенты с первичным инфицированием и реактивацией ВЭБ-инфекции?	а) да	б) нет

Продолжение Таблицы 4

№	Вопрос	Варианты ответов	
6.	Выявление каких серологических маркеров указывает на наличие первичной ВЭБ-инфекции	а) IgM VCA	б) IgG EA
		в) IgM VCA и IgG EA	г) IgM VCA, IgG EA и IgG VCA
		д) ответы б), в) и г) верные	е) все ответы верные
7.	Является ли больной ВЭБ - инфекцией источником инфекции для окружающих	а) не является	б) является на протяжении всей жизни
		в) является только в периоды реактивации ВЭБ-инфекции	
8.	Какие мероприятия будут способствовать снижению интенсивности распространения ВЭБ среди пациентов и персонала медицинских организаций	а) своевременное выявление и изоляция больных	б) дезинфекция воздуха в помещениях
		в) дезинфекция и стерилизация медицинского инструментария	г) надлежащая работа вентиляционных систем
		д) соблюдение требований к заполнению палат	е) обеспечение бесперебойной и безаварийной работы водопроводно-канализационных систем
		ж) ответы б), в) и г) верные	з) ответы а), б), в) и г) верные
		и) ответы а), б), в), г) и д) верные	к) все ответы верные

Проведенное анкетирование было анонимным. При анализе результатов оценивалась частота предоставления правильных ответов (%) в совокупной выборке и в отдельных группах респондентов в зависимости от их возраста и профиля медицинской деятельности.

### **2.3. Иммунологические методы**

Иммунологические методы исследования были использованы для определения частоты обнаружения специфических иммуноглобулинов к белкам ВЭБ (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA) и оценки показателя авидности IgG VCA. Материалом для проведения настоящих исследований послужила сыворотка крови индивидуумов из числа условно здоровых, лиц с патологией, персонала медицинских организаций (Таблица 5).

Отбор крови для последующего получения образцов сывороток производился после оформления лицом информированного добровольного согласия на проведение исследования и на обработку персональных данных в следующих случаях:

- в рамках порядка прохождения донорами крови и ее компонентов медицинского обследования;
- в ходе обязательных периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных Трудовым кодексом Российской Федерации;
- в период нахождения на стационарном лечении по поводу болезни.

Полученные образцы сывороток крови подлежали кодированию с целью исключения несанкционированного доступа к информации, содержащей персональные данные.

Исследование проведено на основании договоров о научном сотрудничестве с двенадцатью медицинскими организациями, расположенными в разных административных округах г. Москвы. Отбор индивидуумов осуществлялся случайным образом с учетом критериев включения и исключения.

Таблица 5 – Характеристика обследованных контингентов и объем иммунологических исследований

№	Обследованный контингент	Число обследованных лиц, чел.	Число проб с учетом кратности обследования, шт.	Число исследованных маркеров в одной пробе, шт.	Общее число проведенных исследований, шт.
1.	Условно здоровые - лица, прошедшие медицинский осмотр и признанные по его результатам здоровыми	593	685	5	3425
2.	Доноры крови и ее компонентов	322	322	5	1610
3	Пациенты медицинских организаций	472	472	5	2360
3	Персонал медицинских организаций	375	375	5	1875
ВСЕГО		1762	1854	5	9270

Критериями включения в группу «условно здоровые» явились:

- возраст от 18 до 65 лет;

- пол: мужчины и женщины;
- постоянное проживание 10 лет и более на территории г. Москвы;
- прохождение периодического медицинского осмотра в течение 5 дней, предшествующих обследованию;
- отсутствие клинических проявлений болезни;
- показатели общего и биохимического анализов крови в пределах референсных значений.

Критерии включения в группу «доноры крови и ее компонентов»:

- возраст от 18 до 65 лет;
- пол: мужчины и женщины;
- постоянное проживание 10 лет и более на территории г. Москвы;
- отрицательные результаты исследования на маркеры инфицирования возбудителями сифилиса, ВИЧ, ГВ, ГС и отрицательные результаты молекулярно-биологического исследования на ВИЧ, ГВ, ГС;
- наличие допуска к донации в установленном действующими нормативно-правовыми актами порядке.

Критерии включения в группу «пациенты медицинских организаций»:

- возраст от 18 до 65 лет;
- пол: мужчины и женщины;
- постоянное проживание 10 лет и более на территории г. Москвы;
- нахождение в медицинской организации на стационарном лечении по поводу основного заболевания в отделениях неврологического, кардиологического, оториноларингологического, дерматовенерологического, инфекционного (отделения для лечения пациентов с COVID-19) профиля не менее 5 койко-дней;
- наличие клинических проявлений основного заболевания.

В группу «персонал медицинских организаций» включались лица:

- в возрасте от 18 до 65 лет;
- пол: мужчины и женщины;
- постоянно проживающие 10 лет и более на территории г. Москвы;

- имеющие непрерывный стаж медицинской деятельности не менее 3 лет;
- осуществляющие медицинскую деятельность в отделениях неврологического, оториноларингологического, стоматологического профиля;
- прошедшие периодический медицинский осмотр в течение 11 месяцев, предшествующих обследованию;
- не имеющие инвалидности и временной нетрудоспособности на момент обследования.

#### Критерии исключения:

- отказ предоставить информированное добровольное согласие на проведение обследования;
- отсутствие данных о поле, возрасте, месте проживания;
- полученная проба биологического материала не позволяет провести исследование (недостаточно материала, гемолиз и т.п.);
- досрочное прекращение участия в исследовании.

Группы обследованных лиц были сопоставимы между собой по полу и возрасту, статистически значимые различия по данным критериям отсутствовали ( $p < 0,05$ ). Распределение обследованных лиц в зависимости от возраста, а также соотношение мужчин и женщин в выборке соответствовало таковому среди взрослого населения г. Москвы по данным официальной статистики (Московский статистический ежегодник).

Для оценки репрезентативности выборки были использованы данные официальной статистики Управления Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и Московской области (Московский статистический ежегодник) и сведения, полученные из открытых научных публикаций [88].

Обоснование репрезентативности выборки проведено с учетом доверительной вероятности  $P=95\%$ , доверительного интервала  $\pm 5\%$  и объема генеральной совокупности. Генеральная совокупность для группы «условно здоровые» представлена взрослыми жителями Москвы, отнесенными к 1 группе здоровья по результатам диспансеризации за календарный год, для группы «доноры крови и ее компонентов» - лицами, осуществившими донацию в течение

календарного года в медицинской организации, включенной в исследование. Для группы «пациенты медицинских организаций» за генеральную совокупность принято число индивидуумов, госпитализированных в больничные организации г. Москвы в течение календарного года. Оценка размера выборки для группы «персонал медицинских организаций» осуществлялась исходя из численности работников неврологического, оториноларингологического и стоматологического профиля медицинских организаций, включенных в исследование. Во всех группах фактическая выборка превышает расчетные значения, что свидетельствует о ее репрезентативности (Таблица 6).

Таблица 6 – Объем расчетной и фактической выборки

Группа	Расчетная выборка, чел.	Фактическая выборка, чел.
Условно здоровые лица	384	593
Доноры крови и ее компонентов	272	322
Пациенты медицинских организаций	384	472
Персонал медицинских организаций	184	375

Обнаружение специфических IgM и IgG к белкам ВЭБ и определение avidности IgG VCA осуществлялось методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (Россия), диагностическая чувствительность и специфичность которых согласно инструкциям по их применению составляет 100%. Все использованные в настоящем исследовании наборы реагентов имеют регистрационные удостоверения и разрешены к использованию на территории Российской Федерации.

При исследовании образца результат считался положительным, если оптическая плотность образца превышала критическое значение оптической плотности, рассчитанное как среднее арифметическое значение оптической плотности в лунках с отрицательным контрольным образцом с учетом

поправочного коэффициента для конкретного набора реагентов. Поскольку значение критического значения оптической плотности для каждой постановки реакции является индивидуальным, сопоставление результатов исследований, проведенных в разные интервалы времени, по данному параметру невозможно. Для решения данной задачи в соответствии с инструкциями к наборам реагентов производился расчет коэффициентов позитивности IgG VCA и IgG EBNA по следующей формуле:

$$КП = \frac{ОП_{обр}}{ОП_{крит}}, \text{ где} \quad (1)$$

КП – коэффициент позитивности;

ОП<sub>обр</sub> - оптическая плотность образца;

ОП<sub>крит</sub> - критическое значение оптической плотности.

Дополнительно производился расчет средних коэффициентов позитивности в каждой исследуемой группе по формуле:

$$КП_{ср} = \frac{\sum КП_n}{n}, \text{ где} \quad (2)$$

КП<sub>ср</sub> – средний коэффициент позитивности;

КП<sub>n</sub> – коэффициент позитивности образца;

n – число образцов в группе.

Индекс авидности IgG VCA рассчитывался в соответствии с требованиями инструкции к набору реагентов и расценивался как низкий при значении показателя менее 60%.

Отсутствие или наличие ВЭБ-инфекции, а также фаза болезни определялись по сочетанию выявленных иммуноглобулинов (Рисунок 5). При обнаружении IgM VCA и/или IgG EA, в том числе в сочетании с IgG VCA с индексом авидности менее 60% состояние расценивалось как первичная ВЭБ - инфекция. Выявление на фоне этих маркеров IgG EBNA указывало на наличие реактивации ВЭБ-инфекции. Присутствие IgM VCA и/или IgG EA в сочетании с IgG EBNA и IgG VCA с индексом авидности менее 60% свидетельствовало о наличии повторного инфицирования другим вариантом ВЭБ.

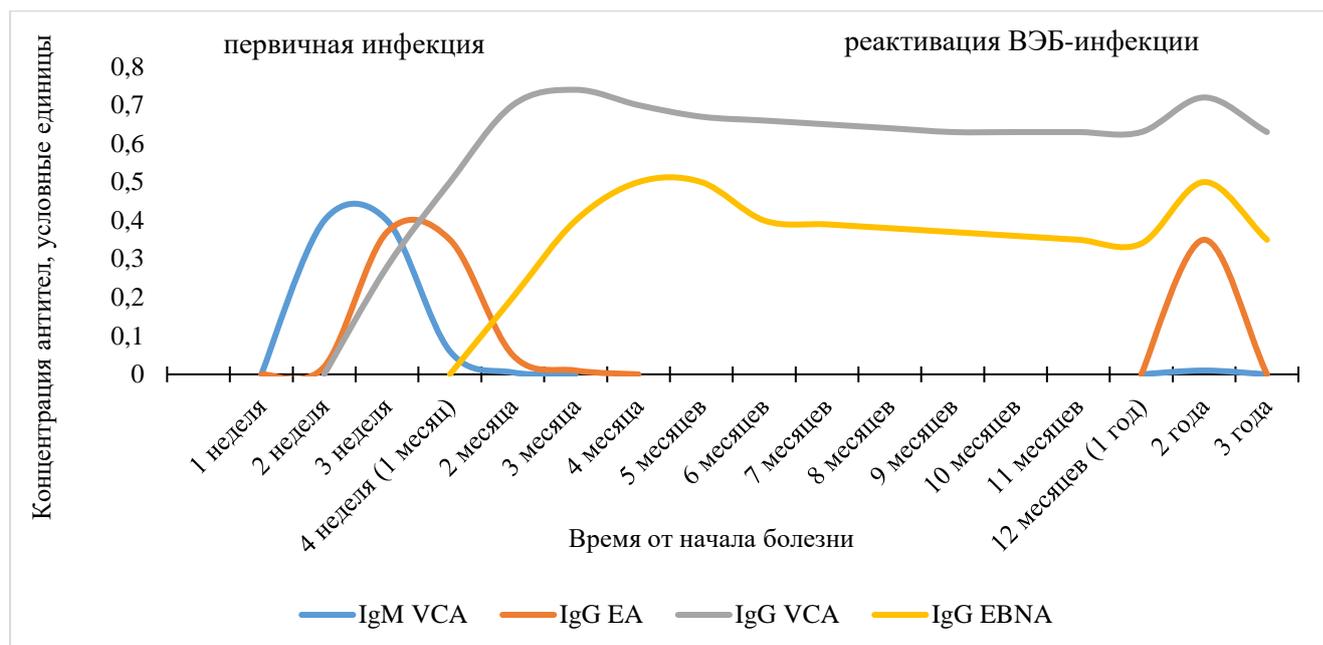


Рисунок 5 – Динамика выработки специфических иммуноглобулинов к белкам ВЭБ

#### 2.4. Молекулярно-биологические методы

Молекулярно-биологические методы были использованы для оценки частоты выявления и концентрации ДНК ВЭБ в плазме крови и слюне обследованных лиц; генотипирования образцов, содержащих ДНК ВЭБ, по гену *EBNA2* и определения нуклеотидной последовательности гена, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350; изучения эффективности средств химической дезинфекции в отношении ВЭБ; анализа частоты выявления ДНК ВЭБ в мазках из носо- и ротоглотки у индивидуумов, обследованных в рамках мониторинга гриппа и ОРВИ.

Выделение ДНК ВЭБ из плазмы крови и слюны с последующей количественной идентификацией методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени осуществлялось с использованием наборов реагентов Ампли Сенс «ДНК-сорб-В» и «EBV-скрин/монитор-FL. Выявление и количественное определение ДНК вируса Эпштейна — Барр» (производство ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия). Интерпретация результатов проводилась в соответствии с инструкциями к используемым наборам реагентов и методикам.

Количественная оценка проводилась в копиях ДНК ВЭБ в одном мл образца (копий/мл) в соответствии с градацией, описанной в работах Дидковского Н.А. с соавторами [39] и Пермяковой А.В. [77]. При обнаружении до  $10^4$  копий ДНК ВЭБ/мл вирусная нагрузка расценивалась как низкая, от  $10^4$  до  $10^5$  копий ДНК ВЭБ/мл – средняя и более  $10^5$  копий ДНК ВЭБ/мл – высокая.

Характеристика обследованных контингентов и объем исследований на наличие ДНК ВЭБ представлен в Таблице 7.

Таблица 7 – Характеристика обследованных контингентов и объем исследований на наличие ДНК ВЭБ

№	Обследованный контингент	Число обследованных лиц, чел.	Количество исследованных образцов от одного человека	Общее число проведенных исследований, шт.
1	Условно здоровые лица	89	2	178
2	Пациенты медицинских организаций	177	2	354
3	Персонал медицинских организаций	284	2	568
ВСЕГО		550	2	1100

Для оценки частоты выявления генотипов ВЭБ 1(А) и 2 (В) по гену *EBNA2* были отобраны образцы слюны медицинского персонала стоматологических клиник с концентрацией ДНК более 500 копий/мл. Всего в исследование включен 31 такой образец.

Из образцов слюны, включенных в исследование, проводили повторное выделение ДНК с помощью набора Mag MAX DNA Multi-Sample Ultra 2.0 Kit на

автоматической выделительной станции King Fisher Flex (Thermo Scientific, США) в соответствии с инструкцией к набору. Элюцию ДНК осуществляли в объеме 50 мкл с применением Elution Buffer (Roche, США). Количество тотальной ДНК в образце оценивали на приборе Qubit fluorometer с использованием набора Quanti-iTds DNA BRAssay Kit (Invitrogen, США). Полученную ДНК использовали для амплификации фрагментов генома ВЭБ.

Генотипирование образцов по гену *EBNA2* проводили с использованием праймеров, описанных Kawaguchi A. с соавт. [188]. Гнездовую-ПЦР осуществляли в программируемом термостате «DNA Engine Tetrad 2» (MJ Research, США). Амплифицированные продукты подвергали электрофорезу в 2% агарозном геле и определяли как тип А или В в зависимости от размера ампликона.

Определение полной последовательности гена, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350, проведено для 31 образца слюны медицинского персонала стоматологических клиник с наибольшей концентрацией генетического материала. Для амплификации исследуемого гена (2721 п.о.) использовали специфические праймеры, указанные в Таблице 8. Подбор праймеров проводили с помощью программы Oligo\_6.31 software (Molecular Biology Insights Inc., США), используя штамм B95-8 (GenBank номер NC\_007605) в качестве референса.

Гнездовую-ПЦР исследуемого гена проводили в два раунда (Таблица 9). Для реакции амплификации использовали набор IProof™ High-Fidelity PCR Kit (BIO-RAD, США). В качестве матрицы для второго раунда ПЦР использовали 1 мкл продукта, полученного в первом раунде. Продукты амплификации анализировали в 1,5% агарозном геле.

Определение нуклеотидной последовательности фрагментов гена выполняли модифицированным методом Сенгера [151] с использованием ABI Prism Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit и прибора ABI Prism 3500XL Genetic Analyzer («Applied Biosystems», США; «Hitachi», Япония) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Полноразмерную последовательность гена и соответствующую ему аминокислотную последовательность собирали из

полученных фрагментов с использованием программного продукта «Vector NTI Suitev.9» (Infor Max Inc, США).

Таблица 8 – Праймеры для амплификации гена, кодирующего gp350 ВЭБ

Праймеры	5'-3' последовательность	Позиция в геноме В95-8
gp350-F	TAGCAAAATCTGACCCTCCGC	89246-89266
gp350-FS1	TTTGGTGACATTAACCTCCCC	89907-899027
gp350-RS1	ATAACACAGGTGACACCAGCC	90030-90050
gp350-FS2	GTGAGTAGAGCTGGGTAGACC	90795-90815
gp350-RS2	CCAAGACACTCATTATCACACG	90934-90955
gp350-FS3	TGTCAGACGCAGGCTGTATGC	91353-91373
gp350-RS3	AACAGAAATGCTCGGTAATGAG	91536-91557
gp350-R	ACCTATTAAAGAGGATGCTGCC	92174-92195

В анализ также было включено 222 сборки генома ВЭБ из базы данных NCBI. Подготовка геномов перед аннотацией была проведена с использованием Seq Kit (v2.0.0). Геномы были аннотированы с помощью prokka (v1.14.6) [244]. Затем аннотированные аминокислотные последовательности гена, кодирующего gp350, были получены с помощью gbseqextractor (v20201128) и seqtk (v1.3-r106) (<https://github.com/lh3/seqtk>). MAFFT (v7.490) [219] был использован для выравнивания аминокислотных последовательностей. Наиболее подходящая модель эволюции белков (JTT+I+G4m) была выбрана с помощью Prot Test (v3.4.20) [155].

Таблица 9 – Схема амплификации гена, кодирующего gp350 ВЭБ

Праймеры	Размер ампликона, п.о.	Матрица	Условия
Раунд 1			
gp350-F & gp350-RS2	1710	Геномная ДНК	98°C – 30 сек; 98°C – 10 сек, 62°C – 30 сек, 72°C – 1 мин 30 сек 35 циклов
gp350-FS1 & gp350-R	1401		
Раунд 2			
gp350-F & gp350-RS1	805	Ампликон (gp350-F & gp350-RS2)	98°C – 30 сек; 98°C – 10 сек, 63°C – 20 сек, 72°C – 40 сек 35 циклов
gp350-FS1 & gp350-RS2	1049		
gp350-FS2 & gp350-RS3	763	Ампликон (gp350-FS2 & gp350-R)	
gp350-FS3 & gp350-R	843		

Построение филогенетического дерева максимального правдоподобия осуществлялось по наиболее консервативному N-концевому фрагменту белка gp350 с помощью RAxML-NG (v.1.0.2) [197]. Дерево было визуализировано с помощью пакетов ggtree (v3.2.0) [284] и ggtree Extra (1.4.0) [278] для языка R (v4.1.2) - R Core Team (2021).

Для оценки эффективности средств химической дезинфекции, разрешенных к использованию в Российской Федерации, в отношении инфицированной ВЭБ

культуры клеток с количественным определением ДНК был проведен эксперимент, который заключался в создании модели активной репродукции ВЭБ на культуре В - клеток.

ВЭБ (EBV штамм B95-8) был получен из Государственной коллекции вирусов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (подразделение «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского») – коллекционный № 1924.

Для получения модели активной репродукции коллекционный штамм ВЭБ вносили в культуру клеток В-лимфоцитов  $Нuh$  с питательной средой RPMI-1640 и культивировали в термостате в течение 5-7 дней при температуре  $37^{\circ}C$  и 5%  $CO_2$ . Выделение ДНК ВЭБ осуществляли при помощи набора реагентов «К-Сорб» (Синтол, Россия, кат. № EX-514) для выделения тотальной ДНК на колонках (из крови, слюны, мочи, культур клеток, соскобов эпителиальных клеток). После этого идентифицировали генетический материал ВЭБ методом ПЦР с использованием набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса Эпштейна-Барр «АмплиСенс» EBV-скрин/монитор-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Положительный контроль набора реагентов KSG2 -  $9,6 \cdot 10^6$  копий/мл. Исследование проводили с использованием амплификатора планшетного типа DTlite (ДНК-технология, Россия).

Из созданной модели было получено шесть образцов. В образцы №1-5 вносили рабочие растворы дезинфектантов, разрешенных к применению в Российской Федерации, различающихся по химическому составу. В соответствии с инструкциями по применению, все использованные для эксперимента дезинфицирующие средства предназначены для обработки объектов, в том числе изделий медицинского назначения, при инфекциях вирусной этиологии в концентрации 0,1% с экспозицией 60 минут. Образец №6 использовали в качестве контроля.

Все образцы инкубировали при температуре 22<sup>0</sup>С в течение 60 минут, после чего к каждому добавляли лизирующий буфер из набора реагентов «К-Сорб» (Синтол, Россия, кат. № ЕХ-514) и выделяли ДНК. Затем проводили количественное определение генетического материала ВЭБ методом ПЦР.

Отрицательный результат исследования образца на наличие ДНК ВЭБ указывал на разрушение генетического материала в результате воздействия рабочего раствора дезинфектанта и эффективность препарата в отношении данного патогена.

Для оценки роли ВЭБ в формировании инфекций верхних дыхательных путей у детей и взрослых в период сезонного эпидемического подъема заболеваемости 2019-2020 гг. в Москве проведено исследование мазков из рото- и носоглотки на наличие генетического материала возбудителей инфекций верхних дыхательных путей от 226 человек с катаральными явлениями (насморк, кашель, боль в горле, гиперемия ротоглотки), в том числе 140 взрослых лиц в возрасте от 20 до 83 лет и 86 детей 1 - 17 лет.

Указанные индивидуумы обратились за медицинской помощью с клиническими проявлениями инфекций верхних дыхательных путей (поражение верхних дыхательных путей и наличие общей интоксикации) и были обследованы в рамках мониторинга возбудителей гриппа и острых респираторных заболеваний, организованного в соответствии с Постановлением главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 10.07.2019 №10 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидемическом сезоне 2019-2020 годов».

На 2-3 день появления симптомов заболевания у каждого пациента отбирали биологический материал для исследования встроенными в пробирку сухими тампонами через рот путем трехкратного проведения тампоном по поверхности задней стенки ротоглотки (мазки из ротоглотки) и через нос – глубоко из полости носа (мазки из носоглотки). Мазки отбирались двумя разными зондами, которые помещались в одну пробирку с транспортной средой. Забор и исследование материала осуществлялись в соответствии с Клиническими рекомендациями

«Лабораторная диагностика гриппа и других ОРВИ методом полимеразной цепной реакции» (Москва, 2016). Перед забором биоматериала все обследованные были опрошены на наличие кашля, насморка, боли в горле. При отборе мазков учитывалось наличие или отсутствие гиперемии зева. Данные фиксировались в направлении на исследование.

Материал, полученный от каждого индивидуума, исследовался методом полимеразной цепной реакции на наличие генетического материала вирусов гриппа А (H1N1, H1N1-pdm 09, H3N2) и В, парагриппа 1-4, РС-вирусов, метапневмовирусов, сезонных коронавирусов, риновирусов, бокавирусов, аденовирусов и бактерий *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydothila pneumoniae*. Дополнительно каждый образец был исследован на наличие ДНК ВЭБ с количественным определением генетического материала. При одновременном выявлении у одного пациента генетического материала нескольких возбудителей роль каждого из них в развитии патологии в рамках настоящего эпидемиологического исследования не устанавливалась.

Были использованы следующие наборы реагентов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия):

- набор реагентов для выявления РНК вирусов гриппа А и гриппа В «АмплиСенс» Influenza virus A/B-FL»;
- набор реагентов для выявления острых респираторных вирусных инфекций человека (ОРВИ) «АмплиСенс» ОРВИ-скрининг-FL»;
- набор реагентов для выявления ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydothila pneumoniae* «АмплиСенс» *Mycoplasma pneumoniae/ Chlamydothila pneumoniae*-FL»;
- набор реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса Эпштейна-Барр «АмплиСенс» EBV-скрин/монитор-FL».

Оценка результатов осуществлялась в соответствии с критериями, изложенными в инструкциях к наборам реагентов.

## 2.5. Математические методы

Статистическая обработка данных проводилась с использованием приложения Microsoft Office – Microsoft Excel 19.0 (2018) и on-line калькулятора math.semestr.ru.

Репрезентативность выборки при бесповторном отборе оценивалась по формуле:

$$n = \frac{z^2 \sigma^2 N}{\Delta^2 N + z^2 \sigma^2}, \text{ где} \quad (3)$$

$n$  – минимальный объем выборки;

$z$  – доверительный коэффициент, равный 1,96;

$\sigma$  – среднеквадратическое отклонение;

$N$  – объем генеральной совокупности;

$\Delta$  – предельная ошибка выборки 5% (при доверительной вероятности 95%).

Нормальность распределения вариант выборки оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, рассчитываемого по формуле:

$$K(\lambda) = D_{\max} * \sqrt{N}, \text{ где} \quad (4)$$

$D_{\max}$  – максимальная разница в накопленных эмпирических и теоретических частностях;

$N$  – число наблюдений в статистическом ряду.

При  $K(\lambda) < 1,36$  и  $p < 0,05$  распределение являлось нормальным. При нормальном распределении использовались методы параметрической статистики, в остальных случаях – непараметрические методы.

Для оценки уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом проведен расчет показателей на 100 тысяч населения или группы, определены средние многолетние уровни и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Различия считались значимыми при вероятности отвергнуть нулевую гипотезу ( $p$ ) менее 5%, т.е. при  $p < 0,05$ . Верхний предел фонового значения для внутригодовой заболеваемости рассчитан по методике, предложенной Палтышевым И.П. и Герасимовым А.Н. [73].

Для оценки динамики заболеваемости использовались:

- относительный прирост заболеваемости;
- средний темп прироста заболеваемости;
- аппроксимация (построение линии тренда).

Относительный прирост заболеваемости за год рассчитывался по формуле:

$$T_i = \frac{I_2 - I_1}{I_1} * 100\%, \text{ где} \quad (5)$$

$T$  – относительный прирост в %,

$I_2$  - заболеваемость населения в текущем году,

$I_1$ - заболеваемость населения в предыдущем году.

Средний темп прироста заболеваемости оценивался как частное суммы показателей относительного прироста к числу периодов наблюдения:

$$T_{\text{ср}} = \frac{\sum T_i}{n-1}, \text{ где} \quad (6)$$

$T_{\text{ср}}$  – средний темп прироста заболеваемости в %,

$n$ –число периодов наблюдения.

При положительных значениях показателей динамика заболеваемости имела тенденцию к росту, при отрицательных – к снижению. Интенсивность роста определялась в соответствии с критериями, предложенными Беляковым В.Д. с соавт. [16,18]:

± 0-1% - стабильная заболеваемость;

± 1,1-5,0% - умеренный рост (снижение);

± 5,1% и более – выраженный рост (снижение) показателей.

Метод аппроксимации использовался для наглядного отображения тенденций изменения заболеваемости. Построение линий тренда осуществлялось с использованием приложения Microsoft Excel 19.0 (2018). Полученный результат считался достоверным при коэффициенте аппроксимации  $R \geq 0,85$ .

Ранжирование субъектов Российской Федерации по средним многолетним уровням заболеваемости инфекционным мононуклеозом осуществлялось методом среднеквадратических (сигмальных) отклонений ( $\sigma = \sqrt{D}$ , где  $\sigma$  – среднеквадратическое отклонение,  $D$  – дисперсия выборки). При значении

отклонения  $\pm\sigma$  уровни заболеваемости расценивались как средние;  $-2\sigma$  - низкие;  $+2\sigma$  – выше среднего;  $+3\sigma$  – высокие.

Для оценки результатов лабораторных исследований производился расчет:

- частоты выявления специфических и неспецифических маркеров на 100 обследованных (%);
- частоты отклонений от референсных значений на 100 обследованных (%);
- средних уровней коэффициентов позитивности (КП) специфических IgG;
- средних уровней общих IgM, IgG, IgA, IgE и ЦИК;
- средних концентраций генетического материала (копий/мл).

За коэффициент позитивности принималось отношение оптической плотности исследуемого образца к критической оптической плотности, рассчитанной в соответствии с инструкцией по применению соответствующего набора реагентов.

Достоверность различий показателей оценивалась при помощи доверительных интервалов (ДИ), предел погрешности которых рассчитывался по формуле

$$\text{ДИ} = M \pm z \times \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \text{ где} \quad (7)$$

$M$  – значение показателя;

$z$  – коэффициент доверия, равный 1,96 при доверительной вероятности 95% и доверительной значимости  $p < 0,05$ ;

$\sigma$  – среднеквадратическое отклонение,

$n$  – размер выборки.

Различия считались достоверными при доверительной вероятности 95% и доверительной значимости  $p < 0,05$ .

При проведении метаанализа применялась арксинус-трансформация, считающаяся наиболее надёжной для улучшения статистических свойств данных [129]. Результаты исследований обобщались с помощью модели случайных эффектов (метод Der Simonian & Laird) с использованием приложения Open meta-analyst [135]. Гетерогенность обобщённых оценок оценивалась с помощью

критерия Хиггинса-Томпсона ( $\Gamma^2$ ), при величине которого свыше 75% гетерогенность считалась высокой [177].

Для обнаружения связи между явлениями использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ), при расчете которого связь считалась сильной при модуле  $r_s$  равном 0,7 и более, умеренной  $-0,3 < r_s < 0,7$ , слабой – менее 0,3. Знаки + или – указывали на наличие прямой или обратной связи. Оценка достоверности связи проверялась путем нахождения табличного значения критической точки распределения Стьюдента ( $t_{кр}$ ) при уровне значимости  $p < 0,05$  с последующим расчетом критического значения по формуле:

$$r_{s\text{ кр}} = t_{кр} \sqrt{(1 - r_s^2) / (n - 2)}, \text{ где} \quad (8)$$

$n$  – объем выборки.

При условии  $r_s \geq r_{s\text{ кр}}$  корреляционная связь считалась значимой.

Для оценки экономического ущерба проведен анализ прямых медицинских расходов, обусловленных затратами из фондов обязательного медицинского страхования на непосредственное оказание помощи пациентам при обращении в медицинские организации, а также непрямых финансовых потерь, связанных с выбытием индивидуума из трудовых отношений на период болезни или в связи с уходом за больным. Алгоритм и последовательность расчетов подробно описаны в Главе 5.

Для реализации возможности прогнозирования развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции использован метод математического моделирования. Математическое описание модели представлено системой обыкновенных линейных дифференциальных уравнений, приведенных в Главе 6. Расчеты проведены в системе компьютерной математики Mathcad 15/Mathcad Prime 1.0. [45].

Для визуализации результатов использовались таблицы Microsoft Office Excel 2019.

### **ГЛАВА 3. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ**

Снижение бремени инфекционных болезней возможно благодаря организации эпидемиологического надзора, включающего сбор и анализ информации, прогноз ситуации и принятие управленческих решений.

Мониторинг сведений о заболеваемости является ключевым звеном системы эпидемиологического надзора. От полноты и достоверности собранной информации зависят эпидемиологический диагноз, качество прогноза и эффективность проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Несмотря на общие подходы, каждая инфекция имеет свои особенности и требует индивидуальной корректировки сбора данных.

#### **3.1. Уровень, динамика и структура заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации**

Отсутствие в Российской Федерации официальной регистрации случаев ВЭБ-инфекции определяет сложности в оценке уровня, динамики и структуры заболеваемости. На современном этапе основным источником данных являются сведения о числе лиц, больных инфекционным мононуклеозом, учет которых осуществляется по форме №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Всего с 1990 по 2022 гг. в стране было зарегистрировано 528560 случаев инфекционного мононуклеоза.

В динамике заболеваемости совокупного населения с 1990 по 2019 гг. выявлена устойчивая выраженная тенденция к росту показателей (Рисунок 6). Средний темп прироста ( $T_{\text{средн}1990-2019}$ ) составил 7,8%. В связи с тем, что до 1990 года статистический учет случаев заболевания инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации не осуществлялся, можно предположить, что в 90-е годы двадцатого века имел место, так называемый, регистрационный рост ( $T_{\text{средн}1990-1999} = 10,6\%$ ). Следующее десятилетие характеризовалось разработкой и внедрением методов специфической лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций, что также способствовало увеличению числа выявленных случаев ( $T_{\text{средн}2000-2009} = 7,1\%$ ).

В 2011-2019 гг. на фоне развитой системы регистрации и лабораторной диагностики инфекционного мононуклеоза эпидемическая ситуация продолжала ухудшаться ( $T_{\text{средн}2010-2019}=5,1\%$ ).

В 2020 году произошло выраженное снижение показателя заболеваемости – на 47,1%. Данная тенденция сохранилась и в 2021 г., однако относительный темп убыли замедлился ( $T_{\text{отн}}= -11,0\%$ ). Истинному сокращению популяции больных инфекционным мононуклеозом в описываемый период времени могли способствовать проводимые во всех регионах страны ограничительные мероприятия, связанные с распространением COVID-19. В то же время, переориентация системы здравоохранения на работу в условиях пандемии, вероятно, повлекла за собой недоучет новых случаев инфекционного мононуклеоза, который в последующем способствовал росту заболеваемости в 2022 г. на 38,3% по сравнению с предыдущим годом.

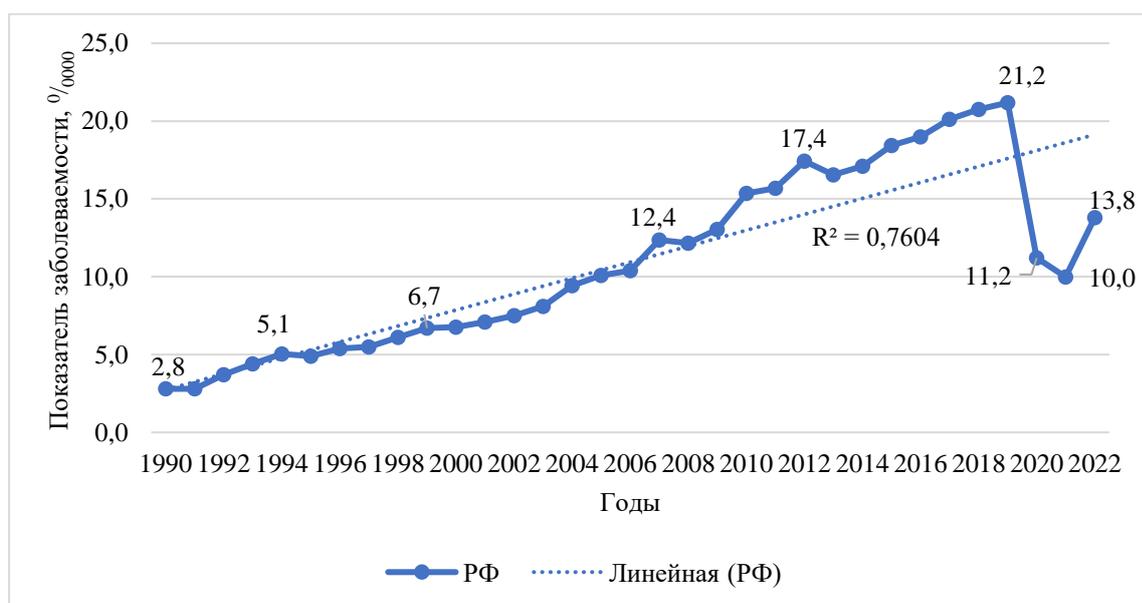


Рисунок 6 – Динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом совокупного населения Российской Федерации в 1990-2022 гг. (0/0000)

Поскольку инфицирование ВЭБ происходит преимущественно в детском возрасте, данная группа вносит основной вклад в совокупную заболеваемость инфекционным мононуклеозом. На протяжении всего периода наблюдения уровни заболеваемости детей 0-14 лет были в 10-20 раз выше аналогичных среди лиц

15 лет и старше. В динамике заболеваемости инфекционным мононуклеозом детей выявлен продолжительный рост показателей с 1990 по 2018 гг. ( $T_{\text{средн}1990-2018}=8,0\%$ ). Незначительное снижение показателя имело место уже в 2019 г. ( $T_{\text{отн}} = - 1,2\%$ ). В 2020 г. произошел интенсивный спад регистрируемой заболеваемости ( $T_{\text{отн}} = - 47,0\%$ ), который продолжился и в 2021 г. (- 11,8%). В 2022 г., напротив, число зарегистрированных случаев инфекционного мононуклеоза среди лиц в возрасте 0-14 лет выросло ( $T_{\text{отн}} = 36,1\%$ ), Рисунок 7.

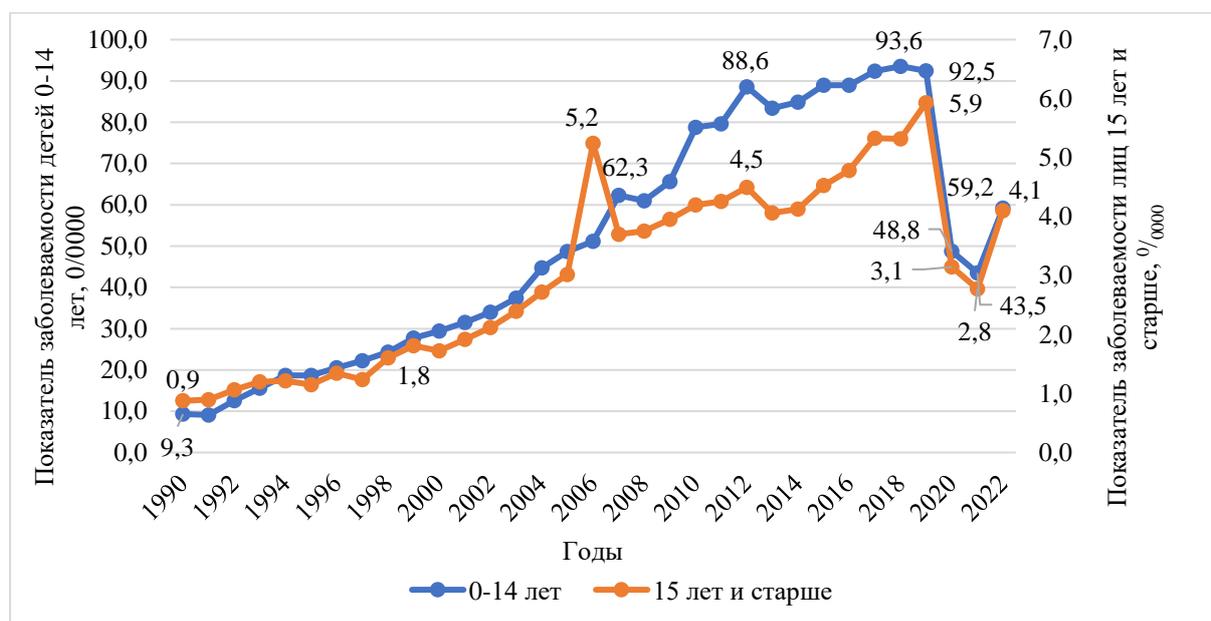


Рисунок 7 – Динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом лиц в возрасте 0-14 лет и 15 лет и старше в Российской Федерации в 1990-2022 гг. (0/0000)

Отличительной особенностью динамики заболеваемости лиц 15 лет и старше стало наличие двух «больших» (2006 и 2019 гг.) и двух «малых» (1999 и 2012 гг.) пиков с интервалом 13 лет внутри каждой пары. Годы «малых» пиков заболеваемости совпадали с повышением показателей среди детей 0-14 лет. Выраженный подъем заболеваемости в старшей возрастной группе в 2006 г. ( $T_{\text{отн}2005-2006} = 73,3\%$ ) предшествовал увеличению относительного темпа роста показателей среди детей (с 4,9% в 2006 г. до 21,9% в 2007 г.). В 2019 году максимум заболеваемости лиц 15 лет и старше совпал со стабилизировавшимися на высоком

уровне в 2017-2019 гг. показателями среди детского населения. Тенденции в динамике заболеваемости инфекционным мононуклеозом лиц данной возрастной группы в 2020-2022 гг. были аналогичны таковым для детей 0-14 лет.

В 2006 году форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» была дополнена столбцом «Зарегистрировано заболеваний у детей в возрасте 0-17 лет (включительно)». Это позволило провести анализ средних многолетних уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации в 2006-2022 гг. в возрастных группах до 1 года, 2-3, 3-6, 7-14, 15-17 лет и 18 лет и старше. За исследуемый период самые высокие уровни, достоверно превышающие таковые в других возрастных группах ( $p < 0,05$ ), за исключением «до 1 года», зарегистрированы среди детей 1-2 и 3-6 лет (144,2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> и 115,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> соответственно). Показатели в группе 18 лет и старше (3,1<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>) были достоверно ниже таковых среди лиц 1-2, 3-6, 7-14 и 15-17 лет ( $p < 0,05$ ) и сопоставимы с группой детей до 1 года ( $p > 0,05$ ), Рисунок 8.

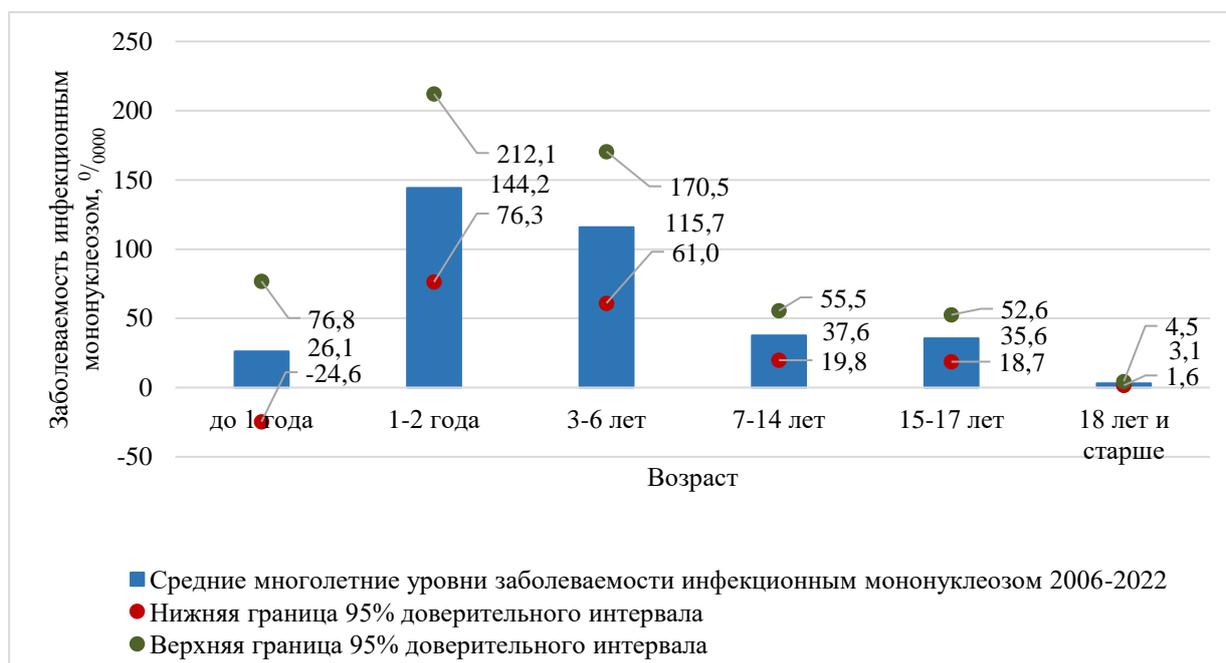


Рисунок 8 – Средние многолетние уровни заболеваемости инфекционным мононуклеозом в разных возрастных группах в Российской Федерации в 2006-2022 гг. (<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>)

Изучение заболеваемости инфекционным мононуклеозом в разных возрастных группах выявило схожесть тенденций в многолетней динамике показателей, проявляющуюся в синхронности подъемов и спадов (Рисунок 9). В большинстве групп наиболее высокие уровни заболеваемости установлены в 2012 и 2019 гг. В группе взрослых 18 лет и старше дополнительный подъем заболеваемости имел место в 2006 г., детей до года – в 2007 г. Среди лиц 1-2 и 3 - 6 лет максимальные за исследуемый период показатели (181,5 и 140,1 на 100 тыс. населения соответственно) были зарегистрированы в 2012 г., в группах 7-14 и 15-17 лет - в 2018-2019 гг. Снижение заболеваемости в 2020-2021 гг. и рост в 2022 г. имели место во всех возрастных группах, что объясняется влиянием общих факторов.

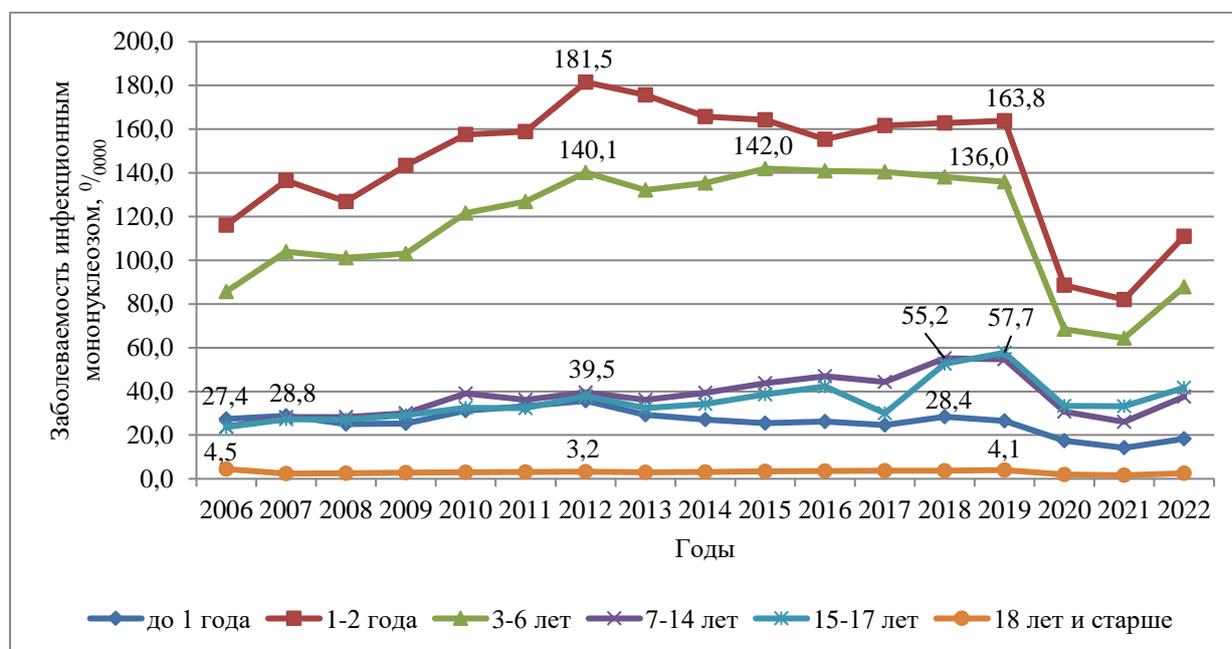


Рисунок 9 – Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в разных возрастных группах в Российской Федерации в 2006-2022 гг. (‰/0000)

Несмотря на схожесть тенденций в динамике заболеваемости инфекционным мононуклеозом городского и сельского населения Российской Федерации, достоверно более высокие средние многолетние уровни были установлены среди городских жителей – 13,7 на 100 тыс. (95%ДИ 9,0-18,4) против 3,0 на 100 тыс. (95% ДИ 1,2-4,2) в сельской местности (Рисунок 10).

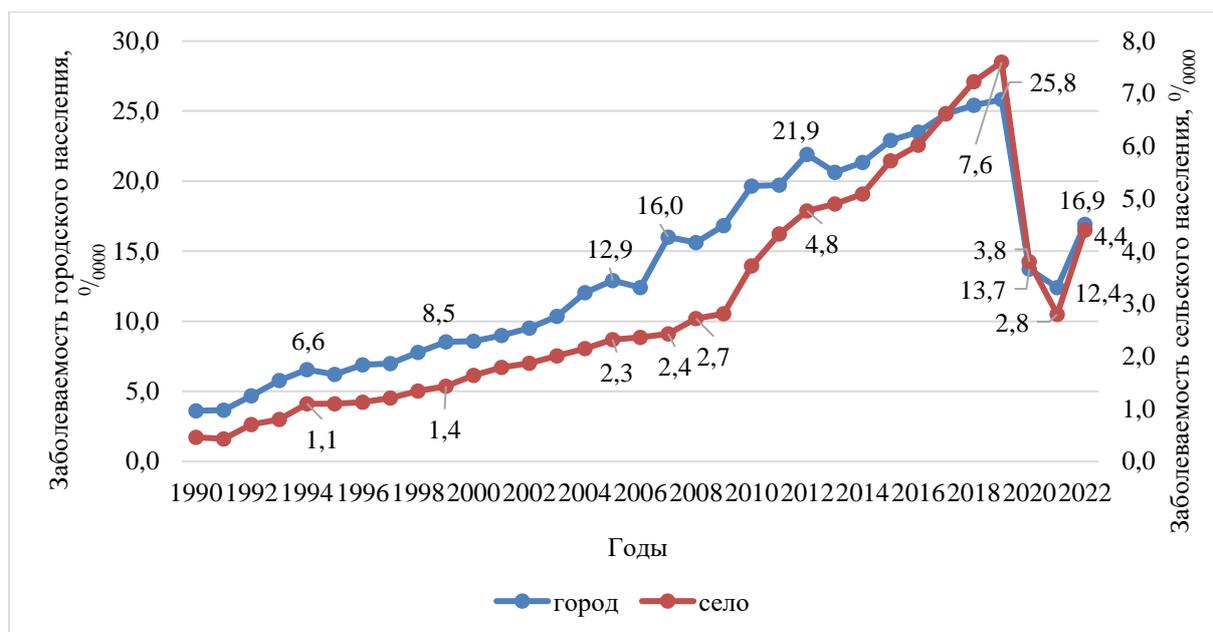


Рисунок 10 – Заболеваемость инфекционным мононуклеозом городского и сельского населения Российской Федерации в 1990-2022 гг. (0/0000)

Для изучения территориальных особенностей заболеваемости инфекционным мононуклеозом проведено ранжирование 85 субъектов Российской Федерации в зависимости от средних многолетних уровней заболеваемости методом квадратических (сигмальных) отклонений (Рисунок 11). Данные по Республике Крым анализировались за девять лет – с 2014 по 2022 гг., по г. Севастополь – за восемь - с 2015 по 2022 гг. В остальных 83 субъектах Российской Федерации оценка проводилась за период с 2011 по 2022 гг.

В большинстве регионов (59 субъектов – 69,4%) уровни заболеваемости находились в пределах интервала  $M \pm \sigma$  и были расценены как средние.

Показатели ниже среднего ( $M - 2\sigma$ ) имели место в четырнадцати субъектах страны (16,5%): Республики Дагестан, Ингушетия, Северная Осетия, Калмыкия, Алтай, Бурятия, Тыва, Саха (Якутия), Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская, Чеченская, Чукотский автономный округ, Оренбургская и Тульская области. Необходимо отметить, что за весь период исследования ни одного случая инфекционного мононуклеоза не было зарегистрировано в Республике Ингушетия, в Чеченской Республике выявлен всего 1 случай в 2013 году.



2011-2022 гг.	
$M = 16,0$	$\sigma = 9,6$
$M - 2\sigma$	0 - 6,3
$M \pm \sigma$	6,4 - 25,6
$M + 2\sigma$	25,7 - 35,2
$M + 3\sigma$	35,3 - 44,8

Примечание –  $M$  – средний многолетний уровень заболеваемости в 85 субъектах РФ в 2011-2022 гг. ( $^0/0000$ );  $\sigma$  – среднее квадратическое (сигмальное) отклонение.

Рисунок 11 – Ранжирование субъектов Российской Федерации по средним многолетним уровням заболеваемости инфекционным мононуклеозом совокупного населения (2011-2022 гг.)

Показатели выше среднего ( $M+2\sigma$ ) были зарегистрированы в восьми субъектах Российской Федерации (9,4%): Республика Карелия, Вологодская, Кировская, Пензенская, Свердловская, Томская, Тюменская области, Ненецкий автономный округ.

Наиболее высокие средние многолетние уровни заболеваемости ( $M+3\sigma$ ) за исследуемый период были выявлены в четырех субъектах (4,7%) - г. Санкт-Петербург, Республика Марий-Эл, Ярославская область, Камчатский край.

Сопоставление средних многолетних уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом совокупного населения, детей в возрасте 0 - 17 лет и взрослых 18 лет и старше с плотностью населения субъектов Российской Федерации не выявило наличия какой-либо значимой корреляционной связи

( $r_s = -0,2; -0,1$  и  $0,2$  соответственно). Полученные данные могут быть обусловлены регистрацией в качестве инфекционного мононуклеоза как случаев первичного инфицирования, так и реактивации ВЭБ - инфекции. При этом частота реактивации может не зависеть от частоты контактов с другими индивидуумами, а быть подвержена влиянию иных факторов, в том числе климатических.

Для оценки возможного влияния климата на уровни заболеваемости инфекционным мононуклеозом в различных субъектах Российской Федерации, последние были сопоставлены с границами климатических поясов. Установлено, что регионы с показателями «ниже среднего» ( $M-2\sigma$ ) расположены в арктическом (Саха (Якутия), Чукотский автономный округ), субарктическом (Саха (Якутия), Чукотский автономный округ) и умеренном (Республики Дагестан, Ингушетия, Северная Осетия, Калмыкия, Алтай, Бурятия, Тыва, Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская, Чеченская, Оренбургская и Тульская области) климатических поясах. Во всех четырех климатических поясах выявлены субъекты со средними уровнями заболеваемости ( $M\pm\sigma$ ). Все регионы с показателями выше среднего ( $M+2\sigma$ ) и высокими ( $M+3\sigma$ ) находятся в умеренном поясе. Приведенные данные указывают на отсутствие зависимости уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом от климатических особенностей территории и требуют поиска иных причин выявленных различий.

В 17 субъектах Российской Федерации, отнесенных по результатам ранжирования к разным группам (Таблица 10), дополнительно изучены показатели частоты выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции (IgM VCA, IgG EA) у лиц, без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинико-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования, за период 2011 – 2022 гг.

Поскольку обнаружение в сыворотке крови IgM VCA и/или IgG EA является маркером первичного инфицирования или реактивации ВЭБ - инфекции, резонно предположить, что диагноз «инфекционный мононуклеоз» будет установлен при получении положительного результата исследования на указанные маркеры. Однако сопоставление средних многолетних уровней заболеваемости

инфекционным мононуклеозом с частотой выявления IgM VCA и IgG EA в выбранных регионах (Таблица 11) установило отсутствие какой-либо значимой корреляционной связи - коэффициент Спирмена в обоих случаях был положительным и составил 0,2 и 0,1 соответственно (связь прямая слабая не значимая).

Таблица 10 – Распределение выбранных субъектов Российской Федерации в зависимости от средних многолетних уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом за период 2011-2022 гг.

Группа	Средние многолетние уровни заболеваемости инфекционным мононуклеозом	Перечень субъектов
M-2σ	Ниже среднего (0 - 6,3 на 100 тыс. населения)	Кабардино-Балкарская Республика, Республики Алтай, Калмыкия, Саха (Якутия) и Оренбургская область
M±σ	Средние (6,4 - 25,6 на 100 тыс. населения)	Астраханская, Калининградская, Мурманская области, Красноярский и Приморский край, г. Москва
M+2σ	Выше среднего (25,7 - 35,2 на 100 тыс. населения)	Республика Карелия, Томская область
M+3σ	Высокие (35,3 - 44,8 на 100 тыс. населения)	Камчатский край, Республика Марий Эл, Ярославская область, г. Санкт-Петербург

Таблица 11 – Сопоставление средних многолетних уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом с частотой выявления IgM VCA и IgG EA в 2011 – 2022 гг. в субъектах РФ

Субъект РФ	Средний многолетний уровень заболеваемости инфекционным мононуклеозом (‰/0000)	Число обследованных лиц (абс.) (n= 47169 чел.)	Частота выявления (%)	
			IgM VCA	IgG EA
Кабардино-Балкарская республика	5,5	1996	15,4 (13,8–17,0)	11,5 (10,1–12,9)
Республика Алтай	6,2	132	28,0 (20,3–35,7)	33,3 (25,2–41,4)
Республика Калмыкия	2,0	315	11,4 (7,9–14,9)	10,0 (6,7–13,3)
Республика Саха (Якутия)	3,9	131	9,2 (4,3–14,1)	16,6 (10,2–23,0)
Оренбургская область	2,6	1343	17,2 (15,2–19,2)	16,3 (15,1–17,5)
Астраханская область	20,5	1218	15,3 (13,3–17,3)	15,1 (13,1–17,1)
Калининградская область	23,4	6494	14,8 (13,9–15,7)	13,4 (12,5–14,3)
Мурманская область	21,6	597	17,8 (14,7–20,9)	13,8 (11,0–16,6)
Красноярский край	11,8	1070	9,0 (7,3–10,7)	11,4 (9,5–13,3)

Продолжение Таблицы 11

Субъект РФ	Средний многолетний уровень заболеваемости инфекционным мононуклеозом ( <sup>0</sup> /0000)	Число обследован- ных лиц (абс.) (n= 47169 чел.)	Частота выявления (%)	
			IgM VCA	IgG EA
Приморский край	15,3	231	18,8 (13,8–23,8)	10,4 (6,4–14,4)
г. Москва	20,2	14204	17,0 (16,4–17,6)	16,8 (16,2–17,4)
Республика Карелия	32,5	750	20,3 (17,4–23,2)	21,6 (18,7–24,5)
Томская область	34,6	474	11,8 (8,9–14,7)	12,6 (9,6–15,6)
Камчатский край	35,3	149	20,1 (13,6–26,6)	6,8 (2,8–10,8)
Республика Марий Эл	44,6	162	17,3 (11,5– 3,1)	20,3 (14,1–26,5)
Ярославская область	37,0	1045	12,1 (10,1–14,1)	14,0 (11,9–16,1)
Санкт-Петербург	41,1	16858	16,7 (16,1–17,3)	16,0 (5,4–16,6)

Из представленных в Таблице 11 данных видно, что самая низкая частота выявления IgM VCA была зарегистрирована в Красноярском крае (9,0% (95% ДИ 7,3-10,7)), отнесенном по результатам ранжирования к регионам со средними уровнями заболеваемости инфекционным мононуклеозом. Значимо более высокие показатели ( $p < 0,05$ ) установлены в одиннадцати исследуемых

субъектах Российской Федерации – Республики Кабардино-Балкарская, Алтай, Карелия, Марий Эл, Оренбургская, Астраханская, Калининградская, Мурманская области, Приморский край, гг. Москва, Санкт-Петербург. Чаще других IgM VCA обнаруживались в Республике Алтай (28,0% (95% (ДИ 20,3 – 35,7))), где заболеваемость инфекционным мононуклеозом была ниже среднего. При этом достоверные различия имели место с аналогичным показателем в одиннадцати регионах (Республики Кабардино-Балкарская, Калмыкия, Саха (Якутия), Оренбургская, Астраханская, Калининградская, Томская, Ярославская области, Красноярский край, гг. Москва, Санкт-Петербург),  $p < 0,05$ .

Минимальная частота выявления IgG EA зарегистрирована в Камчатском крае (6,8% (95% ДИ 2,8 – 10,8)). Показатели значимо выше указанного значения выявлены в девяти регионах (Республики Алтай, Карелия, Марий Эл, Оренбургская, Астраханская, Калининградская, Мурманская, Ярославская области и г. Москва),  $p < 0,05$ . Также как и в случае с IgM VCA максимум обнаружения IgG EA отмечен в Республике Алтай (33,3% (95% (ДИ 25,2 – 41,4))). В число территорий с достоверно более низкими показателями вошли все исследуемые субъекты страны за исключением Республики Марий Эл.

Таким образом, данные официальной регистрации случаев заболевания инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации позволили выявить:

- рост заболеваемости с 1990 по 2019 гг., снижение показателя в 2020-2021 гг. на фоне пандемии COVID-19 с последующим подъемом в 2022 г.;

- возрастные группы риска заболеваемости - дети 1-2 и 3-6 лет (144,2 ‰ и 115,7 ‰ соответственно);

- схожесть тенденций многолетней динамики заболеваемости в разных возрастных группах, проявляющаяся в синхронности подъемов и спадов;

- значимое превалирование уровня заболеваемости городского населения над сельским ( $p < 0,05$ );

- неравномерное распределение средних многолетних уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом между субъектами Российской Федерации;

- отсутствие связи средних многолетних уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом с плотностью населения территории, ее отнесением к определенному климатическому поясу, с частотой выявления IgM VCA и IgG EA у лиц, обратившихся в лабораторные офисы в разных субъектах Российской Федерации.

Возможность использования полученных данных при анализе эпидемической ситуации ВЭБ-инфекции ограничена, поскольку этиологическими агентами инфекционного мононуклеоза являются несколько вирусов, а обнаружение специфических маркеров не входит в алгоритм постановки диагноза.

### **3.2. Уровень, динамика и структура заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве**

Москва является самым крупным мегаполисом Российской Федерации с населением по состоянию на 2023 год более тринадцати миллионов человек. Плотность населения по данным Росстата составляет 5082,05 человек на квадратный километр. Медицинское обслуживание столицы представлено более 2,5 тысяч медицинскими организациями разной формы собственности, оснащенными современным оборудованием для проведения лабораторно-диагностических исследований и оказания помощи пациентам. Все это создает предпосылки для своевременного качественного выявления различной патологии.

По результатам ранжирования субъектов Российской Федерации по показателям заболеваемости инфекционным мононуклеозом г. Москва вошла в 69,4% территорий со средними уровнями, включенными в интервал  $M \pm \sigma$ , что позволяет рассматривать столицу в качестве модельной территории для проведения дальнейших исследований.

Динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 2010-2022 гг. в Москве отличалась от таковой в Российской Федерации ( $r_s = 0,1$ ;  $T_{кр} = 0,6$  – связь прямая, слабая, незначимая), Рисунок 12.

На фоне постепенного роста заболеваемости в стране в 2010 – 2019 гг., в столице выявлено три периода: ее снижение в 2010-2015 гг., стабилизация

на относительно низком уровне в 2016-2017 гг. и подъем в 2018-2019 гг. В 2020 г. на фоне пандемии COVID-19 имел место синхронный спад заболеваемости, сменившийся ростом в 2021-2022 гг. в Москве. В Российской Федерации тенденция к снижению сохранилась и в 2021 г., а в 2022 г. показатель также вырос.

На протяжении большинства лет показатели в Москве были выше таковых в Российской Федерации, однако при сопоставлении средних многолетних уровней достоверных различий не выявлено (20,5 (95%; ДИ 9,7-31,3) против 16,7 (95% ДИ 7,9-25,5) на 100 тыс. населения соответственно,  $p > 0,05$ ).

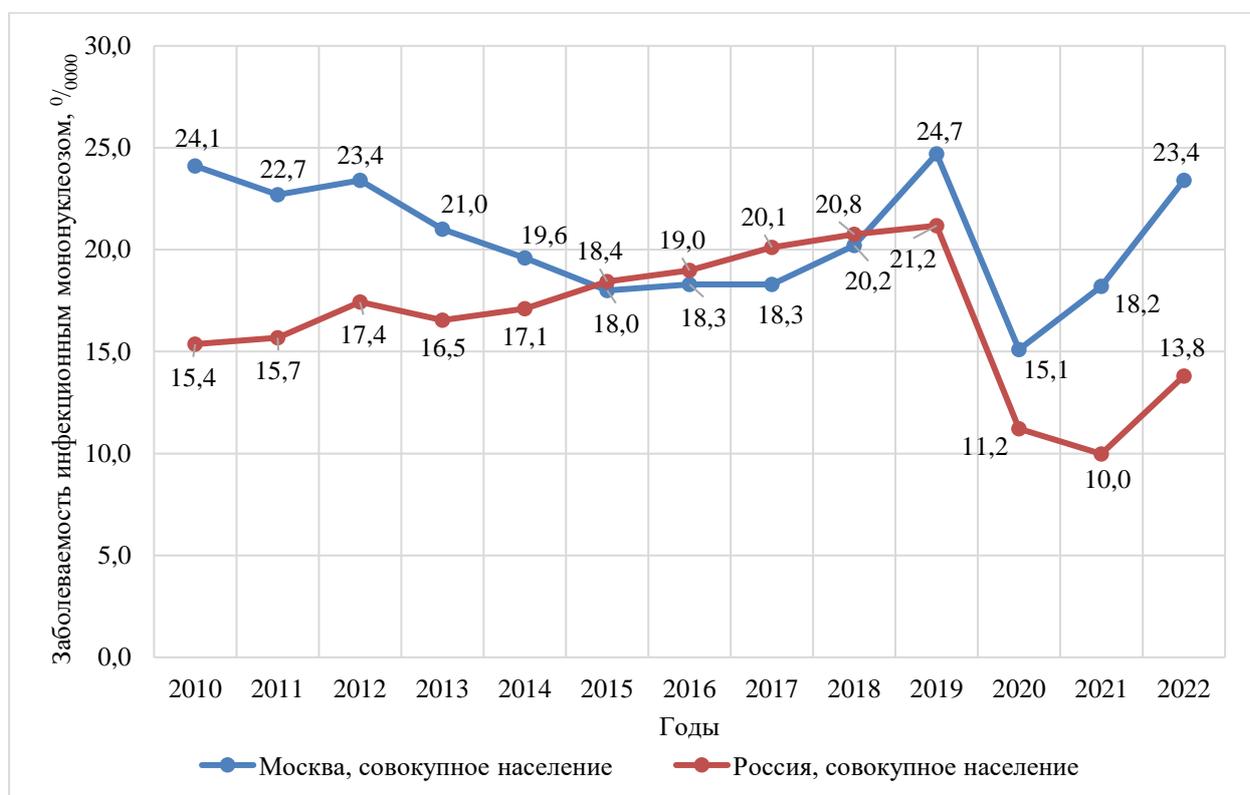


Рисунок 12 – Заболеваемость инфекционным мононуклеозом совокупного населения Москвы и Российской Федерации в 2010-2022 гг. (0/0000)

Анализ заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве в 2010-2022 гг. по месяцам выявил наличие двух периодов превышения расчетного значения верхнего предела фонового уровня с максимумами в октябре (2,1<sup>0</sup>/0000 (95% ДИ -1,9 – 6,0)) и апреле (1,9<sup>0</sup>/0000 (95% ДИ -1,7 – 5,5)), Рисунок 13. С ноября по январь имело место незначительное снижение показателя с последующим ростом в марте-апреле. Спад заболеваемости в теплый период года

был более интенсивным. Показатели ниже верхнего предела фонового уровня отмечены во все летние месяцы с минимумом в июле ( $1,3 \text{ ‰}$  (95% ДИ -1,2 – 3,9)). Необходимо отметить отсутствие достоверных различий между средними многолетними показателями в месяцы их максимальных и минимальных значений ( $p > 0,05$ ). Таким образом, подъем заболеваемости инфекционным мононуклеозом в холодный период года является слабо выраженным и может быть следствием активизации основного механизма передачи на фоне ухудшения эпидемической ситуации по инфекциям верхних дыхательных путей, обусловленных иными патогенами. В этой связи особый интерес представляет оценка внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом в период пандемии COVID-19.

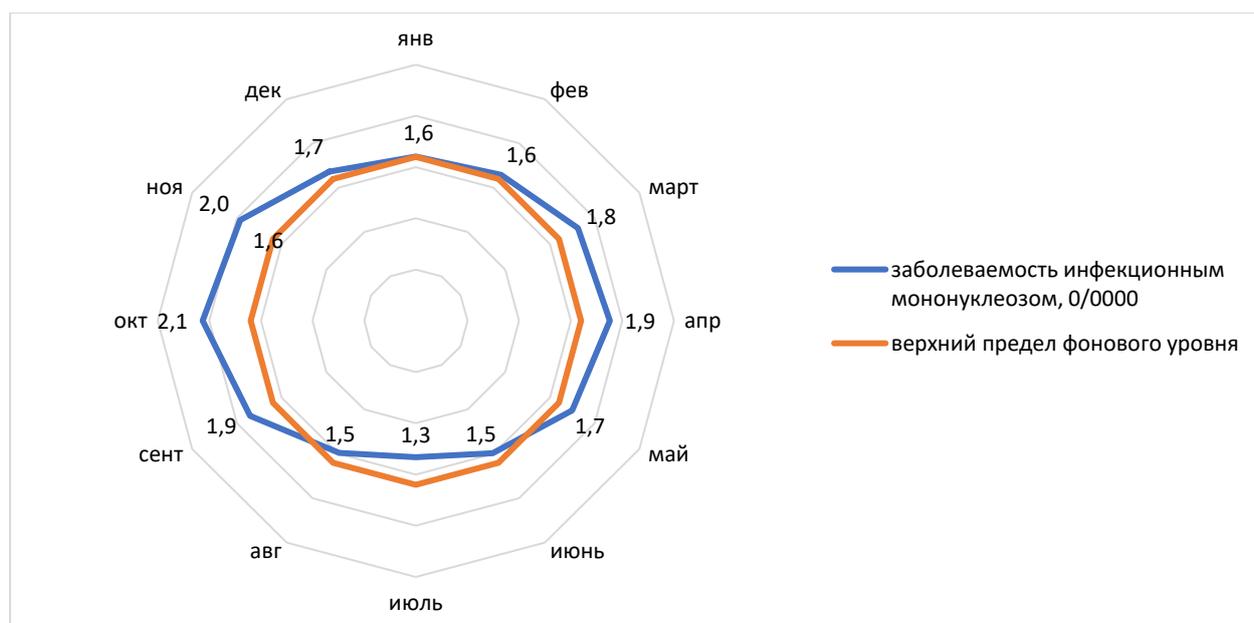


Рисунок 13 – Внутригодовая динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве: средние многолетние уровни за период 2010-2022 гг. (‰/0000)

В 2019 г. в Москве заболеваемость инфекционным мононуклеозом не имела выраженных внутригодовых изменений за исключением декабря, когда показатель существенно снизился. Этот месяц вошел в историю как начало распространения нового коронавируса, при этом в Российской Федерации (в том числе и в Москве)

первые случаи COVID-19 зарегистрированы только в марте 2020 г. На фоне интенсивного распространения SARS-Cov-2 в 2020 г. внутригодовая динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом характеризовалась выраженной весенне-осенней сезонностью. В 2021-2022 гг. подъемы в весенние и осенние месяцы сохранялись, но были менее выраженными (Рисунок 14).

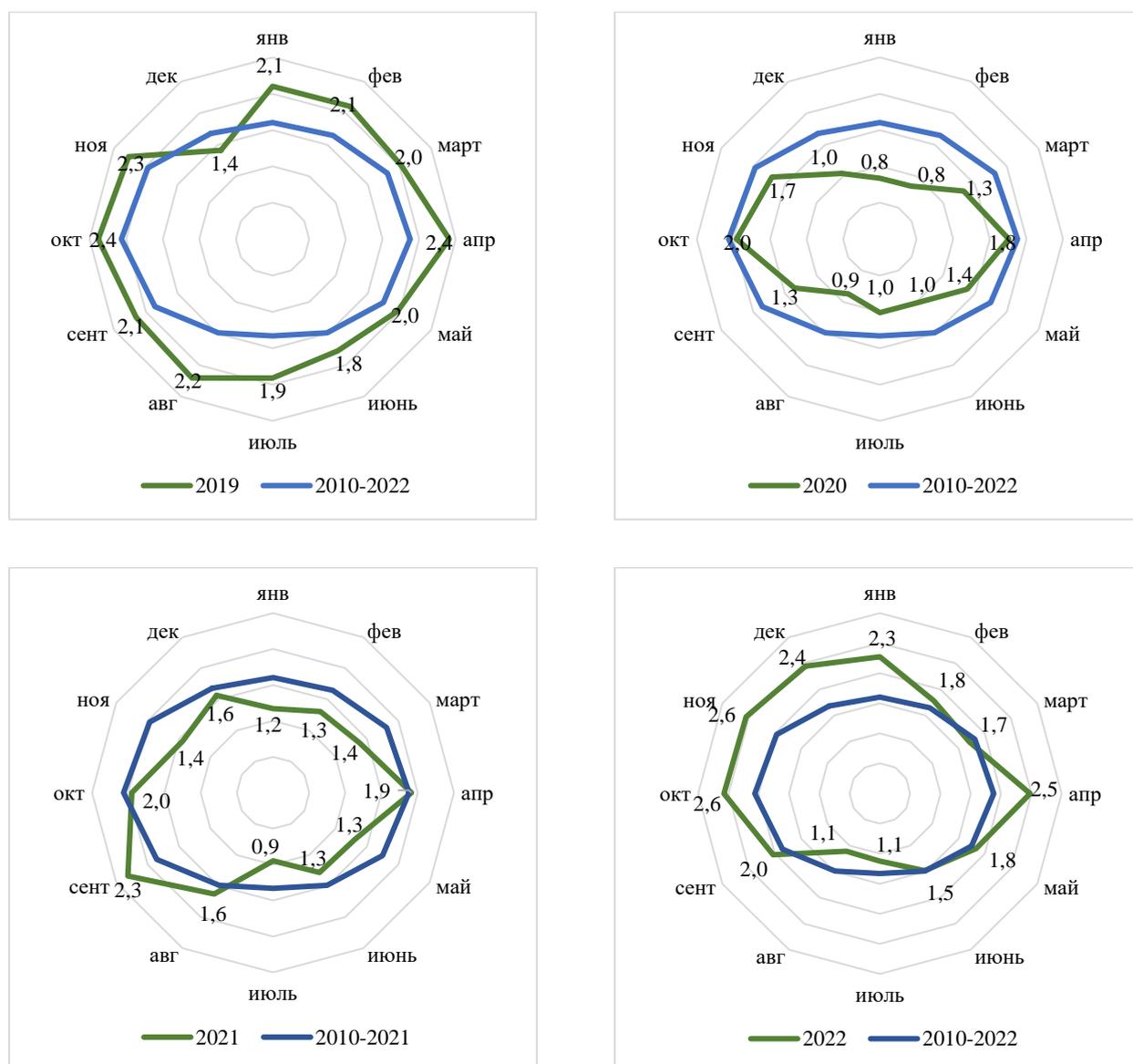


Рисунок 14 – Внутригодовая динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве в 2019-2022 гг. (‰/0000)

Для оценки вклада разных категорий населения в общее число случаев болезни проведен анализ структуры заболевших по возрастам, в которой достоверно преобладали лица 18 лет и старше – 28,7% (95% ДИ 28,2-29,1). Вторую позицию разделили дети 3-6 и 7-14 лет (23,4% (95% ДИ 22,9 – 23,8) и

22,6% (95% ДИ 22,1-23,1) соответственно). Удельный вес заболевших подростков 15-17 лет составил 13,0% (95% ДИ 12,6-13,4) и был значимо ниже предыдущих двух групп ( $p < 0,05$ ). На долю детей 1-2 лет пришлось 11,6% (95% ДИ 11,2-11,9), до 1 года – 0,8% (95% ДИ 0,7 – 0,9), различия достоверны ( $p < 0,05$ ), Рисунок 15.

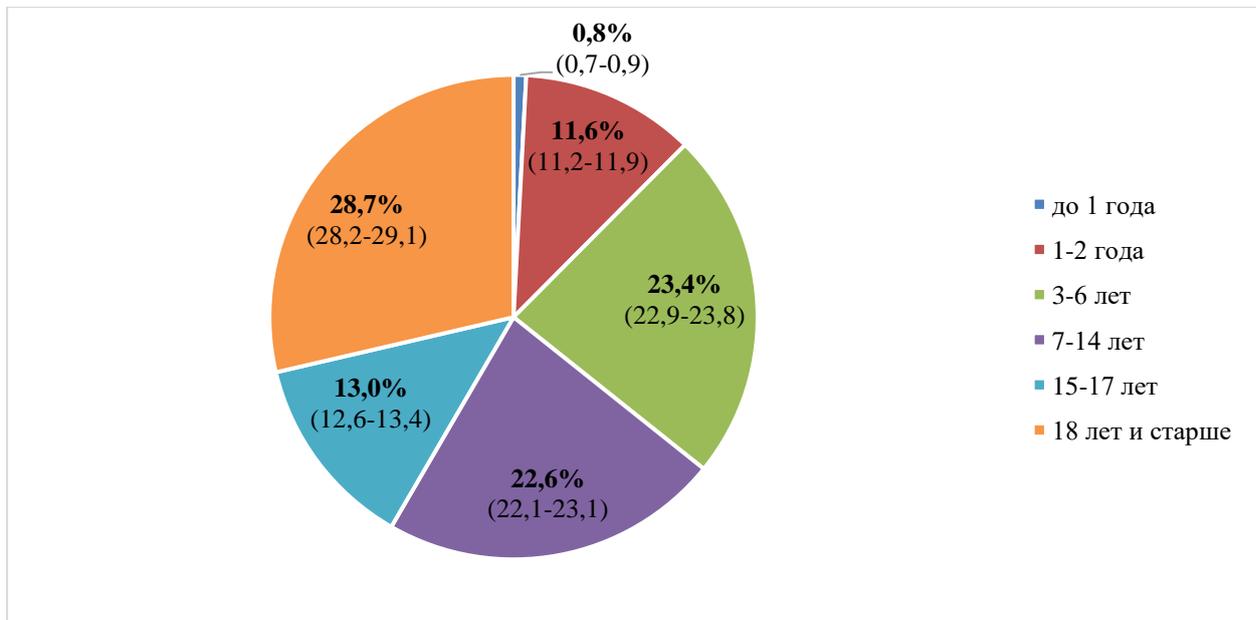


Рисунок 15 – Структура заболевших инфекционным мононуклеозом в Москве в 2010-2022 гг. по возрастам (% (95% ДИ))

Анализ интенсивных показателей позволил выявить основные группы риска по заболеваемости инфекционным мононуклеозом. Наиболее высокие средние многолетние уровни установлены среди детей 1-2, 3-6, 7-14 и 15-17 лет, Рисунок 16. Показатели в каждой из перечисленных возрастных групп были значимо выше таковых у детей до 1 года и взрослых 18 лет и старше ( $p < 0,05$ ). В отличие от Российской Федерации, где было зарегистрировано достоверное преобладание средних многолетних уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом детей 1-2 и 3-6 лет над другими группами за исключением детей до 1 года, в Москве показатели в возрасте 1-2, 3-6, 7-14 и 15-17 лет сопоставимы между собой ( $p > 0,05$ ). Это может быть следствием более высокой доступности и качества медицинской помощи в столице для всех категорий граждан.

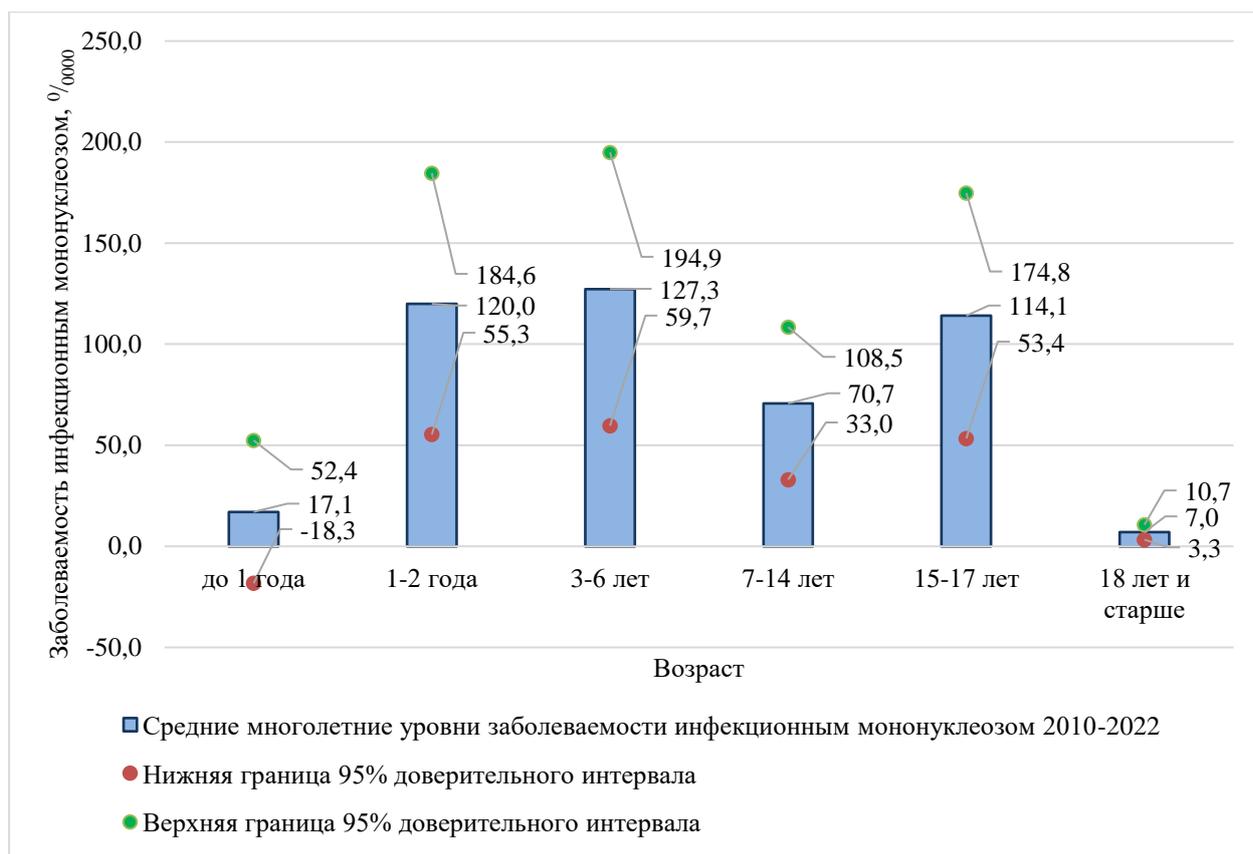


Рисунок 16 – Средние многолетние уровни заболеваемости инфекционным мононуклеозом в разных возрастных группах в Москве в 2010-2022 гг. ( $\text{‰}$ )

Несмотря на существенные различия в уровнях заболеваемости инфекционным мононуклеозом среди лиц разных возрастов, имело место синхронное динамическое изменение показателей во всех исследуемых группах в 2010-2022 гг. (Рисунок 17).

Таким образом, проведенный анализ позволил выявить основные проявления заболеваемости инфекционным мононуклеозом в г. Москве, для которой характерно наличие периодичности в многолетней динамике (период между двумя максимумами в 2010 и 2019 гг. составил 9 лет) и слабо выраженной осенне-весенней сезонности.

В 2010-2022 гг. в эпидемический процесс инфекционного мононуклеоза в столице вовлекались все категории населения, о чем свидетельствует синхронность подъемов и спадов в многолетней динамике заболеваемости. В структуре источников инфекции основной удельный вес составили взрослые 18 лет и старше.

Ведущей группой риска заболеваемости инфекционным мононуклеозом стали дети от 1 до 17 лет.

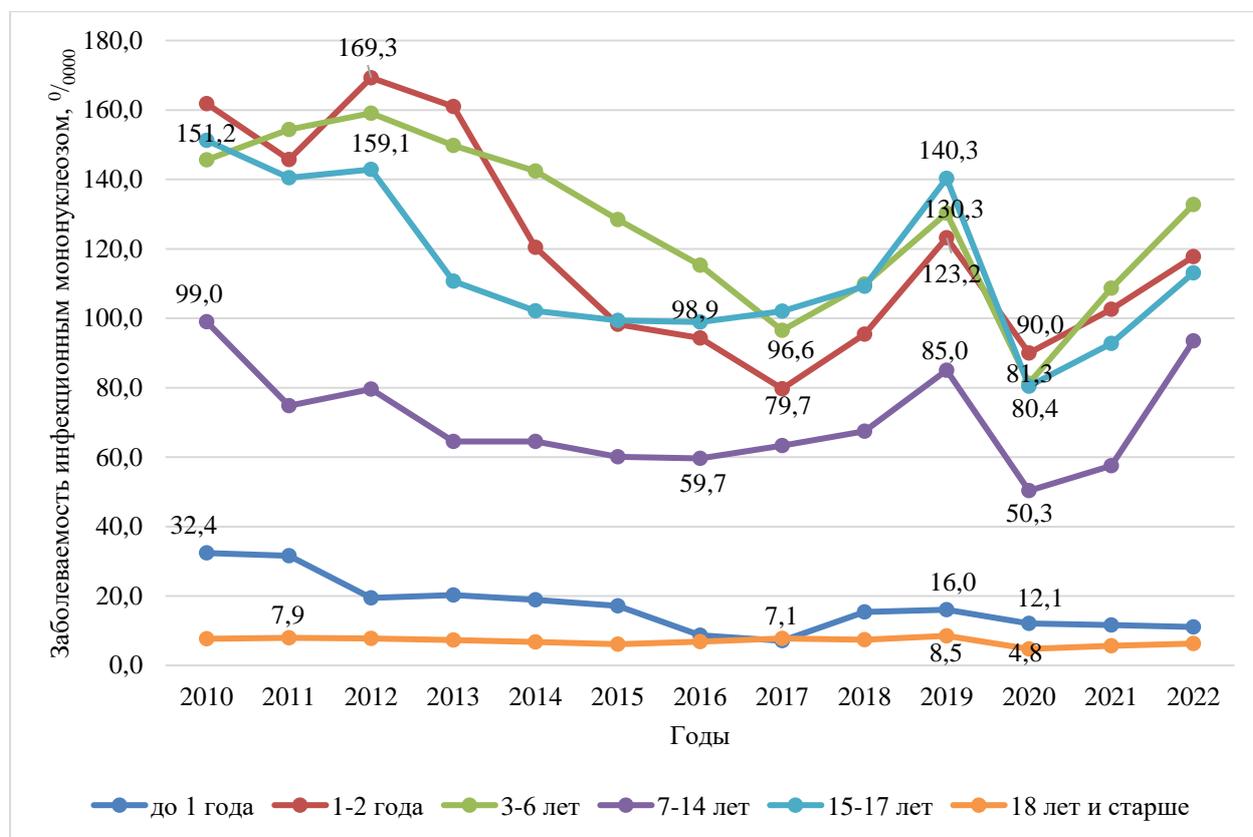


Рисунок 17 –Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в разных возрастных группах в Москве в 2010-2022 гг. (‰)

### Заключение к Главе 3

В ходе проведенного анализа установлено, что на фоне общей тенденции к росту заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации в 1990-2022 гг., ее значимого преобладания среди детей 1-2 и 3 - 6 лет над остальными возрастными группами, достоверного превалирования показателя городского населения над сельским, выявлена выраженная неоднородность средних многолетних уровней заболеваемости между отдельными субъектами страны, обусловленная, в первую очередь, отсутствием единых подходов к постановке диагноза. Так, в 2011-2022 гг. в Чеченской Республике выявлен всего один случай инфекционного мононуклеоза, а в Республике Ингушетия данный диагноз не был установлен ни одному пациенту. В перечень регионов с низким

показателем ( $M-2\sigma$ ) также вошли Республики Дагестан, Северная Осетия, Калмыкия, Алтай, Бурятия, Тыва, Саха (Якутия), Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская, Чукотский автономный округ, Оренбургская и Тульская области. Напротив, в Санкт-Петербурге, Республике Марий-Эл, Ярославской области и Камчатском крае заболеваемость существенно ( $M+3\sigma$ ) превышала среднее значение по стране.

Москва вошла в 69,4% регионов со средними уровнями, включенными в интервал  $M\pm\sigma$ , что позволило рассматривать столицу в качестве модельной территории для проведения дальнейших исследований.

На фоне продолжительного роста заболеваемости инфекционным мононуклеозом в стране, в Москве выявлено снижение показателей (2010-2015 гг.), их стабилизация на относительно низком уровне (2016-2017 гг.), рост в 2018 - 2019 гг., сменившийся спадом (2020 г.) и последующим интенсивным ростом в 2021-2022 гг. Данные особенности могут быть обусловлены разными интенсивностью течения эпидемического процесса и подходами к выявлению и регистрации случаев заболевания в столице по сравнению с другими субъектами Российской Федерации. В то же время, схожий характер изменений в многолетней динамике заболеваемости исследуемой нозологической формой в стране и в Москве на фоне интенсивного распространения SARS-CoV-2, может быть сопряжен с общностью ведущего механизма передачи двух возбудителей и введением изоляционных мероприятий, снятие которых привело к росту показателя в 2021 - 2022 гг.

В 2010-2022 гг. эпидемический процесс инфекционного мононуклеоза в Москве характеризовался наличием слабо выраженной осенне-весенней сезонности. В него вовлекались все категории населения, однако наиболее высокие средние многолетние уровни установлены среди детей 1-2, 3-6, 7-14 и 15-17 лет. Относительно высокие показатели заболеваемости инфекционным мононуклеозом в возрастных группах 7-14 и 15-17 лет могут быть следствием большей доступности и качества медицинской помощи в столице по сравнению с другими регионами.

Несмотря на то, что весомое число случаев инфекционного мононуклеоза обусловлено ВЭБ, полиэтиологичность этой нозологической формы не позволяет использовать данные о заболеваемости в качестве единственного источника информации о ВЭБ-инфекции и требует проведения анализа частоты выявления специфических маркеров присутствия вируса.

## ГЛАВА 4. СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЭБ - ИНФЕКЦИИ В РАЗНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ МОСКВЫ

Для оценки сероэпидемиологических особенностей ВЭБ-инфекции проведен анализ частоты выявления специфических иммуноглобулинов IgM VCA, IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA (%) в четырех группах индивидуумов, постоянно проживающих на территории г. Москвы.

Первая - «условно здоровые лица» - индивидуумы, прошедшие медицинский осмотр, у которых в момент обследования отсутствовали жалобы, а лабораторно-инструментальные показатели находились в границах референсных значений.

Вторая группа представлена лицами без признаков острого инфекционного заболевания, обратившимися в клиничко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования.

Представителями третьей группы стали пациенты, четвертой – медицинские работники разных медицинских организаций г. Москвы в возрасте 18 лет и старше.

### 4.1. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у условно здоровых жителей Москвы

Для исследования частоты выявления IgM VCA, IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA среди условно здоровых жителей Москвы из биобанка отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России получено 593 сыворотки, отобранные в 2010, 2016, 2019, 2020 и 2022 гг. от лиц в возрасте 18 лет и старше.

Суммарная частота выявления **IgM VCA** и **IgG EA** у условно здоровых лиц была сопоставима между собой и составила 4,0% (95% ДИ 2,5 – 5,5) и 4,7% (95% ДИ 2,9 – 6,5),  $p > 0,05$ .

В динамике по годам оба показателя претерпевали изменения, которые не были синхронными ( $r_s = 0,1$ ). Так, частота выявления IgM VCA была минимальной в 2020 г., когда ни у одного из обследованных индивидуумов данный маркер не обнаружен. Максимальное значение отмечено в 2022 г.

(10,0% (95% ДИ 3,8 – 16,2)). Наиболее низкий показатель IgG EA (2,2% (95% ДИ 0 – 5,2)) имел место в 2016 и 2020 гг., высокий – в 2010 г. (12,2% (95% ДИ 5,4 – 19,0)), Таблица 12.

Таблица 12 – Частота выявления IgM VCA и IgG EA среди условно здоровых жителей Москвы

Год	Число обследованных лиц	Выявлено								
		IgM VCA			IgG EA			Лиц с маркерами реактивации ВЭБ - инфекции		
		абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
2010	90	5	5,6	0,8 – 10,4	11	12,2	5,4 – 19,0	12	13,3	6,2 – 20,4
2016	90	8	8,9	3,0 – 14,8	2	2,2	0 – 5,2	9	10,0	3,8 – 16,2
2019	142	1	0,7	0 - 2,1	6	5,6	0,9 - 7,6	7	4,9	1,3 – 8,5
2020	92	0	0	-	2	2,2	0 - 5,2	2	2,2	0 – 4,6
2021	89	1	1,1	0 – 3,2	3	3,4	0 – 7,2	4	4,5	0,2 – 8,8
2022	90	9	10,0	3,8 – 16,2	4	4,4	0,2 – 8,6	13	14,4	7,1 – 21,7
Итого	593	24	4,0	2,5 – 5,5	28	4,7	2,9 – 6,5	47	7,9	5,8 – 10,0

На фоне развития пандемии COVID-19 частота выявления обоих маркеров сначала снизилась (2020 г.), а затем имела тенденцию к росту (2021 – 2022 гг.). Описанные изменения визуально сходны с динамикой заболеваемости инфекционным мононуклеозом, однако прямая абсолютная корреляционная связь была выявлена только с показателем IgG EA ( $r_s = 1,0$ ). Для IgM VCA коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,2. Наличие сильной значимой связи заболеваемости инфекционным мононуклеозом с частотой выявления IgG EA

у условно здоровых лиц при отсутствии таковой с IgM VCA указывает на то, что в исследуемый период времени важную роль в эпидемическом процессе могли играть индивидуумы с бессимптомной реактивацией ВЭБ - инфекции – скрытые источники инфекции.

Во всех случаях как IgM VCA, так и IgG EA были выявлены у лиц, ранее инфицированных ВЭБ, из чего можно предположить наличие у обследованных индивидуумов реактивации ВЭБ-инфекции.

Поскольку исследованные 593 сыворотки крови не были равномерно распределены по месяцам в зависимости от даты забора крови, использовать их для анализа внутригодовой динамики изменения частоты выявления специфических иммуноглобулинов не представилось возможным. Для решения этой задачи проведено проспективное продольное когортное исследование, в которое включено 92 условно здоровых жителя Москвы - мужчины и женщины в возрасте 18 - 60 лет. Каждый из них был обследован на наличие IgM VCA и IgG EA дважды с интервалом в шесть месяцев: октябрь-ноябрь 2019 г. и март-апрель 2020 г. (Таблица 13). Анализ полученных результатов выявил отсутствие достоверных различий между частотой выявления каждого исследуемого маркера у одних и тех же лиц в осенний и весенний периоды года ( $p>0,05$ ).

Таблица 13 – Частота выявления IgM VCA и IgG EA у 92 условно здоровых жителей Москвы в динамике осенью 2019 г. и весной 2020 г. (%)

Период года	IgM VCA			IgG EA		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
осень 2019	0	0	-	2	2,2	0 – 5,2
весна 2020	0	0	-	2	2,2	0 – 5,2

Анализ частоты выявления маркеров в зависимости от возраста обследованных лиц показал, что внутри одной группы показатели IgM VCA и IgG EA были сопоставимы между собой ( $p>0,05$ ). Имели место слабо выраженные

тенденции снижения частоты обнаружения IgM VCA и роста IgG EA по мере увеличения возраста индивидуумов (Таблица 14).

Таблица 14 – Частота выявления IgM VCA и IgG EA в зависимости от возраста условно здоровых лиц в Москве в 2010 – 2022 гг.

Возрастные группы	Обследовано, чел.	Выявлено IgM VCA			Выявлено IgG EA		
		абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
18-39 лет	342	18	5,3	2,9 – 7,7	9	2,6	1,0 – 4,2
40-59 лет	173	6	3,5	0,8 – 6,2	12	6,9	3,1 – 10,7
60 лет и старше	78	0	0	-	7	8,9	2,5 – 15,3
Всего	593	24	4,0	2,5 – 5,5	28	4,7	2,9 – 6,5

Среди условно здоровых мужчин и женщин не было выявлено различий в частоте выявления IgM VCA и IgG EA ( $p>0,05$ ), Таблица 15.

В то же время у условно здоровых взрослых мужчин и женщин по мере увеличения возраста имела место тенденция к снижению частоты обнаружения IgM VCA и росту – IgG EA. При этом, достоверные различия в показателях индивидуумов разных полов в возрастных группах 18 – 39, 40 – 59 и 60 лет и старше не установлены ( $p>0,05$ ).

Таблица 15 – Частота выявления IgM VCA и IgG EA у условно здоровых мужчин и женщин в 2010 – 2022 гг. (%)

Обследовано		Выявлено					
		IgM VCA			IgG EA		
		абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Мужчины	279	10	3,6	1,5 – 5,7	12	4,3	1,9 – 6,7
Женщины	314	14	4,5	2,2 – 6,8	16	5,1	2,7 – 7,5
Всего	593	24	4,0	2,5 – 5,5	28	4,7	2,9 – 6,5

Суммарная частота выявления **IgG VCA** в 2010 – 2022 гг. составила 99,2% (95% ДИ 98,5 – 99,9), что достоверно выше аналогичного показателя для **IgG EBNA** - 95,3% (95% ДИ 93,5 – 97,1),  $p < 0,05$  (Таблица 16).

Таблица 16 – Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA среди условно здоровых жителей Москвы

Год	Число обследованных лиц	Выявлено					
		IgG VCA			IgG EBNA		
		абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
2010	90	90	100	–	84	93,3	88,1 – 98,5
2016	90	88	97,8	94,8 – 100,8	83	92,2	86,6 – 97,8
2019	142	141	99,3	97,9 – 100,7	137	96,5	93,5 – 99,5
2020	92	91	98,9	96,2 – 101,6	88	95,7	91,5 – 99,9
2021	89	89	100	–	88	98,9	97,6 – 100,2
2022	90	89	98,9	96,8 – 101,0	85	94,4	89,6 – 99,2
Итого	593	588	99,2	98,5 – 99,9	565	95,3	93,5 – 97,1

В многолетней динамике изменения частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA в когорте условно здоровых лиц было выявлено наличие прямой незначимой корреляционной связи средней силы ( $r_s = 0,5$ ;  $r_s < T_{кр}$ ). При этом, показатели IgG EBNA имели незначительную тенденцию к росту, а IgG VCA сохранялись на стабильно высоком уровне во все исследуемые годы. Минимальные значения для исследуемых маркеров были выявлены в 2016 г. (IgG VCA – 97,8% (95% ДИ 94,8 – 100,8)); IgG EBNA – 92,2% (95% ДИ 86,6 – 97,8)); максимальные для IgG VCA - в 2010 и 2021 гг. (100% и 100% соответственно); IgG EBNA – в 2021 г. (98,9% (95% ДИ 97,6 – 100,2)), Рисунок 18.

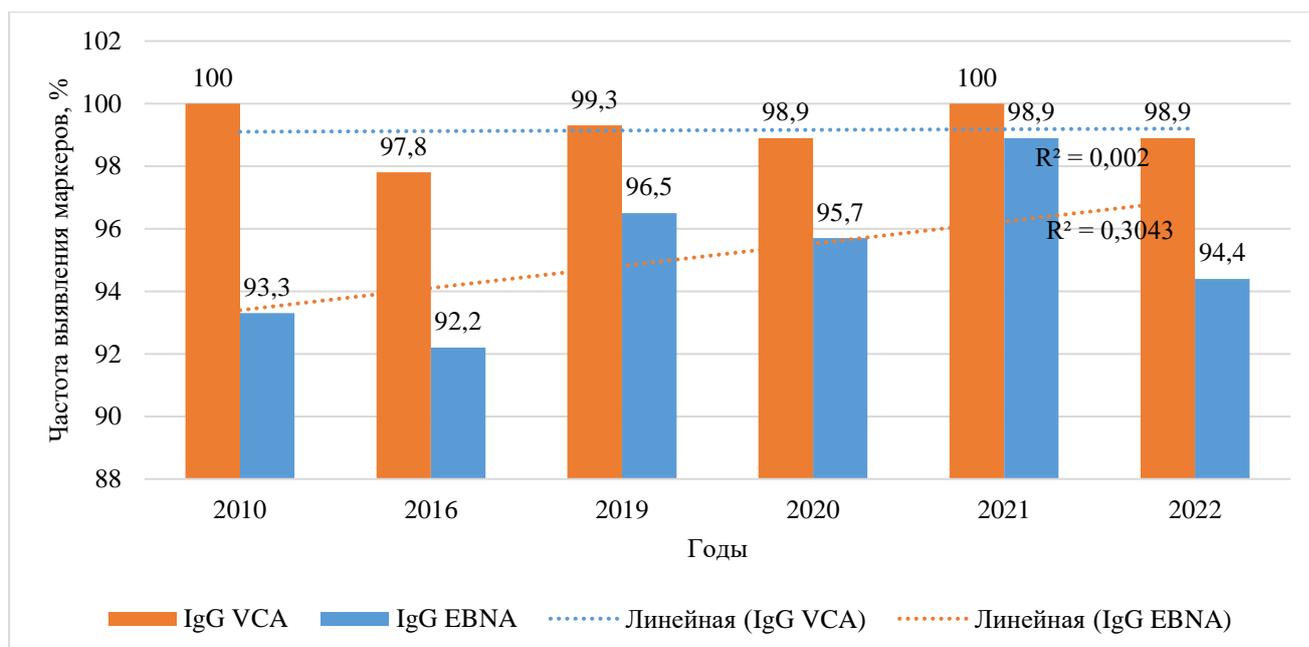


Рисунок 18 – Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA в когорте условно здоровых лиц в динамике в 2010, 2016, 2019, 2020, 2021 и 2022 гг. (%)

Для анализа внутригодовой динамики изменения частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA дважды с интервалом в шесть месяцев (октябрь-ноябрь 2019 г. и март-апрель 2020 г.) обследовано 92 условно здоровых жителя Москвы - мужчины и женщины в возрасте 18 - 60 лет. Оценивались частота выявления маркеров (%) и концентрация IgG VCA и IgG EBNA по коэффициенту позитивности (КП), за который принималось отношение оптической плотности исследуемого образца к критической оптической плотности, определенной согласно инструкции к набору реагентов.

Установлено отсутствие достоверных различий между показателями частоты выявления и изменения концентрации IgG VCA и IgG EBNA у одних и тех же взрослых условно здоровых лиц в осенний и весенний периоды года (Таблица 17). В то же время весной 2020 г. имело место незначительное снижение средних коэффициентов позитивности как для IgG VCA, так и IgG EBNA.

Анализ серопревалентности среди условно здоровых индивидуумов разных возрастных групп выявил достоверное преобладание частоты выявления IgG VCA над таковой IgG EBNA среди лиц 18 – 39 и 40 – 59 лет и отсутствие значимых изменений показателей по мере увеличения возраста (Таблица 18).

Таблица 17 – Частота выявления и средние коэффициенты позитивности IgG VCA и IgG EBNA у условно здоровых жителей Москвы в динамике осенью 2019 г. и весной 2020 г. (%)

Период года	IgG VCA		IgG EBNA	
	Частота выявления, % (95% ДИ)	Концентрация, средний КП	Частота выявления, % (95% ДИ)	Концентрация, средний КП
осень 2019	98,9% (96,8-101,0)	52,1 (40,6-63,6)	95,7% (91,5-99,9)	44,7 (35,2-54,2)
весна 2020	98,9% (96,8-101,0)	46,5 (34,6-58,4)	95,7% (91,5-99,9)	35,6 (27,4-43,8)

Таблица 18 – Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA в зависимости от возраста условно здоровых лиц в Москве в 2010-2022 гг.

Возрастные группы	Обследовано, чел.	Выявлено IgG VCA			Выявлено IgG EBNA		
		абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
18-39 лет	342	340	99,4	98,6 – 100,2	330	96,5	94,5 – 98,5
40-59 лет	173	170	98,3	96,4 – 100,2	159	91,9	87,8 – 96,0
60 лет и старше	78	78	100	-	76	97,4	93,8 – 101,0
Всего взрослые 18 лет и старше	593	588	99,2	98,5 – 99,9	565	95,3	93,5 – 97,1

Среди условно здоровых жителей Москвы не было выявлено различий в частоте выявления IgG VCA и IgG EBNA у совокупного числа обследованных мужчин и женщин ( $p > 0,05$ ), Таблицы 19 и 20.

Таблица 19 – Частота выявления IgG VCA у условно здоровых мужчин и женщин в 2010 – 2022 гг. в зависимости от возраста (%)

Возраст	Мужчины				Женщины			
	обсле- довано	выяв- лено	%	95% ДИ	обсле- довано	выяв- лено	%	95% ДИ
18-39 лет	163	161	98,8	97,1- 100,5	179	179	100	-
40-59 лет	82	82	100	-	91	88	96,7	93,0 – 100,4
60 лет и старше	34	34	100	-	44	44	100	-
Всего	279	277	99,3	98,4 – 100,2	314	311	99,0	97,9 – 100,1

Таблица 20 – Частота выявления IgG EBNA у условно здоровых мужчин и женщин в 2010 – 2022 гг. в зависимости от возраста (%)

Возраст	Мужчины				Женщины			
	обсле- довано	выяв- лено	%	95% ДИ	обсле- довано	выяв- лено	%	95% ДИ
18-39 лет	163	159	97,5	95,1 – 99,9	179	171	95,5	92,5 – 98,5
40-59 лет	82	79	96,3	92,2 – 100,4	91	80	87,9	81,2 – 94,6
60 лет и старше	34	34	100	-	44	42	95,4	89,1 – 101,7
Всего	279	272	97,5	95,7 – 99,3	314	293	93,3	90,5 – 96,1

Несмотря на более высокие показатели превалентности по обоим маркерам среди женщин 18 – 39 лет, различия с таковыми у мужчин не были значимыми, что может быть обусловлено малым размером выборки лиц данной возрастной категории. В группах 40 – 59 и 60 лет и старше показатели IgG VCA и IgG EBNA у лиц обоих полов также были сопоставимы между собой ( $p > 0,05$ ).

#### 4.2. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинично-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования

Всего в 2010-2022 гг. на наличие **IgM VCA** были обследованы 201361 человек без признаков инфекционного заболевания, амбулаторно обратившихся в клинично-диагностическую лабораторию, из них у 33493 выявлен указанный маркер. Частота выявления **IgM VCA** составила 16,6% (95% ДИ 16,4 - 16,8), что достоверно выше аналогичного показателя в группе условно здоровых лиц - 4,0% (95% ДИ 2,5 – 5,5),  $p < 0,05$ .

За аналогичный период времени **IgG EA** выявлен у 19050 из 107847 обследованных индивидуумов – 17,7% (95% ДИ 17,5-17,9), что достоверно выше, чем **IgM VCA** ( $p < 0,05$ ). Различия в числе обследованных лиц обусловлены тем, что не во всех случаях исследования проводились на весь комплекс специфических иммуноглобулинов к белкам ВЭБ. При сопоставлении частоты обнаружения **IgG EA** в исследуемой группе с условно здоровыми индивидуумами (4,7% (95% ДИ 2,9 – 6,5)) выявлено значимое преобладание показателя среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинично-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования ( $p < 0,05$ ).

В динамике по годам частота выявления маркеров претерпевала изменения (Рисунок 19), которые не были синхронными между собой ( $r_s = 0,4$ ; связь прямая средней силы), а также с заболеваемостью инфекционным мононуклеозом (в обоих случаях  $r_s = 0,1$  – связь слабая прямая). Несмотря на отсутствие значимых связей, периоды между максимальными значениями частоты выявления обоих маркеров, также, как и показателей заболеваемости инфекционным мононуклеозом, составили 9 лет.

Наиболее высокая частота обнаружения **IgM VCA** имела место в 2013 и 2022 гг. (21,7% (95% ДИ 21,1 – 22,3) и 18,8% (95% ДИ 17,9 – 19,7) соответственно), низкая – в 2015 г. (13,9% (95% ДИ 13,4 – 14,4)). Максимальный показатель для **IgG EA** отмечен в 2012 и 2021 гг. (19,9% (95% ДИ 18,9 – 20,9) и 20,4% (95% ДИ 19,3 – 21,5) соответственно), минимальный – в 2016 г.

(14,2% (95% ДИ 13,6 – 14,8)). Амплитуду изменения частоты выявления IgM VCA и IgG EA по годам можно считать существенной, поскольку различия между низкими и высокими показателями для каждого маркера достоверны ( $p < 0,05$ ).

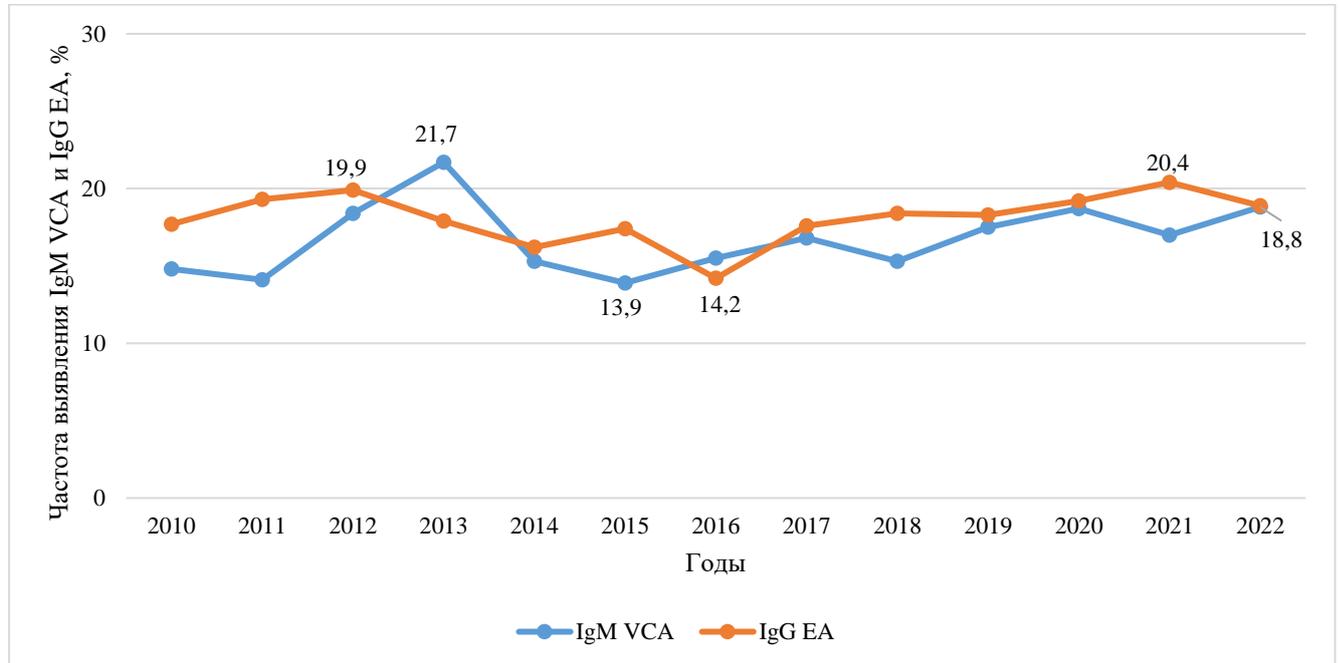


Рисунок 19 – Частота выявления IgM VCA и IgG EA (%) среди индивидуумов без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клиничко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг.

Описанные особенности многолетней динамики частоты выявления IgM VCA и IgG EA могут быть обусловлены разной степенью участия в эпидемическом процессе в отдельные годы лиц с первичной и реактивацией ВЭБ - инфекцией, при которых в первом случае чаще выявляется IgM VCA, во втором – IgG EA. Отсутствие значимой корреляционной связи между показателями обнаружения маркеров и заболеваемостью инфекционным мононуклеозом является следствием многих факторов, наиболее вероятными из которых представляются наличие нескольких этиологических агентов, вызывающих сходные клинические проявления, возможность постановки диагноза без лабораторной расшифровки, а также существенный вклад в эпидемический процесс лиц с реактивацией ВЭБ-инфекции.

При сопоставлении частоты выявления IgM VCA и IgG EA среди лиц без признаков инфекционного заболевания, обратившихся в клинко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования, и условно здоровых индивидуумов в динамике в 2010, 2016, 2019 – 2022 гг. какой-либо значимой корреляционной связи не обнаружено ( $r_s = -0,1$  и  $-0,1$  соответственно).

В отличие от многолетней динамики, изменение частоты выявления IgM VCA и IgG EA по месяцам за исследуемый период времени было синхронным ( $r_s = 0,8$ ; связь прямая сильная значимая). Наиболее высокие показатели регистрировались с мая по сентябрь и в январе месяце - в период низкой заболеваемости инфекционным мононуклеозом (Рисунок 20). Данная особенность может быть обусловлена отсроченной выработкой IgM VCA и IgG EA и их последующей циркуляцией в кровяном русле в течение нескольких месяцев. В то же время сезонные изменения средних многолетних уровней для обоих маркеров были слабо выражены.

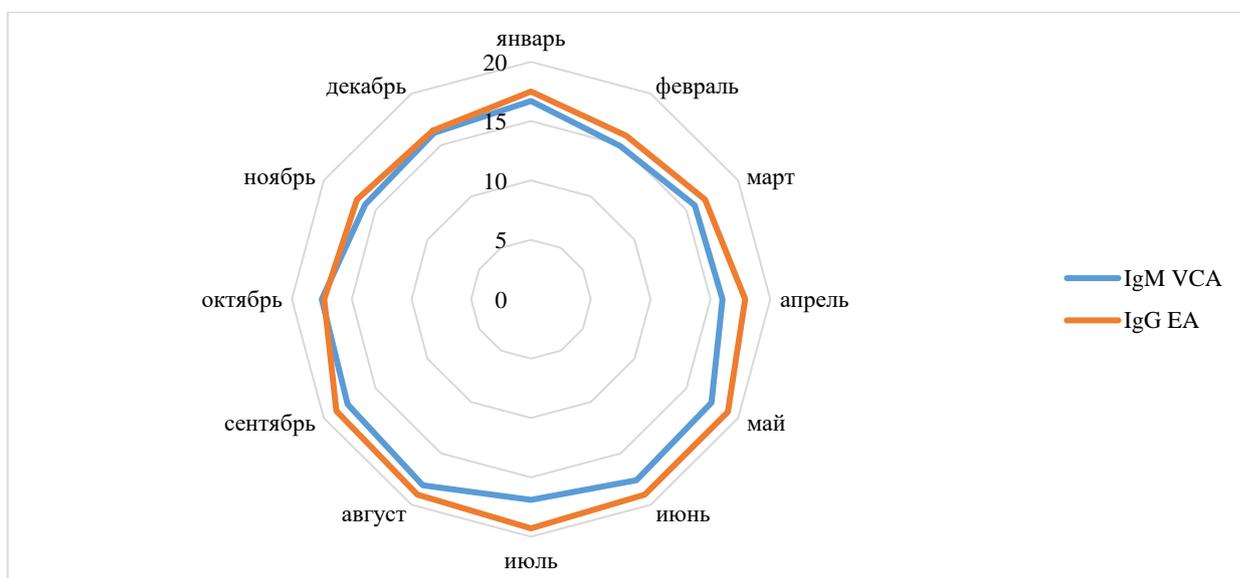


Рисунок 20 – Частота выявления IgM VCA и IgG EA (%) среди индивидуумов без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг. в динамике по месяцам

Для определения особенностей внутригодовой динамики выявления специфических иммуноглобулинов к белкам ВЭБ в отдельные годы дополнительно были изучены показатели в период развития пандемии COVID-19 (Рисунок 21).

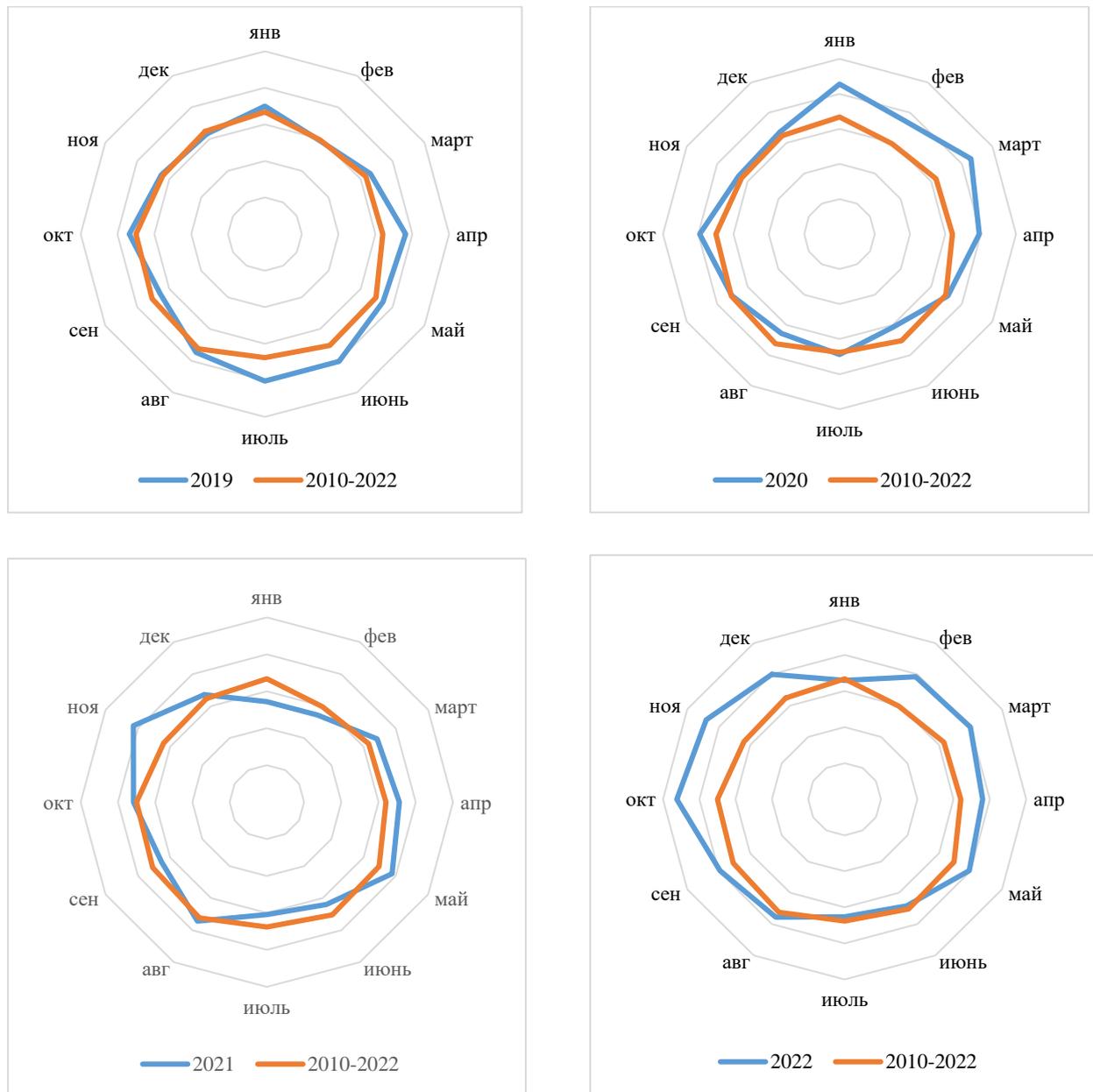


Рисунок 21 – Динамика изменения частоты выявления IgM VCA по месяцам в 2019 – 2022 гг. (%)

В 2019 г. рост частоты обнаружения IgM VCA произошел на месяц раньше, по сравнению с многолетними данными за 2010 – 2022 гг., и был более выраженным. На фоне интенсивного распространения SARS-Cov-2 в 2020 г. IgM VCA выявлялись значительно чаще в период с января по апрель,

дополнительный подъем показателя отмечен в октябре. При этом максимальные уровни заболеваемости COVID-19 в Москве имели место на один два месяца позже - в мае и декабре 2020 г. В 2021 г. превышение среднего многолетнего уровня частоты выявления IgM VCA отмечено с марта по май и в ноябре, в то время как пики заболеваемости COVID-19 пришлись на июнь и ноябрь месяцы. В январе 2022 г. было объявлено о распространении в столице штамма SARS-Cov-2 омикрон. Первый интенсивный подъем показателя IgM VCA в этом году отмечен с февраля по май месяцы. Затем, после незначительного снижения в июне и июле, частота выявления маркера существенно выросла и оставалась на высоком уровне в период с августа по декабрь 2022 г.

Частота выявления IgG EA в 2019 г. существенно не отличалась от многолетней за 2010 – 2022 гг. (Рисунок 22) Наиболее высокие уровни отмечены в апреле и с июля по октябрь месяцы. В 2020 г. на фоне распространения SARS - Cov - 2 выявлено два выраженных подъема показателя IgG EA весной и осенью. В 2021 и 2022 гг. в отдельные месяцы частота обнаружения данного маркера существенно превышала многолетний уровень, что может быть обусловлено активизацией эпидемического процесса, в первую очередь за счет реактивации ВЭБ-инфекции.

При сопоставлении частоты выявления исследуемых маркеров с заболеваемостью инфекционным мононуклеозом в 2019 г. установлено отсутствие существенных изменений всех показателей в динамике по месяцам. В 2020 г. на фоне низких уровней и выраженной осенне-весенней сезонности заболеваемости частота выявления IgM VCA и IgG EA в отдельные месяцы была существенно выше средней многолетней. Рост заболеваемости в 2021 г. не оказал существенного влияния на уровни выявления маркеров. Это подтверждает предположение, что в период развития пандемии COVID-19 снижение заболеваемости инфекционным мононуклеозом сопряжено не только с введением изоляционных мероприятий, но и с погрешностями регистрации данной нозологической формы. В 2022 г. все три показателя были выше средних многолетних значений на протяжении 8 – 10 месяцев, а в июне их уровень был наиболее низким.

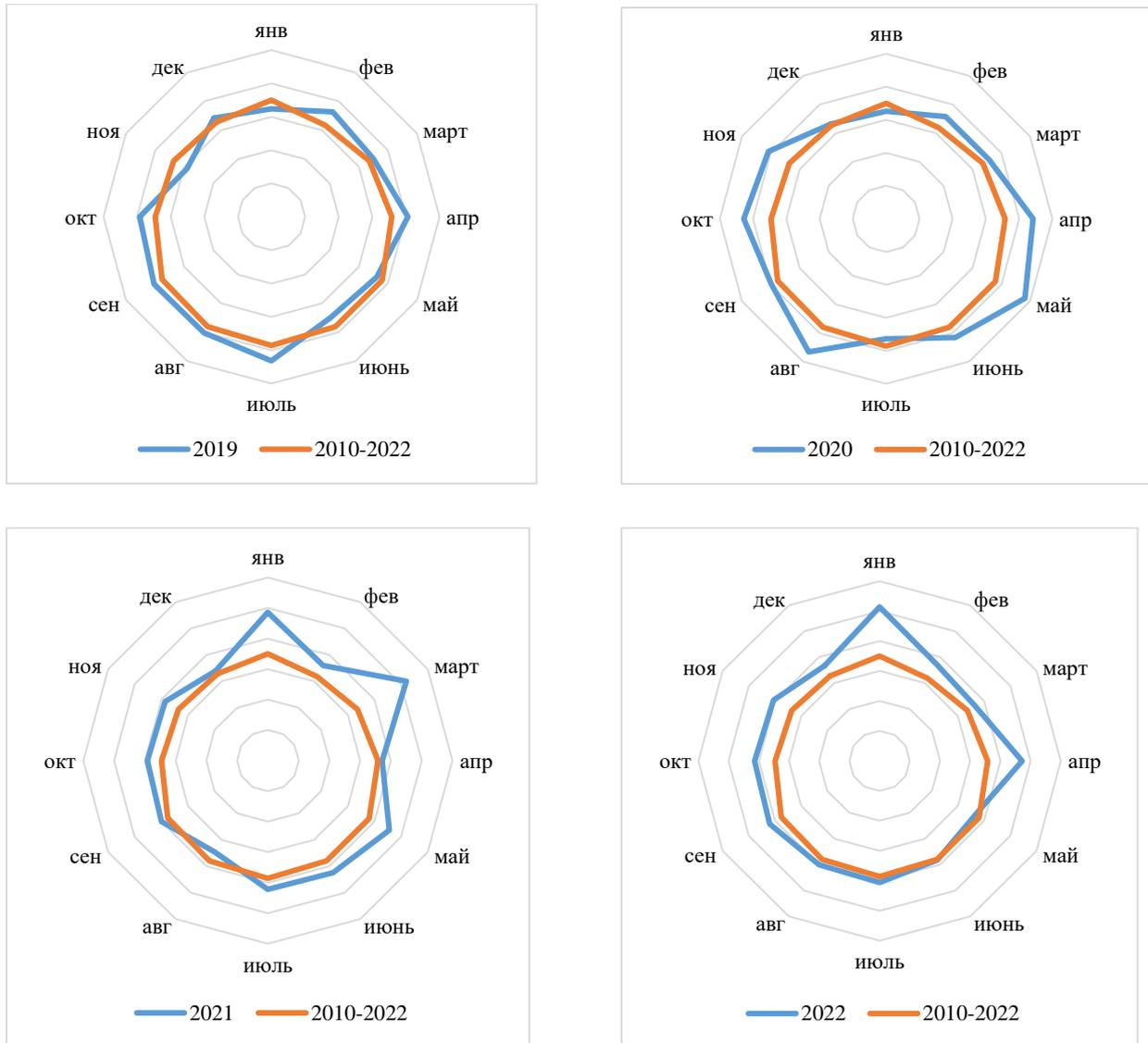


Рисунок 22 – Динамика изменения частоты выявления IgG EA по месяцам в 2019 – 2022 гг. (%)

Анализ частоты обнаружения IgM VCA и IgG EA в 2010 – 2022 гг. в зависимости от возраста позволил выявить группы с наиболее высокими показателями (Рисунок 23). Так, максимальный уровень IgM VCA имел место среди подростков 15 – 17 лет (40,5% (95% ДИ 39,7 – 41,3)). В остальных возрастных когортах данный показатель был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ). У детей до 1 года и взрослых 60 лет и старше частота выявления IgM VCA являлась сопоставимой (4,5% (95% ДИ 3,6 – 5,3) и 4,9% (95% ДИ 4,4 – 5,5) соответственно),

$p > 0,05$ . В целом данный маркер обнаруживался достоверно чаще среди детей 0 – 17 лет (22,4% (95% ДИ 22,2 – 22,7)), нежели взрослых 18 лет и старше (9,9% (95% ДИ 9,7 – 10,1)), что сопоставимо с группами риска по заболеваемости инфекционным мононуклеозом и подтверждает выдвинутое ранее предположение об идентификации IgM VCA преимущественно при первичной инфекции.

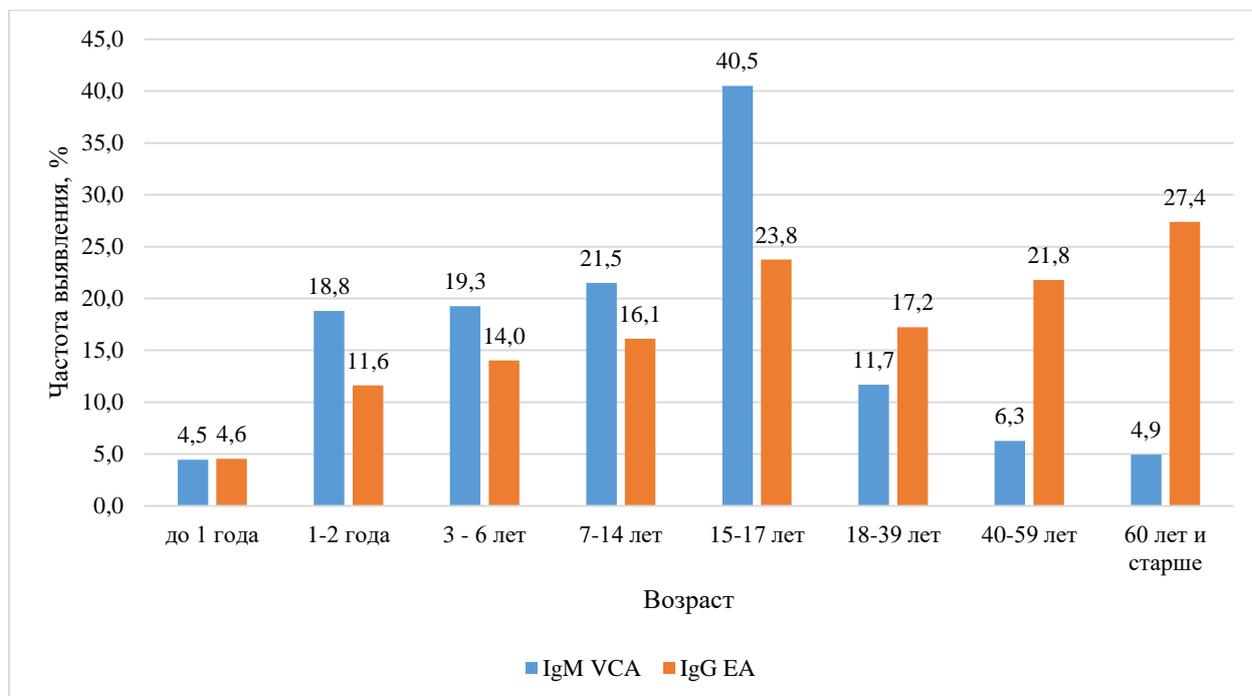


Рисунок 23 – Частота выявления IgM VCA и IgG EA в 2010 – 2022 гг. в разных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования (%)

Частота выявления IgG EA в 2010 – 2022 гг. постепенно увеличивалась по мере взросления, достигнув уровня 23,8% (95% ДИ 22,9 – 24,6) среди лиц 15 – 17 лет. В группе 18 – 39 лет имело место достоверное снижение показателя (17,2% (95% ДИ 16,8 – 17,6)),  $p < 0,05$ . Затем тенденция к росту продолжилась и в возрасте 60 лет и старше зарегистрирован максимум (27,4% (95% ДИ 25,9 – 28,8)), значимо превышающий частоту выявления IgG EA в других группах ( $p < 0,05$ ). При сопоставлении показателя у детей 0 – 17 лет (16,1% (95% ДИ 15,8 – 16,5)) и взрослых 18 лет и старше (19,3% (95% ДИ 19,0 – 19,7)), среди последних превышение являлось достоверным

( $p < 0,05$ ). Описанная тенденция является следствием постепенного увеличения от младших к старшим возрастным группам превалентности маркеров ВЭБ - инфекцией, реактивация которой у взрослых может протекать стерто, без характерных проявлений инфекционного мононуклеоза, что определяет отсутствие регистрации данных случаев как инфекционной патологии.

Установлено значимое превышение частоты выявления IgM VCA среди лиц 18 – 39 и 60 лет и старше (11,7% (95% ДИ 11,4 – 11,9) и 4,9% (95% ДИ 4,4 – 5,5) соответственно), и IgG EA во всех описываемых возрастных группах (18-39 лет – 17,2% (95% ДИ 16,8 – 17,6); 40-59 лет – 21,8% (95% ДИ 21,1 – 22,4); 60 лет и старше – 27,4% (95% ДИ 25,9 – 28,8)), по сравнению с таковой в группе условно здоровых индивидуумов ( $p < 0,05$ ).

Частота выявления IgM VCA и IgG EA в различных возрастных группах в динамике по годам не была постоянной. Проведенный корреляционный анализ позволил выявить группы со сходными изменениями показателей в 2010 – 2022 гг. Так, общность многолетней динамики частоты выявления IgM VCA установлена для всех детей в возрасте до 14 лет, что, вероятно, является следствием их заражения внутри семьи, а также в детских организованных коллективах (Таблица 21).

Прямая сильная значимая корреляционная связь имела место между показателями в группах детей дошкольного возраста и взрослых 18 – 39 лет, а также лиц 3 – 6 и 40 – 59 лет, 1 – 2 и 60 лет и старше. Полученный результат свидетельствует, прежде всего, об инфицировании в результате тесных внутрисемейных контактов. Сильная прямая значимая корреляционная связь между группами взрослых индивидуумов 18 – 39 и 40 – 59 лет может быть обусловлена их эпидемиологическим взаимодействием в транспорте, профессиональных коллективах и других общественных местах.

В отличие от IgM VCA, не было обнаружено сходство динамики изменения показателя IgG EA в группах детей до 14 лет (Таблица 22).

Таблица 21 – Корреляционная связь между динамикой частоты выявления IgM VCA (%) в 2010 – 2022 гг. в разных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ )	1-2 года	3 - 6 лет	7-14 лет	15-17 лет	18-39 лет	40-59 лет	60 лет и старше
до 1 года	0,7*	0,7*	0,7*	- 0,003	0,8*	0,5	0,2
1-2 года	-	0,8*	0,7*	0,2	0,8*	0,6	0,7*
3 - 6 лет	-	-	0,8*	0,1	0,8*	0,7*	0,3
7-14 лет	-	-	-	0,2	0,6	0,5	0,1
15-17 лет	-	-	-	-	- 0,1	0,4	0,2
18-39 лет	-	-	-	-	-	0,7*	0,4
40-59 лет	-	-	-	-	-	-	0,5
Примечание – * связь значимая: $r_s > T_{кр}$ .							

Таблица 22 – Корреляционная связь между динамикой частоты выявления IgG EA (%) в 2010 – 2022 гг. в разных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ )	1-2 года	3 - 6 лет	7-14 лет	15-17 лет	18-39 лет	40-59 лет	60 лет и старше
до 1 года	0,6	0,3	- 0,2	0,3	0,8*	0,3	0,5
1-2 года	-	0,3	0,2	0,6	0,7*	0,5	0,8*
3 - 6 лет	-	-	0,3	0,6	0,7*	0,8*	0,5
7-14 лет	-	-	-	0,4	- 0,1	0,5	0,4
15-17 лет	-	-	-	-	0,4	0,6	0,5
18-39 лет	-	-	-	-	-	0,8*	0,7*
40-59 лет	-	-	-	-	-	-	0,7*
Примечание – * связь значимая: $r_s > T_{кр}$ .							

В то же время, сильные прямые корреляционные связи, аналогичные таковым для IgM VCA, были установлены между частотой выявления IgG EA у детей до шести лет и взрослых 18 – 39 лет, лиц 3 – 6 и 40 – 59 лет, 1 – 2 и 60 лет и старше, 18 – 39 и 40 – 59 лет. Дополнительно сильная прямая связь имела место между показателями во всех трех группах взрослых индивидуумов. Полученные данные еще раз подчеркивают роль каждого из описываемых маркеров в диагностике ВЭБ - инфекции и свидетельствуют о роли тесных контактов внутри семьи или организованных коллективов в поддержании эпидемического процесса.

Многолетняя динамика частоты обнаружения IgM VCA и IgG EA среди мужчин и женщин имела синхронный характер ( $r_s = 0,9$  и  $0,7$  соответственно; в обоих случаях связь прямая сильная значимая), Рисунки 24 и 25.



Рисунок 24 – Частота выявления IgM VCA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг.

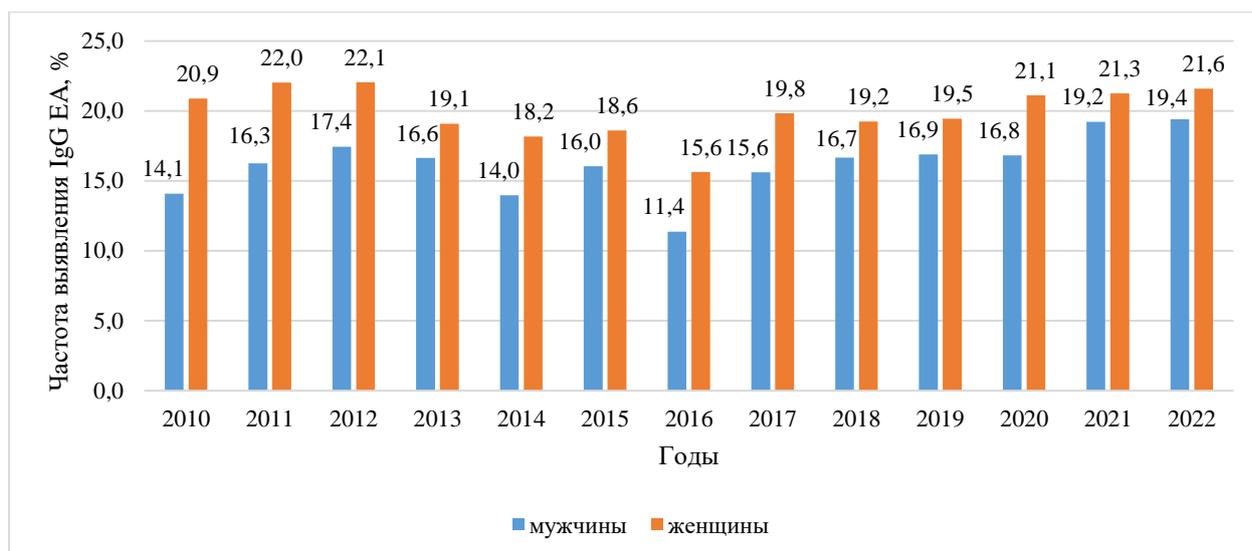


Рисунок 25 – Частота выявления IgG EA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг.

Во все годы, за исключением 2021 и 2022 гг., частота выявления IgM VCA у мужчин была выше таковой женщин. Частота выявления IgG EA, напротив, на протяжении всего периода исследования была выше у женщин.

В целом в 2010 – 2022 гг. установлено достоверное преобладание показателя IgM VCA у лиц мужского пола (мужчины - 17,2% (95% ДИ 16,9 – 17,4), женщины - 16,2% (95% ДИ 16,0 – 16,4),  $p < 0,05$ ), а IgG EA у индивидуумов женского пола (мужчины - 15,5% (95% ДИ 15,2 – 15,8), женщины - 19,3% (95% ДИ 19,0 – 19,7),  $p < 0,05$ ), что может быть следствием более частой реактивации ВЭБ - инфекции у последних.

При оценке частоты обнаружения исследуемых маркеров у мужчин и женщин в зависимости от их возраста установлено, что у детей по мере взросления оба показателя имели тенденцию к росту с максимумом в группе лиц 15 – 17 лет. В более старших возрастных когортах частота выявления IgM VCA постепенно снижалась и среди индивидуумов 60 лет и старше составила 5,2% (95% ДИ 4,3 – 6,2) у мужчин и 4,8% (95% ДИ 4,1 – 5,5) у женщин,  $p > 0,05$  (Рисунок 26). Снижение показателя IgG EA по сравнению с группой 15 – 17 лет отмечено среди индивидуумов обоих полов в возрасте 18 – 39 лет. Затем частота

выявления данного маркера постепенно росла по мере увеличения возраста и достигла своего максимума среди лиц 60 лет и старше (23,8% (95% ДИ 21,3 – 26,3) у мужчин и 28,9% (95% ДИ 27,2 – 30,7) у женщин,  $p < 0,05$  (Рисунок 27).

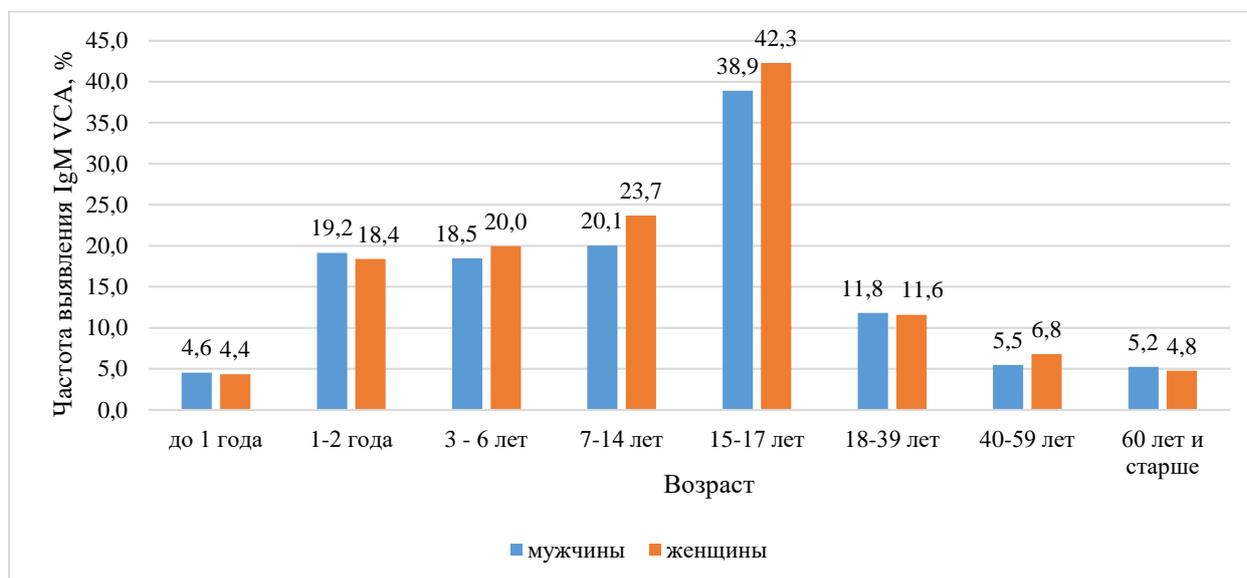


Рисунок 26 – Частота выявления IgM VCA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг. в зависимости от возраста

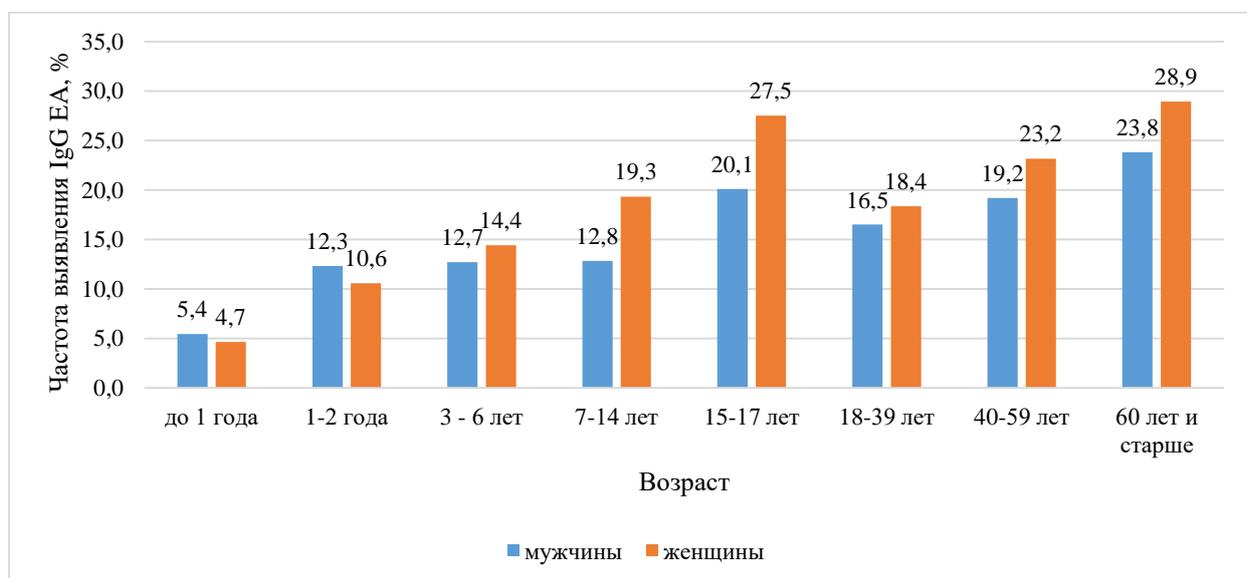


Рисунок 27 – Частота выявления IgG EA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг. в зависимости от возраста

Сопоставление показателей между индивидуумами разных полов выявило достоверное преобладание у женщин частоты обнаружения IgM VCA в возрастных группах 3 – 6, 7 – 14, 15 – 17 и 40 – 59 лет, а IgG EA – во всех за исключением детей до 1 года и 1 – 2 лет ( $p < 0,05$ ), Таблица 23. Такие различия могут быть связаны с особенностями гормональных изменений у лиц женского пола, которые, вероятно, способствуют развитию реактивации ВЭБ – инфекции.

Таблица 23 – Частота выявления IgM VCA и IgG EA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг. в разных возрастных группах

Возраст	IgM VCA				IgG EA			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	%	95% ДИ						
До 1 года	4,6	3,4-5,7	4,4	3,2-5,6	5,4	3,5-7,4	4,7	2,7-6,6
1-2 года	19,2	18,4-19,9	18,4	17,6-19,2	12,3	11,2-13,4	10,6	9,5-11,7
3-6 лет	18,5*	17,9-19,0	20,0*	19,4-20,5	12,7*	12,0-13,5	14,4*	13,7-15,2
7-14 лет	20,1*	19,5-20,6	23,7*	22,9-24,4	12,8*	12,3-13,4	19,3*	18,6-20,1
15-17 лет	38,9*	37,8-40,0	42,3*	41,2-43,5	20,1*	19,1-21,1	27,5*	26,0-29,0
18-39 лет	11,8	11,4-12,3	11,6	11,3-11,9	16,5*	15,8-17,2	18,4*	17,8-19,0
40-59 лет	5,5*	5,0-5,9	6,8*	6,4-7,2	19,2*	18,2-20,2	23,2*	22,3-24,0
60 лет и старше	5,2	4,3-6,2	4,8	4,1-5,5	23,8*	21,3-26,3	28,9*	27,2-30,7
Примечание – * различия между показателями у мужчин и женщин достоверны ( $p < 0,05$ )								

Таким образом, несмотря на отдельные сходства проявлений в уровнях и динамике показателей обнаружения IgM VCA и IgG EA в группе лиц без признаков

острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинико-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг. и заболеваемости населения Москвы инфекционным мононуклеозом (периодичность многолетней динамики с шагом 9 лет; сезонные колебания; достоверно более высокие уровни показателей IgM VCA и заболеваемости в группе детей до 17 лет по сравнению со взрослыми ( $p < 0,05$ )), сведения о частоте выявления специфических маркеров присутствия возбудителя являются более объективными для оценки эпидемического процесса ВЭБ-инфекции.

Анализ указанных показателей позволил выявить дополнительные эпидемиологические особенности. Так, изменение частоты обнаружения специфических иммуноглобулинов среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинико-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования, в зависимости от возраста показало, что подростки 15 – 17 лет достоверно чаще по сравнению с иными группами ( $p < 0,05$ ) переносят первичную ВЭБ - инфекцию, в то время как частота реактиваций инфекционного процесса нарастает по мере увеличения возраста и является максимальной в группе «60 лет и старше». При этом лица с первичным инфицированием и реактивацией ВЭБ - инфекции в равной степени могут быть источниками инфекции, в отношении которых должны проводиться противоэпидемические мероприятия.

Было установлено, что условно здоровые лица, а также индивидуумы без клинических проявлений острого инфекционного заболевания образуют когорту скрытых источников инфекции, величина которой является достаточно постоянной и не зависит от сезонных изменений. Их вовлеченность в социальные процессы способствует распространению ВЭБ посредством доступных механизмов передачи, в том числе при участии в донорстве органов и тканей, крови и ее компонентов.

Наличие сильных значимых прямых корреляционных связей в многолетней динамике изменения частоты обнаружения IgM VCA и IgG EA в отдельных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания

свидетельствует о роли социальных контактов в регулировании интенсивности эпидемического процесса ВЭБ - инфекции. Так, общность показателя выявления IgM VCA для детей дошкольного и школьного возраста может быть следствием их преимущественного заражения в детских организованных коллективах; для детей до 1 года и взрослых 18 – 39 лет – тесных внутрисемейных контактов; IgM VCA и IgG EA для лиц 18 – 39 и 40 – 59 лет - взаимодействия в транспорте, профессиональных коллективах и других общественных местах.

Кроме того, были установлены особенности вовлечения в эпидемический процесс лиц разного пола. Значимое преобладание частоты выявления IgG EA у женщин над таковым у мужчин ( $p < 0,05$ ), как среди совокупного числа обследованных лиц, так и в отдельных возрастных группах, указывает на более частое развитие у лиц женского пола реактивации ВЭБ - инфекции. Причины таких различий могут быть обусловлены особенностями функционирования репродуктивной системы.

Исследование многолетней динамики показателей выявления специфических маркеров присутствия возбудителя в двух независимых когортах позволило подтвердить высказанные ранее предположения о причинах спада заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве в 2020 г. на фоне развития пандемии COVID-19. Так, отсутствие снижения частоты выявления специфических иммуноглобулинов среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания указывает, в первую очередь, на погрешности регистрации случаев заболевания, а более низкий показатель как для IgM VCA, так и IgG EA в 2020 г. по сравнению с 2019 и 2021 – 2022 гг. в когорте условно здоровых лиц свидетельствует о роли изоляционных мероприятий в регуляции интенсивности аэрозольного механизма передачи ВЭБ.

На наличие **IgG VCA** в 2010 – 2022 гг. всего обследовано 165645 человек всех возрастных групп без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования, из них у 124548 индивидуумов (75,2% (95% ДИ 75,0 – 75,4)) выявлен указанный маркер. За аналогичный период времени **IgG EBNA** выявлены

у 117374 из 166413 обследованных лиц (70,5% (95% ДИ 70,3 – 70,7)). Частота обнаружения IgG EBNA была достоверно ниже таковой IgG VCA,  $p < 0,05$ .

У лиц без признаков острых инфекционных заболеваний, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг., частота выявления IgG VCA и IgG EBNA была достоверно ниже, чем в группе условно здоровых индивидуумов (99,2% (95% ДИ 98,5 – 99,9) и 95,3% (95% ДИ 93,5 – 97,1) соответственно),  $p < 0,05$ .

В динамике по годам изменения показателей IgG VCA и IgG EBNA носили синхронный характер ( $r_s = 0,7$ ;  $r_s > T_{кр}$  – связь прямая сильная значимая) и имели тенденцию к росту, Таблица 24. Для наглядности данные дополнительно представлены в виде Рисунка 28.

Таблица 24 – Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг. (%)

Год	IgG VCA	95% ДИ	IgG EBNA	95% ДИ
2010	71,7	70,5 – 72,9	66,7	65,3 – 68,1
2011	74,8	73,6 – 76,0	72,1	71,2 – 73,0
2012	75	74,1 – 75,9	70,7	69,8 – 71,6
2013	73,6	73,0 – 74,2	69,0	68,3 – 69,7
2014	74,5	73,9 – 75,1	69,3	68,7 – 69,9
2015	74,6	74,0 – 75,2	69,7	69,0 – 70,4
2016	75,2	74,6 – 75,8	68,8	68,1 – 69,5
2017	74,1	73,5 – 74,7	71,7	71,0 – 72,4
2018	75,9	75,3 – 76,5	71,1	70,4 – 71,8
2019	76,0	75,4 – 76,6	71,0	69,3 – 71,7
2020	79,7	78,8 – 80,6	75,2	74,3 – 76,1
2021	77,3	76,4 – 78,2	74,5	73,6 – 75,4
2022	74,1	73,0 – 75,2	67,5	66,4 – 68,6
Всего	75,2	75,0 – 75,4	70,5	70,3 – 70,7

Примечание – коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) = 0,7; связь значимая ( $r_s > T_{кр}$ )

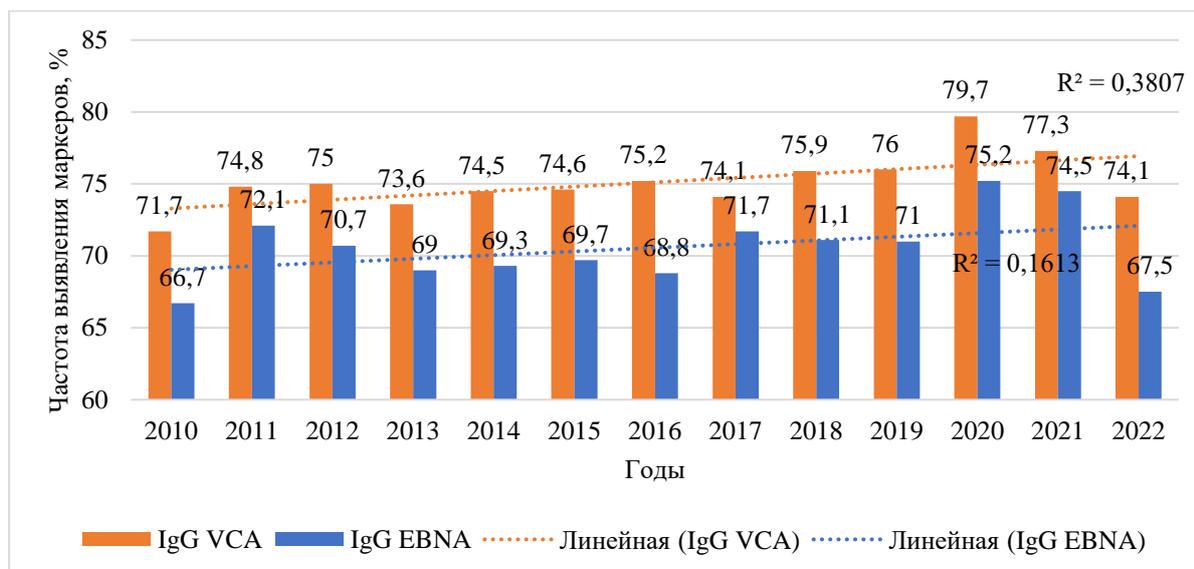


Рисунок 28 – Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA в динамике в 2010 – 2022 гг. (%)

Минимальные значения для исследуемых маркеров были выявлены в 2010 г. (IgG VCA - 71,7% (95% ДИ 70,5 – 72,9)); IgG EBNA - 66,7% (95% ДИ 65,3 – 68,1)); максимальные – в 2020 г. (IgG VCA - 79,7% (95% ДИ 78,8 – 80,6)); IgG EBNA - 75,2% (95% ДИ 74,3 – 76,1)). В 2021 – 2022 гг. оба показателя снизились. Достоверные различия по сравнению с предыдущим годом были достигнуты в 2021 и 2022 гг. для IgG VCA, а также в 2022 г. для IgG EBNA. Такие изменения могут быть обусловлены снижением показателя первичного инфицирования ВЭБ в этот период времени, в том числе за счет проводимых противоэпидемических мероприятий в отношении COVID-19, что подтверждается снижением выявления IgM VCA в 2021 г.

Внутригодовая динамика частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA по средним многолетним уровням за 2010 – 2022 гг. в исследуемой группе лиц характеризовалась синхронным изменением показателей ( $r_s = 1$ ;  $r_s > T_{кр}$  – связь прямая абсолютная значимая). Наиболее высокая превалентность по обоим маркерам имела место с июня по сентябрь, низкая - с октября по декабрь месяц (Рисунок 29).

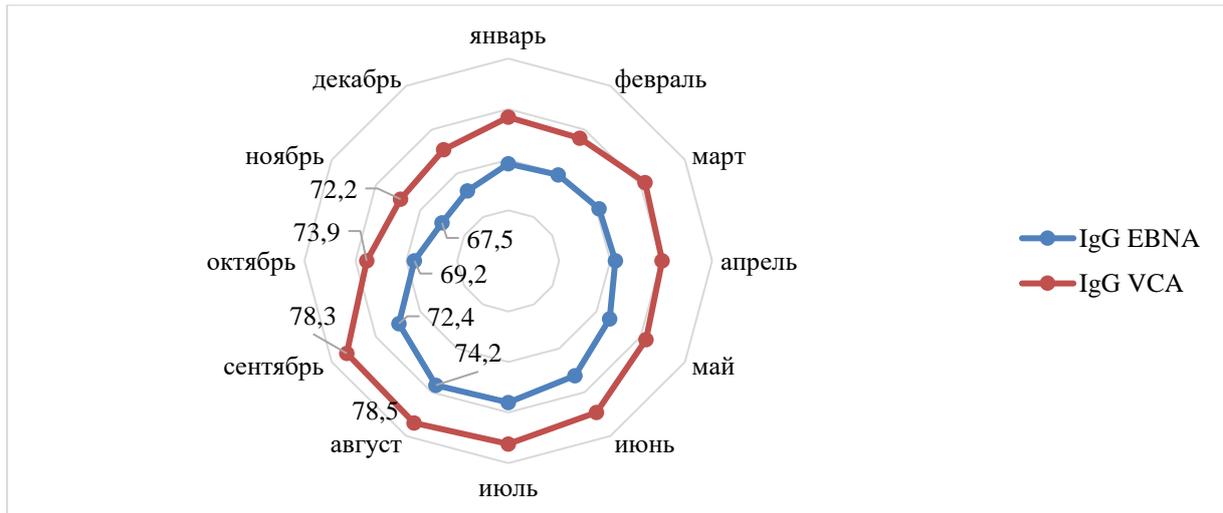


Рисунок 29 – Внутригодовая динамика превалентности IgG VCA и IgG EBNA в 2010 – 2022 гг. (%)

Несмотря на очевидное сходство изменения превалентности IgG VCA и IgG EBNA по месяцам для каждого маркера были выявлены свои особенности внутригодовой динамики. Так, рост частоты обнаружения IgG EBNA с января по август был постепенным, достоверные различия между последующими и предыдущими показателями отсутствовали ( $p > 0,05$ ). За аналогичный период времени рост превалентности IgG VCA был более интенсивным и характеризовался достоверным превышением показателя в марте и июле над таковым в феврале и мае месяце соответственно (Таблица 25). Достоверное снижение частоты выявления IgG EBNA по отношению к предыдущему месяцу выявлено в сентябре, октябре и ноябре; IgG VCA – только в октябре и ноябре ( $p < 0,05$ ).

При сопоставлении совокупных показателей внутригодовой динамики превалентности с изменением показателей заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 2010 – 2022 гг. было установлено, что снижение частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA в холодный период года соответствовало росту заболеваемости.

Таблица 25 – Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг., в динамике по месяцам (%)

Месяц	IgG VCA	95% ДИ	IgG EBNA	95% ДИ
Январь	74,2	73,5 - 74,9	69,6	69,3 - 69,9
Февраль	74	73,3 - 74,7	69,8	69,1 - 70,5
Март	75,5	74,8 - 76,2	70,3	69,6 - 71,0
Апрель	75,1	74,4 - 75,8	70,5	69,8 - 71,2
Май	75,6	74,8 - 76,4	71,5	70,7 - 72,3
Июнь	77,3	76,5 - 78,1	73,1	72,3 - 73,9
Июль	78,1	77,3 - 78,9	74,0	73,2 - 74,8
Август	78,5	77,7 - 79,3	74,2	73,4 - 75,0
Сентябрь	78,3	77,6 - 79,0	72,4	71,6 - 73,2
Октябрь	73,9	73,2 - 74,6	69,2	68,5 - 69,9
Ноябрь	72,2	71,5 - 72,9	67,5	66,8 - 68,2
Декабрь	72,7	72,0 - 73,4	68,0	67,3 - 68,7
Всего	75,2	75,0 – 75,4	70,5	70,3 – 70,7

Для более детального анализа взаимосвязей исследуемых показателей был выбран период 2019 – 2022 гг. (Рисунок 30).

Из представленных на Рисунке 30 данных видно, что рост показателей превалентности IgG VCA и IgG EBNA в 2020 г. сопровождался спадом заболеваемости инфекционным мононуклеозом, а снижение частоты выявления указанных маркеров привело к подъему заболеваемости в 2021 – 2022 гг. О погрешностях в регистрации случаев инфекционного мононуклеоза в 2020 г. в Москве на фоне распространения SARS-Cov-2 свидетельствует рост показателей выявления IgM VCA и IgG EA по сравнению с 2019 годом. Постепенное увеличение частоты обнаружения IgG EA в 2021 и

2022 гг. указывает на существенный вклад случаев реактивации ВЭБ-инфекции в регистрируемую заболеваемость инфекционным мононуклеозом.

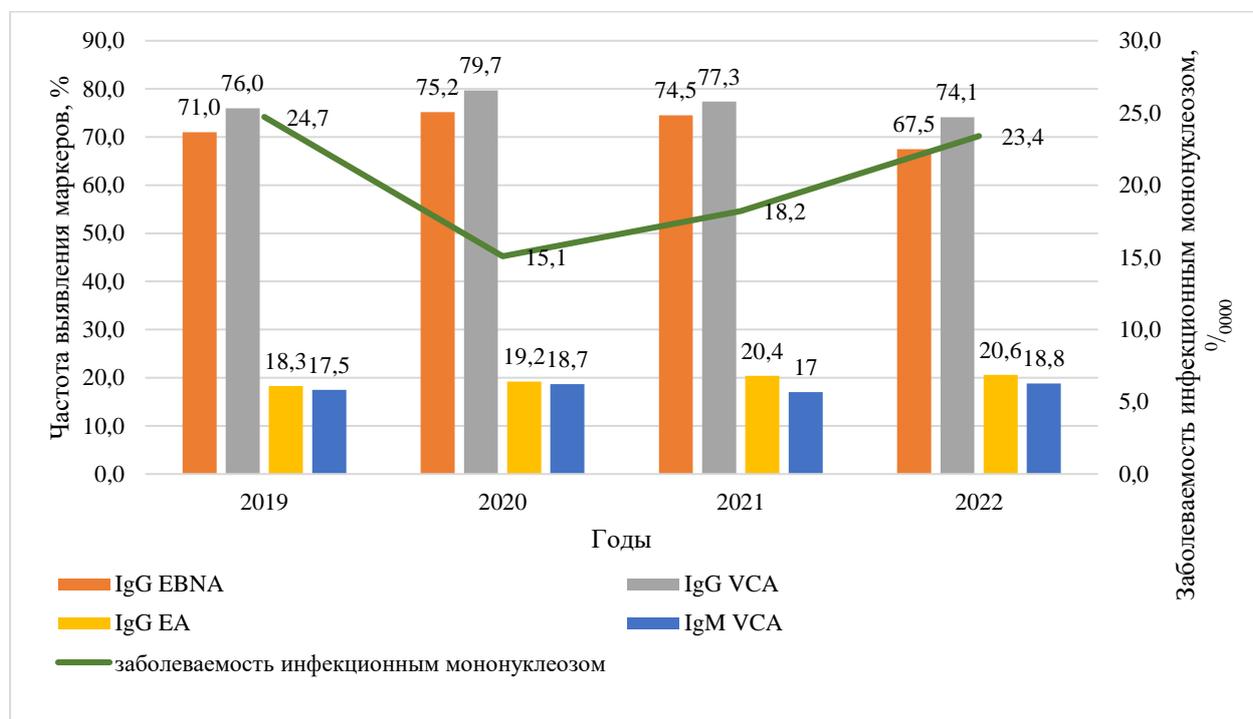


Рисунок 30 – Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции и заболеваемость инфекционным мононуклеозом в 2019 – 2022 гг.

В 2019, 2021 и 2022 гг. во внутригодовой динамике период роста заболеваемости инфекционным мононуклеозом также совпадал со снижением превалентности IgG VCA и IgG EBNA (Рисунки 31 и 32). Подъем заболеваемости в осенние месяцы в большей степени соответствовал динамике обнаружения IgM VCA, в весенние – IgG EA. Стабильно высокая превалентность IgG VCA и IgG EBNA и рост частоты выявления IgG EA, соответствующий подъемам заболеваемости COVID-19 в 2020 г., дает основание предполагать значимую роль инфицирования SARS-Cov-2 в реактивации ВЭБ-инфекции.

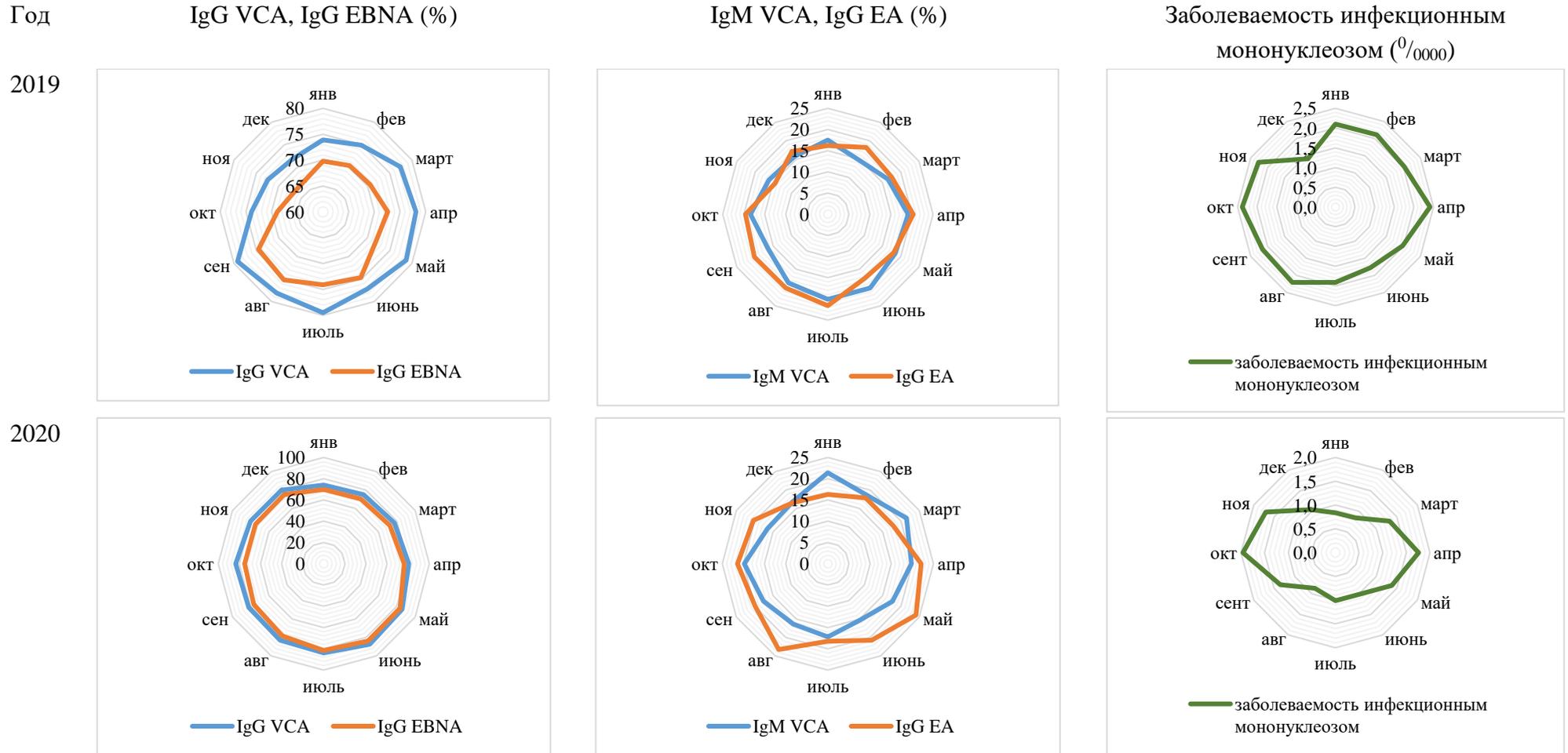


Рисунок 31 – Динамика выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции и заболеваемость инфекционным мононуклеозом по месяцам в 2019 – 2020 гг.

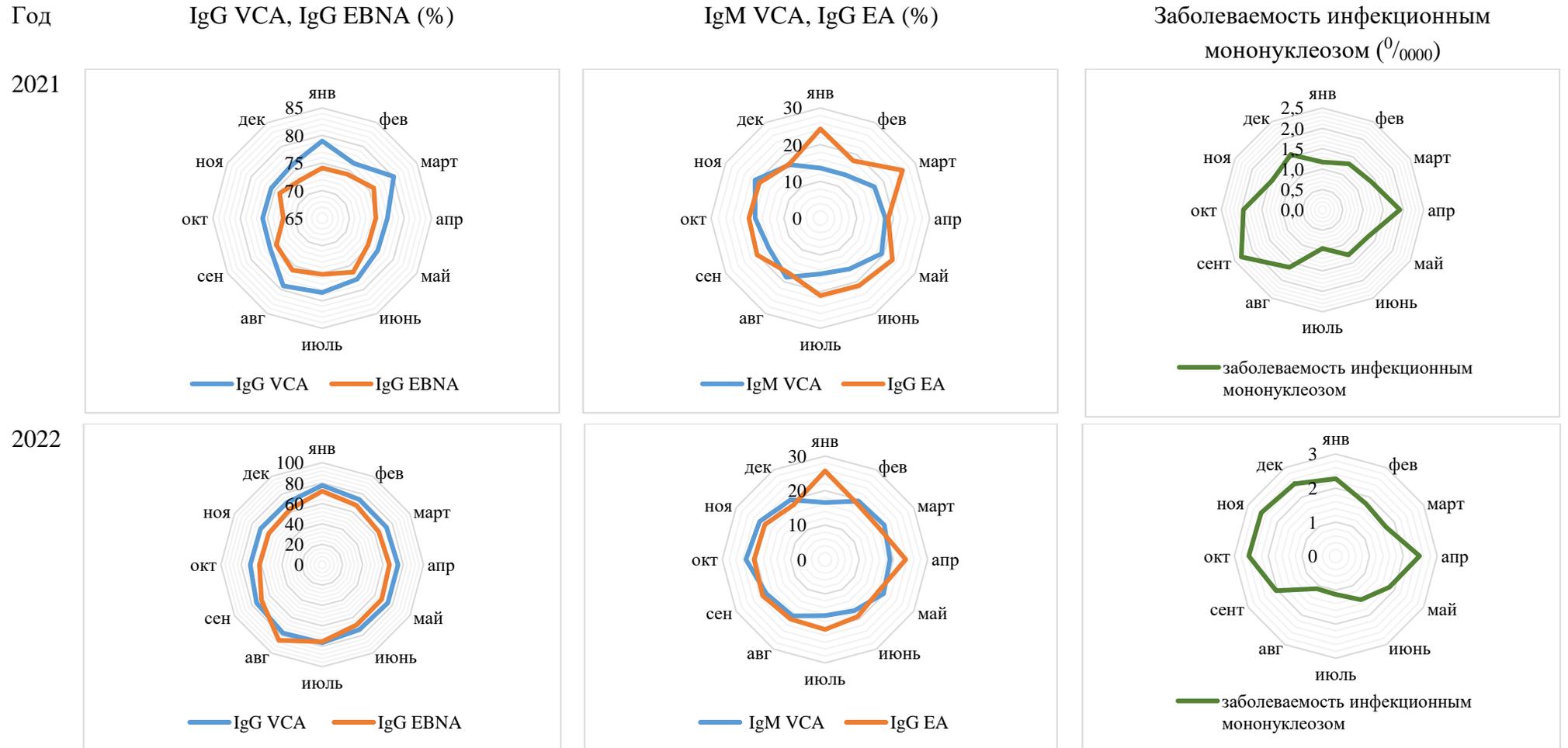


Рисунок 32 – Динамика выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции и заболеваемость инфекционным мононуклеозом по месяцам в 2021 – 2022 гг.

Анализ превалентности IgG VCA в 2010 – 2022 гг. в разрезе возрастных групп выявил постепенный последовательный рост показателей с 23,4% (95% ДИ 21,3 – 25,5) у детей до 1 года до 97,1% (95% ДИ 96,7 – 97,5) в группе лиц 60 лет и старше (Рисунок 33). Наиболее интенсивное увеличение частоты выявления IgG VCA было отмечено в группах лиц 3 – 6, 7 – 14 и 18 – 39 лет. Относительный прирост показателя по отношению к предыдущей возрастной группе составил 75,2%, 41,6% и 31,7% соответственно. Во всех возрастных группах, за исключением детей до 1 года, частота выявления IgG VCA была достоверно выше таковой IgG EBNA ( $p < 0,05$ ). Среди детей до 1 года, напротив, значимо преобладала превалентность IgG EBNA ( $p < 0,05$ ). Статистические данные представлены в Таблицах 26 и 27.

Изменение частоты выявления IgG EBNA в зависимости от возраста обследованных лиц отличалось от такового IgG VCA наличием двух периодов достоверного снижения показателя ( $p < 0,05$ ): в возрастной группе 1 – 2 года по сравнению с детьми до 1 года и среди лиц 60 лет и старше по сравнению с группой 40 – 59 лет (Таблицы 26 и 27). В первом случае можно предположить, что материнские IgG EBNA лучше проникают через плацентарный барьер, нежели IgG VCA, однако исследования в этом направлении отечественными и зарубежными учеными не проводились. Во втором – достоверное снижение превалентности IgG EBNA может быть обусловлено особенностями функционирования иммунной системы в пожилом возрасте. Интенсивный рост частоты выявления IgG EBNA, также, как и IgG VCA, имел место в возрастных группах 3 – 6, 7 – 14 и 18 – 39 лет (относительный прирост составил 70,0%, 50,8% и 33,5% соответственно). Максимальная частота выявления IgG EBNA зарегистрирована среди лиц 40 – 59 лет.

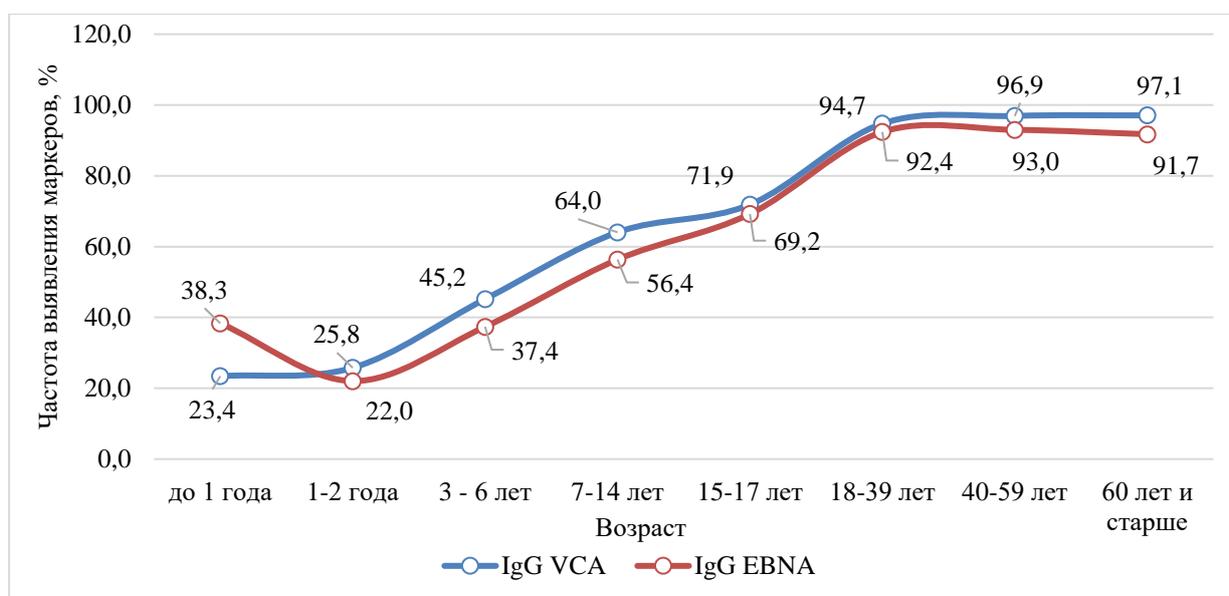


Рисунок 33 – Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA в 2010 – 2022 гг. в зависимости от возраста обследованных лиц (%)

Таблица 26 – Частота выявления IgG VCA в зависимости от возраста обследованных лиц в 2010 – 2022 гг.

Возрастные группы	Обследовано, чел.	Выявлено		
		абс.	%	95% ДИ
до 1 года	1533	359	23,4	21,3 – 25,5
1-2 года	9134	2355	25,8	24,9 – 26,7
3 - 6 лет	25362	11459	45,2	44,6 – 45,8
7-14 лет	29891	19145	64,0	63,4 – 64,6
15-17 лет	17038	12246	71,9	71,2 – 72,6
18-39 лет	53511	50700	94,7	94,5 – 94,9
40-59 лет	23393	22670	96,9	96,7 – 97,1
60 лет и старше	5783	5614	97,1	96,7 – 97,5
Дети 0-17 лет	82958	45564	54,9	54,6 – 55,2
Взрослые 18 лет и старше	82687	78984	95,5	95,4 – 95,6
Всего	165645	124548	75,2	75,0 – 75,4

Сопоставление показателей с группой условно здоровых индивидуумов показало наличие у последних более высокой серопревалентности как по IgG VCA, так и IgG EBNA в возрастных группах 18 – 39 лет (99,4% (95% ДИ 98,6 – 100,2) и 96,5% (95% ДИ 94,5 – 98,5) соответственно) и 60 лет и старше (100% и 97,4% (95% ДИ 93,8 – 101,0)),  $p < 0,05$ .

Таблица 27 – Частота выявления IgG EBNA в зависимости от возраста обследованных лиц в 2010 – 2022 гг.

Возрастные группы	Обследовано, чел.	Выявлено		
		абс.	%	95% ДИ
до 1 года	1059	406	38,3	35,4 - 41,2
1-2 года	6191	1364	22,0	21,0 - 23,0
3 - 6 лет	28731	10735	37,4	36,8 - 38,0
7-14 лет	36617	20637	56,4	55,9 - 56,9
15-17 лет	11000	7615	69,2	68,3 - 70,1
18-39 лет	53067	49030	92,4	92,2 - 92,6
40-59 лет	23884	22207	93,0	92,7 - 93,3
60 лет и старше	5864	5380	91,7	91,1 - 92,3
Дети 0-17 лет	83598	40757	48,8	48,5 – 49,1
Взрослые 18 лет и старше	82815	76617	92,5	92,3 – 92,7
Всего	166413	117374	70,5	70,3 - 70,7

Анализ многолетней динамики превалентности IgG VCA в разных возрастных группах лиц без признаков инфекционных заболеваний, обратившихся в клинко-диагностические лаборатории для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг. (Рисунок 34), выявил наличие сильной значимой прямой корреляционной связи между показателем среди детей до 1 года и 1 – 2 лет ( $r_s = 0,9$ ;  $r_s > T_{кр}$ ). Такое сходство может быть обусловлено сопоставимой частотой инфицирования ВЭБ неорганизованных детей младшего возраста в домашних

очагах. Отсутствие сильных значимых корреляционных связей между многолетней динамикой показателя в других возрастных группах (Таблица 28), вероятно, является следствием разной частоты вовлечения в эпидемический процесс неиммунных к ВЭБ индивидуумов и развития реактивации ВЭБ-инфекции.

Анализ многолетней динамики превалентности IgG EBNA в 2010 – 2022 гг. в разрезе возрастных групп показал наличие сильной значимой прямой корреляционной связи между группами детей 3 – 6 и 7 – 14 лет -  $r_s = 0,8$ ;  $r_s > T_{кр}$  (Рисунок 35, Таблица 29).

Кроме того, из представленных на Рисунках 34 и 35 данных видно, что в 2022 г. выраженное снижение превалентности IgG VCA и IgG EBNA произошло, преимущественно, за счет лиц 18 лет и старше. Выявленный факт указывает на их высокую уязвимость к ВЭБ в данный период времени, что по всей видимости, и послужило поводом к обращению в медицинскую организацию для проведения настоящего обследования.

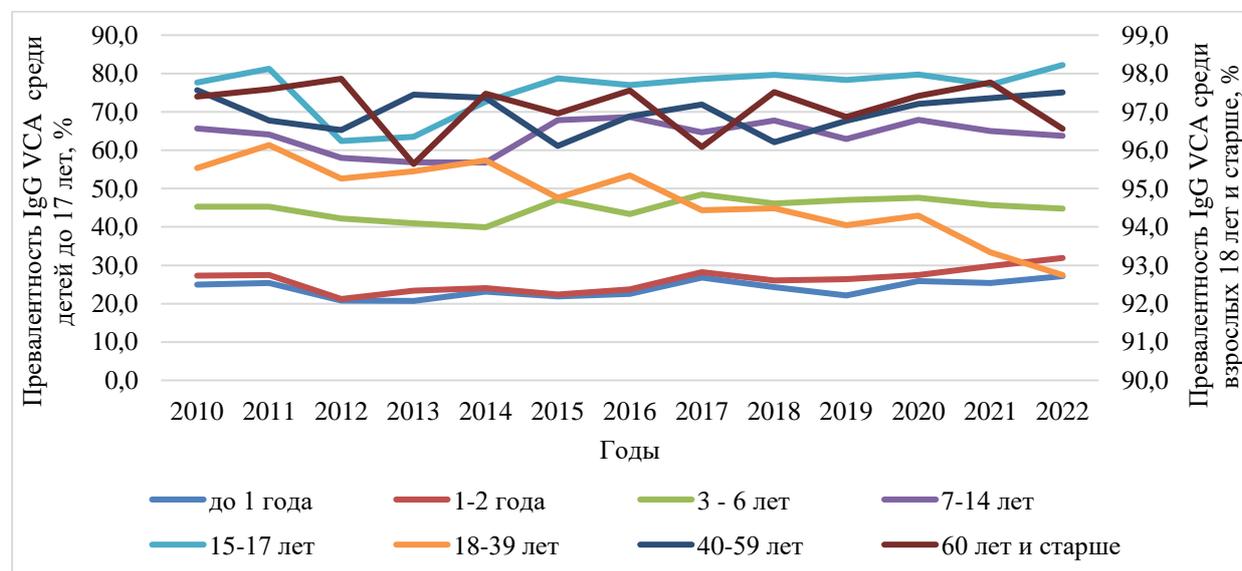


Рисунок 34 – Частота выявления IgG VCA в 2010 – 2022 гг. в разных возрастных группах (%)

Таблица 28 – Корреляционная связь между динамикой частоты выявления IgG VCA (%) в 2010 – 2022 гг. в разных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ )	1-2 года	3 - 6 лет	7-14 лет	15-17 лет	18-39 лет	40-59 лет	60 лет и старше
до 1 года	0,9*	0,4	0,3	0,6	- 0,4	0,6	0,2
1-2 года	-	0,4	0,2	0,6	- 0,4	0,6	0,02
3 - 6 лет	-	-	0,5	0,6	- 0,4	0,03	0,1
7-14 лет	-	-	-	0,4	- 0,2	- 0,1	0,6
15-17 лет	-	-	-	-	- 0,3	0,1	0,1
18-39 лет	-	-	-	-	-	- 0,03	0,4
40-59 лет	-	-	-	-	-	-	0,1

Примечание – \* связь значимая:  $r_s > T_{кр}$ .

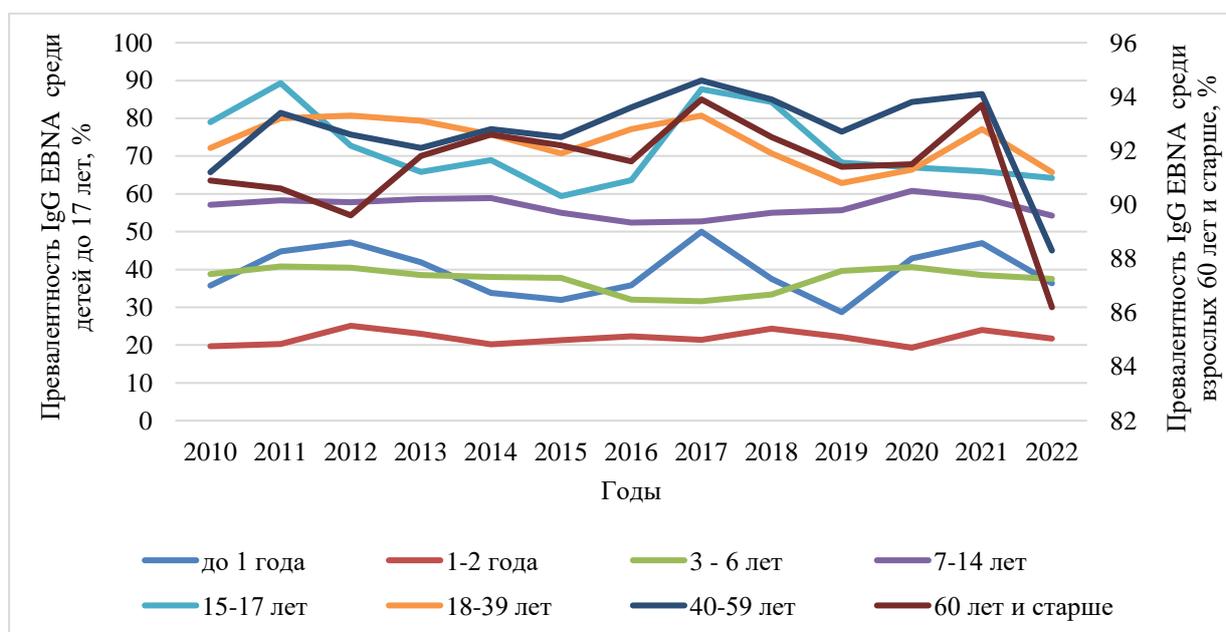


Рисунок 35 – Частота выявления IgG EBNA в 2010 – 2022 гг. в разных возрастных группах (%)

Таблица 29 – Корреляционная связь между динамикой частоты выявления IgG EBNA (%) в 2010 – 2022 гг. в разных возрастных группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ )	1-2 года	3 - 6 лет	7-14 лет	15-17 лет	18-39 лет	40-59 лет	60 лет и старше
до 1 года	0,3	0,1	0,3	0,3	0,6	0,6	0,2
1-2 года	-	- 0,1	- 0,2	- 0,1	0,2	0,2	0,2
3 - 6 лет	-	-	0,8*	0,2	0,1	- 0,1	- 0,4
7-14 лет	-	-	-	0,1	0,2	0,2	0,1
15-17 лет	-	-	-	-	0,4	0,3	0,02
18-39 лет	-	-	-	-	-	0,3	0,1
40-59 лет	-	-	-	-	-	-	0,6
Примечание – * связь значимая: $r_s > T_{кр}$ .							

Динамика частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA у мужчин и женщин характеризовалась синхронным изменением показателей. Коэффициент ранговой корреляции составил 0,7 и 0,8 соответственно. В обоих случаях связь сильная прямая значимая.

Обращает на себя внимание достоверное ( $p < 0,05$ ) преобладание частоты выявления как IgG VCA, так и IgG EBNA у лиц женского пола на протяжении всего периода исследования (Таблицы 30 и 31), что может быть обусловлено наличием у них большего числа реактиваций ВЭБ - инфекции, связанного с периодическими гормональными изменениями.

Таблица 30 – Частота выявления IgG VCA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг. (%)

Год	IgG VCA			
	Мужчины		Женщины	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ
2010	61,6	59,5 - 63,7	79,1	77,6 - 80,6
2011	68,9	67,0 - 70,8	80,0	78,5 - 81,5
2012	69,5	68,2 - 70,8	79,6	78,5 - 80,7
2013	67,0	65,9 - 68,1	79,2	78,3 - 80,1
2014	68,0	67,0 - 69,0	79,8	79,0 - 80,6
2015	68,5	67,5 - 69,5	79,3	78,5 - 80,1
2016	69,3	68,3 - 70,3	79,9	79,1 - 80,7
2017	68,0	66,9 - 69,1	79,1	78,3 - 79,9
2018	69,6	68,6 - 70,6	80,6	79,8 - 81,4
2019	69,4	68,3 - 70,5	81,0	80,2 - 81,8
2020	73,3	72,0 - 74,6	84,5	83,6 - 85,4
2021	71,8	70,4 - 73,2	81,4	80,3 - 82,5
2022	68,5	66,9 - 70,1	78,6	77,3 - 79,9
Всего	68,9	68,6 - 69,2	80,2	79,9 - 80,5

Таблица 31 – Частота выявления IgG EBNA у мужчин и женщин без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования в 2010 – 2022 гг. (%)

Год	IgG EBNA			
	Мужчины		Женщины	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ
2010	63,7	61,6 - 65,8	69,0	67,2 - 70,8
2011	65,1	63,8 - 66,4	77,6	76,5 - 78,7

Продолжение Таблицы 31

Год	IgG EBNA			
	Мужчины		Женщины	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ
2012	64,8	63,6 - 66,0	75,5	74,5 - 76,5
2013	62,1	61,0 - 63,2	74,6	73,7 - 75,5
2014	62,7	61,6 - 63,8	74,6	73,7 - 75,5
2015	63,1	62,0 - 64,2	74,8	73,9 - 75,7
2016	59,5	58,3 - 60,7	75,6	74,7 - 76,5
2017	65,6	64,5 - 66,7	76,7	75,8 - 77,6
2018	64,3	63,1 - 65,5	76,4	75,5 - 77,3
2019	64,7	63,5 - 65,9	76,0	75,1 - 76,9
2020	69,2	67,7 - 70,7	79,7	78,6 - 80,8
2021	68,4	66,9 - 69,9	78,9	77,8 - 80,0
2022	61,2	59,6 - 62,8	72,7	71,3 - 74,1
Всего	63,9	63,6 - 64,2	75,7	75,4 - 76,0

Частота выявления как IgG VCA, так и IgG EBNA у лиц женского пола была достоверно выше таковой у мужчин в возрастных группах 7 – 14, 15 – 17 и 18 – 39 лет ( $p < 0,05$ ), Рисунки 36 и 37. Это подтверждает высказанное предположение о влиянии периодических гормональных изменений на частоту развития реактивации ВЭБ - инфекции и, соответственно, поддержание концентрации исследуемых иммуноглобулинов на детектируемом уровне у женщин.

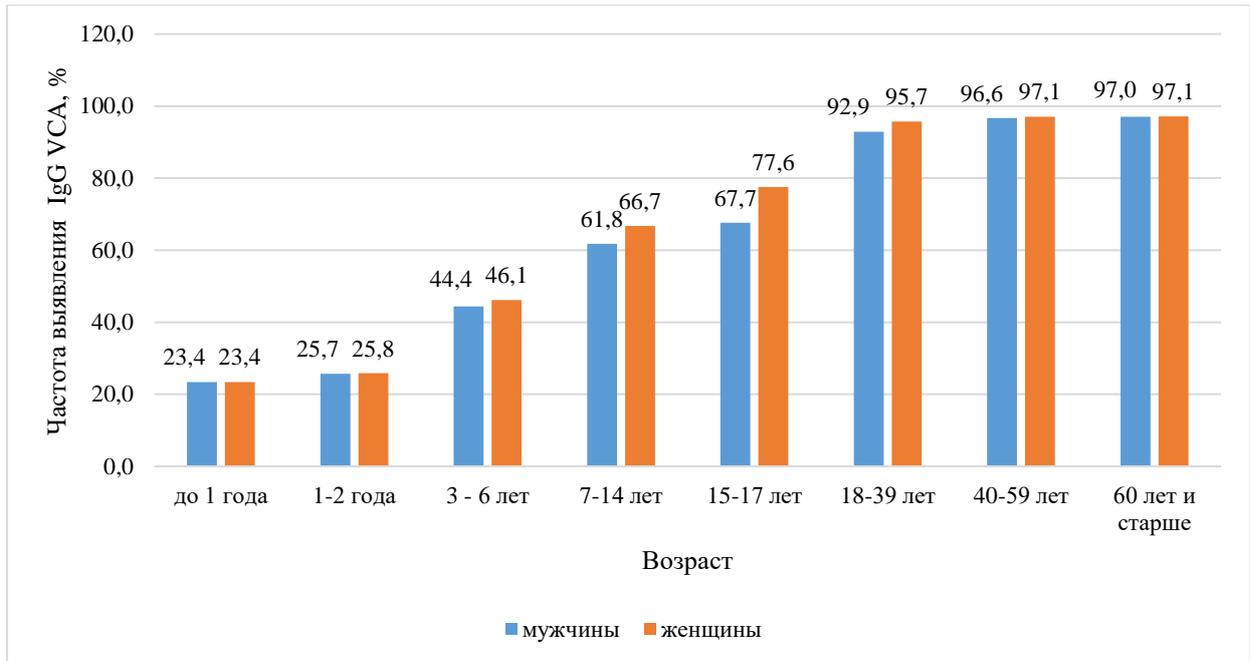


Рисунок 36 – Частота выявления IgG VCA у мужчин и женщин в 2010 – 2022 гг. (%) в зависимости от возраста

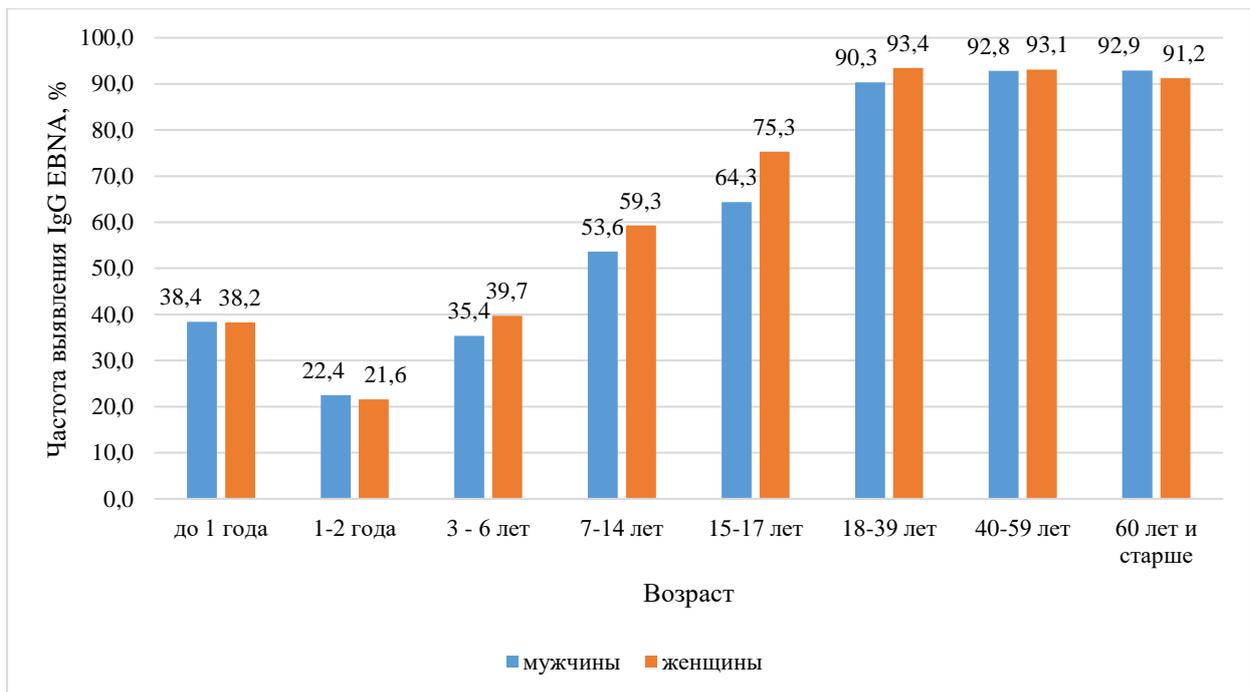


Рисунок 37 – Частота выявления IgG EBNA у мужчин и женщин в 2010 – 2022 гг. в зависимости от возраста

Таким образом, в ходе проведенного анализа впервые была установлена превалентность маркеров ВЭБ-инфекции среди условно здоровых индивидуумов и лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клиничко-

диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования, что позволило установить границы показателей среди совокупного взрослого населения г. Москвы, которые для IgG VCA составили 95,5 – 99,2%; IgG EBNA – 92,5 – 95,3%. Достоверное превышение частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA среди условно здоровых лиц ( $p < 0,05$ ) свидетельствует, в первую очередь, о наличии у них более высокого уровня гуморальной защиты.

Достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение превалентности IgG EBNA на фоне роста аналогичного показателя IgG VCA у детей 1 – 2 лет по сравнению с предыдущей группой может быть обусловлено наличием в крови новорожденных детей материнских IgG EBNA, концентрация которых постепенно снижается. При этом можно предположить, что IgG VCA в меньшей степени проникают через плацентарный барьер или поступают в грудное молоко, что объясняет отсутствие снижения показателя у детей 1 – 2 лет. Уменьшение частоты выявления IgG EBNA у взрослых 60 лет и старше, вероятно, связано с падением концентрации антител к нуклеарному антигену ниже идентифицируемого уровня в виду длительного отсутствия реактивации ВЭБ - инфекции, либо особенностей функционирования иммунной системы лиц старшего возраста.

Преобладание частоты обнаружения IgG VCA и IgG EBNA у женщин над таковым у мужчин ( $p < 0,05$ ) в группе индивидуумов без признаков острого инфекционного заболевания может быть обусловлено большей частотой реактивации ВЭБ - инфекции у первых в период полового созревания и половой зрелости в связи с наличием периодических гормональных изменений. Отсутствие подобных различий у условно здоровых лиц, вероятнее всего, сопряжено с анализом меньшей выборки и требует изучения в рамках отдельного исследования.

Помимо различий в показателях превалентности маркеров ВЭБ - инфекции среди разных групп населения г. Москвы были установлены особенности их многолетней и внутригодовой динамики. Изменения по годам частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA у лиц без признаков острого инфекционного заболевания носили синхронный характер ( $r_s = 0,7$ ) и имели тенденцию к росту с 2010 по 2020 гг. и снижению в 2021 – 2022 гг. Во внутригодовой динамике

частоты обнаружения IgG VCA и IgG EBNA в данной группе индивидуумов выявлено снижение обоих показателей в холодный период года, которое соответствовало росту заболеваемости инфекционным мононуклеозом. Описанные особенности определяют неравномерность эпидемического процесса ВЭБ - инфекции, которая с позиции теории саморегуляции паразитарных систем В.Д. Белякова обусловлена фазовой самоперестройкой популяций возбудителя и хозяина и регулирующей ролью природных и социальных условий, включая проводимые в период пандемии COVID-19 противоэпидемические мероприятия.

Корреляционный анализ многолетней динамики частоты выявления IgG VCA и IgG EBNA в разных возрастных группах позволил установить, что контингенты со сходной социальной активностью вовлекаются в эпидемический процесс ВЭБ - инфекции в одинаковые временные периоды. Сильные прямые корреляционные связи были установлены между детьми до 1 года и 1 – 2 лет (IgG VCA), а также 3 – 6 и 7 – 14 лет (IgG EBNA), что указывает на их тесное взаимодействие в домашних очагах и организованных детских коллективах.

Также было установлено достоверное преобладание частоты обнаружения IgG VCA над таковой IgG EBNA ( $p < 0,05$ ) как в группе лиц без признаков острого инфекционного заболевания, так и условно здоровых индивидуумов. Такие различия сопряжены с особенностями выработки антител к различным белкам ВЭБ в периоды первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции. Более высокая частота выявления IgG VCA позволяет использовать данный маркер присутствия ВЭБ для оценки показателя превалентности.

#### **4.3. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у пациентов медицинских организаций**

Рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации, высокая распространенность ВЭБ среди населения, наличие большого удельного веса потенциальных источников инфекции среди детей и взрослых, наряду с отсутствием действенной системы эпидемиологического надзора за

данной инфекцией формирует предпосылки заноса возбудителя в медицинские организации.

Действующими в Российской Федерации нормативно-правовыми актами и методическими документами обследование на маркеры присутствия данного патогена с целью выявления первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди пациентов и медицинского персонала не предусмотрено. В связи с этим на настоящий момент не установлено какие отделения медицинских организаций преимущественно вовлекаются в эпидемический процесс ВЭБ-инфекции, с какой частотой среди пациентов и персонала выявляются потенциальные источники инфекции.

Для оценки частоты выявления серологических маркеров ВЭБ - инфекции было обследовано 472 пациента разных медицинских организаций г. Москвы в возрасте 18 лет и старше. По профилю отделения больные распределились следующим образом: 84 человека из неврологических отделений, 103 – кардиологических, 93 – оториноларингологических, 97 – дерматовенерологических, 95 – инфекционных отделений для лечения пациентов с COVID-19.

Подгруппа пациентов кардиологических стационаров состояла из больных с нарушениями ритма сердца, подтвержденными результатами ЭКГ и суточного мониторирования. Выбор данной патологии был основан на том, что миокардит, сопровождающийся поражением проводящей системы сердца, является распространенным осложнением инфекционного мононуклеоза.

Воспалительные процессы ЛОР-органов согласно данным клинических исследований являются одним из ведущих проявлений первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции. В подгруппу пациентов отделений оториноларингологии вошли лица с острым тонзиллофарингитом (93 чел.).

Согласно МКБ 10, класс болезней нервной системы (G00-G99) включает воспалительные, дегенеративные, демиелинизирующие заболевания, невропатии и параличи. Одновременно в неврологической практике особое внимание уделяется цереброваскулярной патологии, относящейся к болезням системы кровообращения

(I00-I99) и вносящей весомый вклад в уровни инвалидности и смертности населения. В качестве возможных причин развития указанных состояний рассматриваются инфекционные агенты, в том числе вирусы герпеса. Это определило выбор подгруппы пациентов неврологических отделений, которые были представлены больными, находящимися на стационарном лечении по поводу дорсопатий (42 чел.) и цереброваскулярной болезни (42 чел.).

Пациенты дерматовенерологических отделений получали терапию по поводу обострения хронической патологии кожи и подкожной клетчатки. Из 97 человек, включенных в исследование, 44 имели атопический дерматит и 53 - псориаз. Согласно данным современной научной литературы, указанные паталогические состояния носят системный иммуноопосредованный характер, обусловленный инфекционными агентами, длительно персистирующим в организме человека. Развитие системных поражений с вовлечением кожных покровов и подкожной клетчатки при инфекциях, вызванных герпесвирусами, в том числе вирусом Эпштейна-Барр, послужило основанием для включения данной подгруппы пациентов в настоящее исследование. Необходимо отметить, что ни у одного из пациентов а атопическим дерматитом и псориазом на момент обследования не было выявлено маркеров, свидетельствующих о наличии сифилиса, ВИЧ - инфекции, вирусных гепатитов В и С.

Пациенты с COVID-19 были обследованы в период с марта по май 2020 г., когда все больные новой коронавирусной инфекцией подлежали стационарному лечению. На момент забора крови у пациентов наборы реагентов для выявления специфических антител к SARS-CoV-2 разработаны не были, в связи с этим этиологическая расшифровка основного заболевания осуществлялась посредством исследования мазков из носоглотки на наличие генетического материала нового коронавируса, при выявлении которого диагноз в соответствии с кодом U07.1 по МКБ 10 звучал как «Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус идентифицирован)». Кроме того, клиническими рекомендациями было предусмотрено установление диагноза COVID-19 без лабораторного подтверждения (U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус не

идентифицирован)). Исходя из этого и с учетом тяжести течения болезни изначально 95 человек, находившихся в стационаре с целью лечения новой коронавирусной инфекции, были разделены дополнительно на 3 подгруппы:

1-я – 30 человек с лёгкой формой болезни (острый назофарингит), у которых в мазке из носоглотки обнаружена РНК SARS-CoV-2;

2-я – 29 больных со среднетяжёлым течением (интерстициальная пневмония без дыхательной недостаточности) на фоне детекции нуклеиновой кислоты SARS - CoV-2;

3-я – 36 пациентов со среднетяжёлым течением (интерстициальная пневмония без дыхательной недостаточности) с отрицательными результатами определения генетического материала нового коронавируса в мазке из носоглотки.

После регистрации отечественных наборов реагентов ретроспективно сыворотки крови были исследованы на наличие IgG к SARS-CoV-2, при этом, указанные антитела обнаружены у всех 95 обследованных индивидуумов, что в отсутствие специфической профилактики указывает на перенесенную инфекцию COVID-19.

Исследование сывороток крови на наличие антител к основным белкам ВЭБ - иммуноглобулинов М к капсидному антигену (IgM VCA) и G к раннему, капсидному и нуклеарному антигенам (IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA), - проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием зарегистрированных на территории Российской Федерации наборов реагентов, подробно описанных в Главе 2. Сочетание маркеров, обнаруженных у одного индивидуума, составляло его серологический профиль.

Анализ всех возможных вариантов сочетания IgM VCA, IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA обнаружил наличие шестнадцати серологических профилей (Таблица 32).

Особое эпидемиологическое значение представляют профили № 5-16 с положительным результатом исследования на наличие IgM VCA и/или IgG EA, которые являются маркерами первичного инфицирования или реактивации ВЭБ - инфекции.

Таблица 32 – Возможные варианты сочетания маркеров инфицирования ВЭБ и их эпидемиологическая характеристика

Серологический профиль					Эпидемиологическая характеристика
№	IgG EBNA	IgG VCA	IgG EA	IgM VCA	
1	-	-	-	-	Не инфицированные ВЭБ лица, в эпидемическом процессе являются представителями восприимчивого контингента
2	-	+	-	-	Лица, ранее перенесшие первичную ВЭБ - инфекцию. Не представляют эпидемиологической опасности для окружающих. Являются восприимчивыми к повторному заражению другим геновариантом вируса
3	+	+	-	-	
4	+	-	-	-	
5	-	-	-	+	
6	-	-	+	+	Лица с маркерами первичного инфицирования или реактивации ВЭБ - инфекции. Являются потенциальными источниками инфекции и при наличии у них в слюне, крови и других биологических жидкостях, и экскретах ДНК ВЭБ представляют эпидемиологическую опасность для окружающих.
7	-	+	+	+	
8	+	+	+	+	
9	-	-	+	-	
10	-	+	+	-	
11	+	+	+	-	
12	+	-	+	-	
13	+	-	-	+	
14	+	+	-	+	
15	-	+	-	+	
16	+	-	+	+	

У 472 обследованных пациентов установлено наличие пяти из шестнадцати возможных серологических профилей. При этом, наиболее часто встречающимся оказался профиль IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA-/IgG EA- (Таблица 33).

Таблица 33 – Частота выявления пациентов с разными серологическими профилями

Серологический профиль	Пациентов с данным серологическим профилем		
	абс.	%	95% ДИ
IgG VCA +/ IgG EBNA -/ IgM VCA-/IgG EA-	20	4,2	2,4 – 6,1
IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA-/IgG EA-	255	54,0	49,5 – 58,5
IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA+/IgG EA -	41	8,7	6,1 – 11,2
IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA -/IgG EA+	101	21,4	17,7 – 25,1
IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA +/IgG EA+	55	11,7	8,8 -14,5
ИТОГО	472	100	-

В целом частота выявления IgM VCA в группе пациентов медицинских организаций составила 19,7% (95% ДИ 16,1 – 23,3), IgG EA – 32,2% (95% ДИ 28,2 – 36,6), что достоверно выше по сравнению с условно здоровыми индивидуумами и лицами без признаков острого инфекционного заболевания ( $p < 0,05$ ).

Выявление у 100% обследованных пациентов IgG VCA указывает на предшествующее инфицирование ВЭБ. У преобладающего большинства из них (96,8% (95% ДИ 95,2 – 98,4) также были обнаружены IgG EBNA. Отсутствие в сыворотке крови последних всегда сопровождалось наличием IgG VCA, при этом результаты исследования на IgM VCA и/или IgG EA были отрицательными (серологический профиль IgG VCA + / IgG EBNA - / IgM VCA - / IgG EA -). Такое сочетание маркеров может указывать как на недавно перенесенную первичную ВЭБ - инфекцию, так и на

снижение концентрации IgG EBNA до уровня, не определяемого используемыми наборами реагентов, в период латентного течения инфекционного процесса.

Во всех случаях положительных результатов исследования на IgM VCA и/или IgG EA у таких пациентов одновременно обнаруживались IgG VCA и IgG EBNA (серологические профили IgG VCA + / IgG EBNA + / IgM VCA + / IgG EA -, или IgG VCA + / IgG EBNA + / IgM VCA - / IgG EA +, или IgG VCA + / IgG EBNA + / IgM VCA + / IgG EA +), что может свидетельствовать о реактивации ВЭБ - инфекции.

Для уточнения стадии ВЭБ - инфекции у пациентов дополнительно была проведена оценка авидности IgG VCA (Таблица 34).

Таблица 34 – Результаты исследования авидности IgG VCA у пациентов с разными серологическими профилями

Серологический профиль	Всего пациентов		Из них с авидностью IgG VCA		
			< 59% (низкая)	60-69%	>70% (высокая)
IgG VCA +/IgG EBNA- / IgM VCA- / IgG EA-	абс.	20	1	1	18
	%	100	5,0	5,0	90,0
	95% ДИ	-	0 – 14,6	0 – 14,6	76,9 – 103,1
IgG VCA +/IgG EBNA +/ IgM VCA-/IgG EA-	абс.	255	15	17	223
	%	100	5,9	6,7	87,4
	95% ДИ	-	3,0 – 8,8	3,6 – 9,7	83,0 – 91,8
IgG VCA +/IgG EBNA +/ IgM VCA+/IgG EA-	абс.	41	4	2	35
	%	100	9,8	4,9	85,3
	95% ДИ	-	0,7 – 18,8	0 – 11,5	74,4 – 96,2
IgG VCA +/IgG EBNA +/ IgM VCA-/IgG EA+	абс.	101	4	7	90
	%	100	4,0	6,9	89,1
	95% ДИ	-	0,2 – 7,8	2,0 – 11,9	83,0 – 95,2

Продолжение Таблицы 34

Серологический профиль	Всего пациентов		Из них с авидностью IgG VCA		
			< 59% (низкая)	60-69%	>70% (высокая)
IgG VCA +/IgG EBNA +/ IgM VCA+/IgG EA+	абс.	55	5	5	45
	%	100	9,1	9,1	81,8
	95% ДИ	-	1,5 – 16,7	1,5 – 16,7	71,6 – 92,0
ИТОГО	абс.	472	29	32	411
	%	100	6,1	6,8	87,1
	95% ДИ	-	4,0 – 8,3	4,5 – 9,0	84,0 – 90,1

Показатель авидности определяет прочность связи между специфическим иммуноглобулином и капсидным антигеном ВЭБ и выражается в процентах. При значении менее 60% IgG VCA расцениваются как низкоавидные, что свидетельствует о недавнем инфицировании. Высокоавидными считаются IgG VCA с индексом 70% и более, они выявляются у лиц с реактивацией или латентной ВЭБ-инфекцией. Индекс авидности 61 – 69% является пограничным и характеризует, как правило, период перехода первичной инфекции в хроническую.

Анализ представленных в Таблице 34 данных показал, что у преобладающего большинства обследованных пациентов индекс авидности был более 70% - 87,1% (95% ДИ 84,0 – 90,1). Частота выявления индивидуумов с низкоавидными IgG VCA (6,1% (95% ДИ 4,0 – 8,3)) достоверно не отличалась от таковой с пограничным результатом – 6,8% (95% ДИ 4,5 – 9,0),  $p > 0,05$ . При этом достоверных различий между описываемыми показателями среди пациентов с разными серологическими профилями установлено не было ( $p > 0,05$ ).

Использование показателя авидности IgG VCA позволило решить следующие задачи:

- выявить индивидуумов с недавно перенесенной первичной ВЭБ - инфекцией: из числа лиц, имеющих серологический профиль IgG VCA+/IgG EBNA-/IgM VCA-/IgG EA- у одного больного неврологического

отделения индекс avidности составил 53%, еще у одного пациента из кардиологического отделения - 61%;

- установить возможность снижения с течением времени концентрации IgG EBNA до неидентифицируемого используемыми наборами реагентов уровня, что объясняется наличием высоко avidных IgG VCA у 18 индивидуумов с серологическим профилем IgG VCA + / IgG EBNA - / IgM VCA - / IgG EA -.

Таким образом, у обследованных пациентов общая частота выявления маркеров первичной ВЭБ-инфекции с учетом данных всех исследований составила 0,4% (95% ДИ 0 – 1,0). Достоверно чаще выявлялись пациенты с маркерами реактивации ВЭБ - инфекции - 29,2% (95% ДИ 25,1 – 33,3. Суммарная частота обнаружения маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции в группе пациентов составила 42,1% (95% ДИ 37,7 – 46,7), что достоверно выше аналогичного показателя в группе условно здоровых индивидуумов (7,9% (95% ДИ 5,8 – 10,0)),  $p < 0,05$ . Полученные различия указывают на существенно большую интенсивность эпидемического процесса ВЭБ - инфекции среди пациентов медицинских организаций.

При сопоставимой во всех обследованных подгруппах превалентности IgG VCA и IgG EBNA ( $p > 0,05$ ), частота выявления индивидуумов с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции была самой низкой среди пациентов кардиологических отделений - 13,6% (95% ДИ 6,9 – 20,3), Таблица 35. У пациентов отделений оториноларингологии, неврологии и дерматовенерологии исследуемые показатели достоверно не различались между собой ( $p > 0,05$ ) и были значимо выше, чем у больных с кардиологической патологией ( $p < 0,05$ ). Наиболее высокий показатель установлен в подгруппе пациентов инфекционных отделений стационаров для лечения больных COVID-19 – 80,0% (95% ДИ 71,9 – 88,1), что значимо превышает аналогичные значения среди пациентов прочих отделений ( $p < 0,05$ ).

Таблица 35 – Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у пациентов в зависимости от профиля отделения и характера патологии

Профиль отделения	Патология	Показатель	Выявлено					Лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции
			IgG VCA		IgG EBNA	IgM VCA	IgG EA	
			всего	в том числе с авидностью <69%				
кардиологические отделения	нарушения ритма сердца (n=103)	абс.	103	18	99	5	8	14
		%	100	17,5	96,1	4,9	7,8	13,6
		95% ДИ	100-100	10,1 – 24,9	92,3 – 99,9	0,6-9,1	2,5 - 13,1	6,9-20,3
оториноларингологические отделения	острый тонзилло-фарингит (n=93)	абс.	93	2	92	4	25	29
		%	100	2,2	98,9	4,3	26,9	31,2
		95% ДИ	100-100	0 – 5,2	96,8 – 101,0	0,2-8,4	17,8 - 36,0	21,7 - 40,7
неврологические отделения	дорсопатия (n=42)	абс.	42	2	41	1	7	8
		%	100	4,8	97,6	2,4	16,7	24,2
		95% ДИ	100-100	0 – 11,3	92,9 – 102,3	0 – 7,1	5,3 – 28,1	9,4 - 39,0
	церебро-васкулярная болезнь (n=42)	абс.	42	6	41	2	25	27
		%	100	14,3	97,6	4,8	59,5	64,3
		95% ДИ	100-100	3,6 – 25,0	92,9 – 102,3	0 – 11,3	44,4-74,6	49,6-79,0
	всего (n=84)	абс.	84	8	82	3	32	35
		%	100	9,5	97,6	3,6	38,1	41,7
		95% ДИ	100-100	3,2 – 15,8	94,3 – 100,9	0-7,6	27,7 - 48,5	31,1-52,3

Продолжение Таблицы 35

Профиль отделения	Патология	Показатель	Выявлено					Лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции
			IgG VCA		IgG EBNA	IgM VCA	IgG EA	
			всего	в том числе с авидностью <69%				
дерматовенерологические отделения	атопический дерматит (n=44)	абс.	44	2	41	4	8	9
		%	100	4,5	93,2	9,1	18,2	20,5
		95% ДИ	100-100	0 – 10,7	85,7 – 100,7	0,5 – 17,7	6,7–29,7	8,5 – 32,5
	псориаз (n=53)	абс.	53	17	48	10	26	36
		%	100	32,1	90,6	18,9	49,1	67,9
		95% ДИ	100-100	19,4 – 44,8	82,7 – 98,5	8,2 – 29,5	35,5-62,6	55,2 – 80,6
	всего (n=97)	абс.	97	19	89	14	34	45
		%	100	19,6	91,8	14,4	35,1	46,4
		95% ДИ	100-100	11,7 – 27,5	86,3 – 97,3	7,4-21,4	25,6-44,6	36,4-56,4
инфекционные отделения стационаров для лечения больных COVID-19	COVID-19 (легкое течение) (n=30)	абс.	30	0	30	11	6	13
		%	100	0	100	36,7	20,0	43,3
		95% ДИ	100-100	-	100-100	19,2 – 54,2	5,4 – 34,6	25,3 – 61,3
	COVID-19 (средне-тяжёлое течение) (n=65)	абс.	65	14	65	56	48	63
		%	100	21,5	100	86,1	73,8	96,9
		95% ДИ	100-100	11,4 – 31,6	100-100	77,6 – 94,6	63,0–84,6	92,7 – 101,1
	всего (n=95)	абс.	95	14	95	67	54	76
		%	100	14,7	100	70,5	56,8	80,0
		95% ДИ	100-100	7,6 – 21,8	100-100	61,3–79,7	46,8–66,8	71,9–88,1

Более детальный анализ с учетом характера паталогического процесса позволил выявить категории больных, с наибольшей частотой обнаружения маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции.

Показатели частоты обнаружения маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции в зависимости от патологии были расположены в порядке их возрастания. Полученный вариационный ряд был разбит на квартили ( $Q = (N+1) * n / 4$ , где  $N$  – число вариант в ряду,  $n$  – порядковый номер квартиля). Средние значения, доля которых составляет 50%, расположены между  $Q1=18,8$  и  $Q3=65,2$  (Рисунок 38).

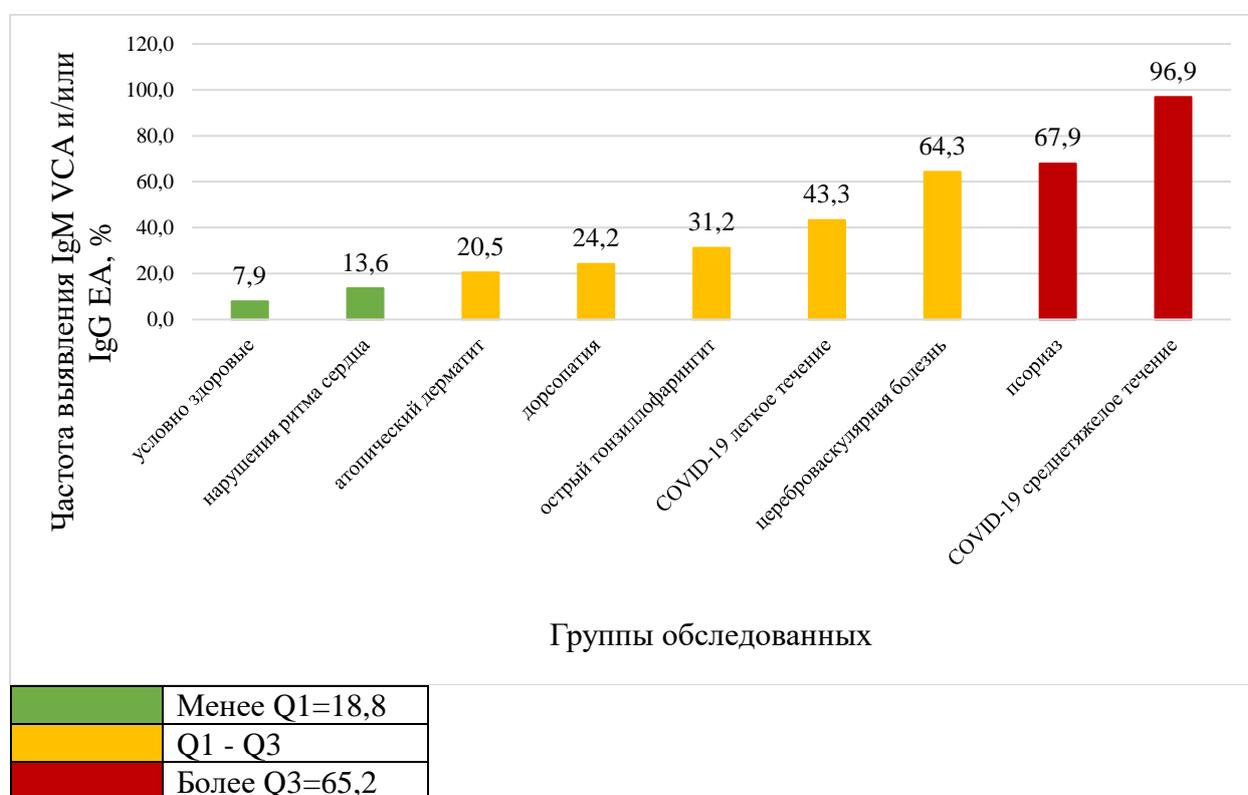


Рисунок 38 – Частота выявления лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции в зависимости от наличия или отсутствия патологии (%)

Показатели ниже значения  $Q1$  (25% от всех вариант) были выявлены в группах условно здоровых индивидуумов и пациентов с нарушениями ритма сердца, и не имели между собой и достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

В интервал значений Q1 - Q3 вошли показатели в подгруппах больных атопическим дерматитом, дорсопатиями, острым тонзиллофарингитом, легким течением COVID-19 и цереброваскулярной болезнью. В каждой из перечисленных подгрупп пациентов, за исключением дорсопатий и атопического дерматита, показатель значимо превышал аналогичный среди условно здоровых индивидуумов ( $p < 0,05$ ).

В перечень подгрупп, показатели в которых превышали значение Q3 (оставшиеся 25% всех вариантов), вошли пациенты с псориазом и среднетяжелым течением COVID-19 (интерстициальная пневмония без дыхательной недостаточности). В первой подгруппе частота выявления лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции составила 67,9% (95% ДИ 55,2 – 80,6), что значимо выше, чем у условно здоровых индивидуумов, пациентов с нарушениями ритма сердца, атопическим дерматитом, дорсопатиями, острым тонзиллофарингитом ( $p < 0,05$ ).

Среди пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 данный показатель (96,9% (95% ДИ 92,7 – 101,1)) достоверно превышал таковые во всех остальных подгруппах,  $p < 0,05$ .

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить тотальную (100%) превалентность маркеров ВЭБ-инфекции среди обследованных пациентов и наличие среди них лиц с серологическими профилями, указывающими на первичное инфицирование и реактивацию ВЭБ-инфекции, частота выявления которых достоверно выше по сравнению с группой условно здоровых индивидуумов ( $p < 0,05$ ).

Интенсивность эпидемического процесса ВЭБ - инфекции зависела от профиля медицинской организации и являлась наиболее высокой в инфекционных отделениях для лечения больных COVID-19, и низкой в кардиологических стационарах. Наиболее часто серологические маркеры первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции выявлялись среди пациентов с атопическим дерматитом, дорсопатиями, острым тонзиллофарингитом, цереброваскулярной болезнью, псориазом и COVID-19.

#### 4.4. Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у сотрудников медицинских организаций

Персонал медицинских организаций может вовлекаться в эпидемический процесс ВЭБ-инфекции в результате осуществления своей профессиональной деятельности как в качестве источников инфекции, так и восприимчивого контингента. Для оценки роли медицинского персонала в эпидемическом процессе на серологические маркеры ВЭБ-инфекции обследовано 375 человек в возрасте 18 лет и старше, работающих в отделениях следующего профиля: 87 сотрудников неврологических отделений, 92 – кардиологических, 91 – оториноларингологических, 105 специалистов стоматологических клиник.

Анализ частоты выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у сотрудников медицинских организаций обнаружил наличие шести из шестнадцати возможных серологических профилей, пять из которых также были идентифицированы у пациентов (Таблица 36).

Таблица 36 – Частота выявления медицинского персонала с разными серологическими профилями

Серологический профиль	Пациентов с данным серологическим профилем		
	абс.	%	95% ДИ
IgG VCA -/ IgG EBNA -/ IgM VCA-/IgG EA-	3	0,8	0 – 1,7
IgG VCA +/ IgG EBNA -/ IgM VCA-/IgG EA-	38	10,1	7,1 – 13,2
IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA-/IgG EA-	291	77,6	73,4 – 81,8
IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA+/IgG EA -	8	2,1	0,7 – 3,1
IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA -/IgG EA+	34	9,1	6,2 – 12,0
IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA +/IgG EA+	1	0,3	0 – 0,8
ИТОГО	375	100	-

В группе персонала медицинских организаций частота выявления IgM VCA составила 2,4% (95% ДИ 0,8 – 4,0), IgG EA – 9,3% (95% ДИ 6,3 – 12,3), что сопоставимо с аналогичными показателями у условно здоровых индивидуумов и достоверно ниже таковых в группах лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования, и пациентов медицинских организаций ( $p < 0,05$ ).

В отличие от пациентов, среди персонала были выявлены не инфицированные ВЭБ индивидуумы – 0,8% (95% ДИ 0 – 1,7). В их число вошли по одному сотруднику неврологических и оториноларингологических отделений, а также стоматологических клиник в возрасте 35, 29 и 47 лет соответственно.

Остальные 99,2% (95% ДИ 98,3 – 100,1) медицинских работников были ранее инфицированы исследуемым вирусом, о чем свидетельствует наличие у них IgG VCA. Данный показатель сопоставим с таковым в группах условно здоровых лиц и пациентов медицинских организаций ( $p > 0,05$ ) и достоверно выше, чем у лиц без признаков острого инфекционного заболевания ( $p < 0,05$ ).

У преобладающего большинства сотрудников медицинских организаций также были обнаружены IgG EBNA (89,1% (95% ДИ 85,9 – 92,3)), частота выявления которых была достоверно ниже таковой в группах условно здоровых индивидуумов и пациентов ( $p < 0,05$ ), и сопоставима с аналогичным показателем у лиц без признаков острого инфекционного заболевания ( $p > 0,05$ ).

Серологический профиль IgG VCA + / IgG EBNA + / IgM VCA - / IgG EA - был самым распространенным как в группе медицинских работников, так и пациентов.

По аналогии с пациентами для выявления потенциальных источников инфекции и дифференцировки первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции у медицинского персонала проведена оценка частоты выявления серологических профилей с положительным результатом исследования на наличие IgM VCA и/или IgG EA (11,5% (95% ДИ 8,3 – 14,7)) и показателя авидности IgG VCA (Таблица 37).

Таблица 37 – Результаты исследования авидности IgG VCA у медицинского персонала с разными серологическими профилями

Серологический профиль	Всего пациентов		Из них с индексом авидности IgG VCA		
			<59% (низкая)	60-69%	>70% (высокая)
IgG VCA - /IgG EBNA - / IgM VCA - /IgG EA-	абс.	3	-	-	-
	%	100	-	-	-
	95% ДИ	-	-	-	-
IgG VCA + /IgG EBNA - / IgM VCA - /IgG EA-	абс.	38	0	1	37
	%	100	-	2,6	97,4
	95% ДИ	-	-	0 – 7,7	92,3 – 102,5
IgG VCA + /IgG EBNA + / IgM VCA - /IgG EA-	абс.	291	19	15	257
	%	100	6,5	5,2	88,3
	95% ДИ	-	3,7 – 9,4	2,6 – 7,7	84,6 – 92,0
IgG VCA + /IgG EBNA + / IgM VCA + /IgG EA-	абс.	8	0	0	8
	%	100	-	-	100
	95% ДИ	-	-	-	-
IgG VCA + /IgG EBNA + / IgM VCA - /IgG EA+	абс.	34	2	3	29
	%	100	5,9	8,8	85,3
	95% ДИ	-	0 – 13,8	0 – 18,4	73,4 – 97,2
IgG VCA + /IgG EBNA + / IgM VCA + /IgG EA+	абс.	1	0	0	1
	%	100	-	-	100
	95% ДИ	-	-	-	-
ИТОГО 375, из них 372 с IgG VCA	абс.	372	21	19	332
	%	100	5,6	5,1	89,2
	95% ДИ	-	3,3 – 8,0	2,9 – 7,3	86,1 – 92,4

Индекс авидности более 70% имели 89,2% (95% ДИ 86,1 – 92,4) медицинских работников, ниже 59% - 5,6% (95% ДИ 3,3 – 8,0), что сопоставимо с аналогичными показателями в группах условно здоровых лиц и пациентов ( $p > 0,05$ ).

По совокупности показателей выявления IgM VCA, IgG EA и авидности IgG VCA лица с серологическими маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди персонала медицинских организаций (15,7% (95% ДИ 12,0 – 19,4)) встречались достоверно чаще по сравнению с условно здоровыми индивидуумами (7,9% (95% ДИ 5,8 – 10,0)) и достоверно реже, чем в группе пациентов (42,1% (95% ДИ 37,7 – 46,7)),  $p < 0,05$  (Рисунок 39). Сопоставление с группой лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования невозможно в виду отсутствия для последних персонифицированных данных.

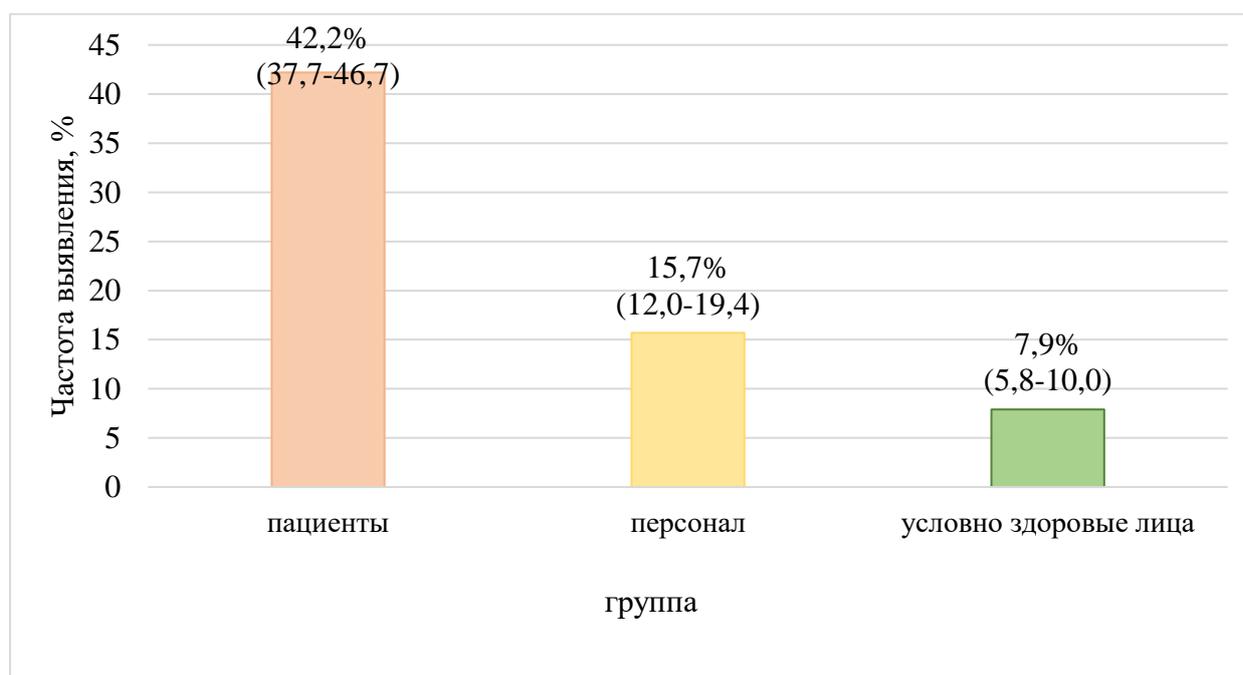


Рисунок 39 – Частота выявления лиц с серологическими маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди условно здоровых лиц, персонала и пациентов медицинских организаций (%)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что персонал в виду продолжительной профессиональной деятельности в медицинских организациях принимает активное участие в эпидемическом процессе ВЭБ – инфекции.

По аналогии с пациентами были проанализированы особенности частоты выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции среди медицинского персонала в зависимости от профиля отделений (Таблица 38).

Установлено, что показатели превалентности как по IgG VCA, так и IgG EBNA были сопоставимы во всех сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ).

Реже всего лица с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции выявлялись в группе медицинского персонала кардиологических отделений (5,5% (95% ДИ 0,8 – 10,2)). Данный показатель сопоставим с таковым в оториноларингологических отделениях ( $p > 0,05$ ) и достоверно ниже, чем среди сотрудников неврологических отделений (19,5% (95% ДИ 11,2 – 27,9)) и стоматологических клиник (20,0% (95% ДИ 12,3 – 27,7)),  $p < 0,05$ .

Полученные данные могут свидетельствовать о разной интенсивности течения эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в зависимости профиля медицинской деятельности. Для всесторонней оценки данного вопроса было проведено сопоставление частоты выявления серологических маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции между персоналом и пациентами в отделениях кардиологии, оториноларингологии и неврологии (Рисунок 40). Отсутствие обследованной группы пациентов стоматологического профиля не позволило провести подобный анализ в указанных клиниках.

Таблица 38 – Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у персонала медицинских организаций в зависимости от профиля отделений

Профиль отделения	Показатель	Выявлено					
		IgG VCA		IgG EBNA	IgM VCA	IgG EA	Лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции
		всего	в том числе с авидностью <69%				
кардиология (n=91)	абс.	91	5	84	0	1	5
	%	100	5,5	92,3	0	1,1	5,5
	95% ДИ	-	0,8 – 10,2	86,8 – 97,8	-	0 – 3,2	0,8 – 10,2
оториноларингология (n=92)	абс.	91	7	73	1	14	16
	%	98,9	7,6	79,3	1,1	15,2	17,4
	95% ДИ	96,8 – 101,0	2,2 – 13,0	71,1 – 87,6	0 – 3,2	7,8 – 22,6	9,6 – 25,1
неврология (n=87)	абс.	86	11	80	8	8	17
	%	98,9	12,6	92,0	9,2	9,2	19,5
	95% ДИ	96,6 – 101,1	5,7 – 19,6	86,2 – 97,7	3,1 – 15,3	3,1 – 15,3	11,2 – 27,9
стоматология (n=105)	абс.	103	17	97	0	12	21
	%	98,1	16,2	92,4	0	11,4	20,0
	95% ДИ	95,5-100,7	9,1 – 23,2	87,3 – 97,5	-	5,3-17,5	12,3 – 27,7
Итого (n=375)	абс.	371	40	334	9	35	59
	%	98,9	10,7	89,1	2,4	9,3	15,7
	95% ДИ	97,9 – 100,0	7,5 – 13,8	85,9 – 92,2	0,9 – 3,9	6,4 – 12,3	12,0 – 19,4

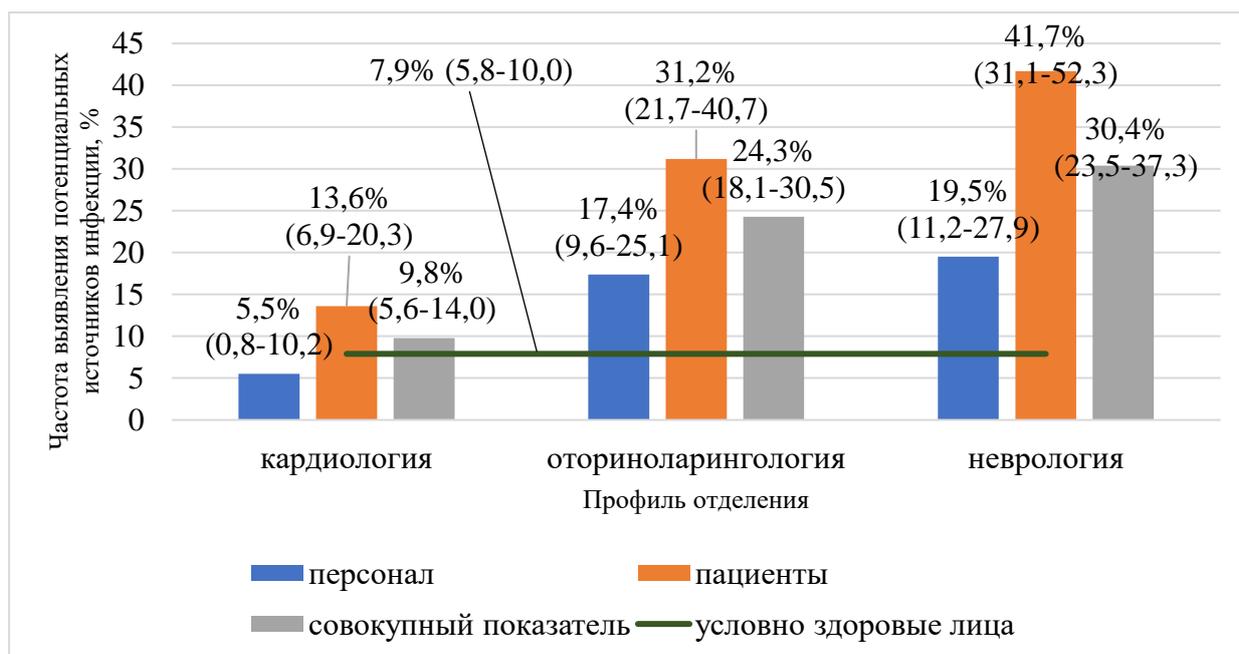


Рисунок 40 – Частота выявления лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди медицинского персонала и пациентов кардиологических, оториноларингологических и неврологических отделений, а также условно здоровых индивидуумов

Из представленных на Рисунке 40 данных видно, что в отделениях кардиологии частота выявления лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди персонала и пациентов не отличалась от таковой у условно здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). Совокупный показатель, учитывающий частоту выявления маркеров одновременно среди пациентов и персонала в отделениях этого профиля, также был самым низким - 9,8% (95% ДИ 5,8 – 14,0). Данный показатель сопоставим с таковым у условно здоровых индивидуумов ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о низкой интенсивности эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в отделениях кардиологии.

В отделениях оториноларингологии лица с серологическими маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции среди медицинского персонала встречались несколько чаще, чем в кардиологии и среди условно здоровых индивидуумов, однако различия недостоверны ( $p > 0,05$ ). При этом, среди пациентов оториноларингологических отделений данный показатель

достоверно превышал таковой в группе условно здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), и значимо не отличается от показателя у медицинского персонала этих же отделений ( $p > 0,05$ ). Совокупная частота выявления лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции в указанных отделениях достоверно выше таковой у условно здоровых лиц и аналогичного показателя в кардиологии ( $p < 0,05$ ), что позволяет отнести оториноларингологические стационары к отделениям высокого эпидемиологического риска по ВЭБ - инфекции.

Наиболее высокие показатели, существенно превышающие таковые в группе условно здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), выявлены среди персонала и пациентов неврологических отделений, где лица с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции среди пациентов встречались достоверно чаще по сравнению с медицинским персоналом ( $p < 0,05$ ). Совокупный показатель для пациентов и персонала неврологических отделений был сопоставим с таковым в отделениях оториноларингологии ( $p > 0,05$ ) и достоверно выше, чем в кардиологических отделениях и у условно здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

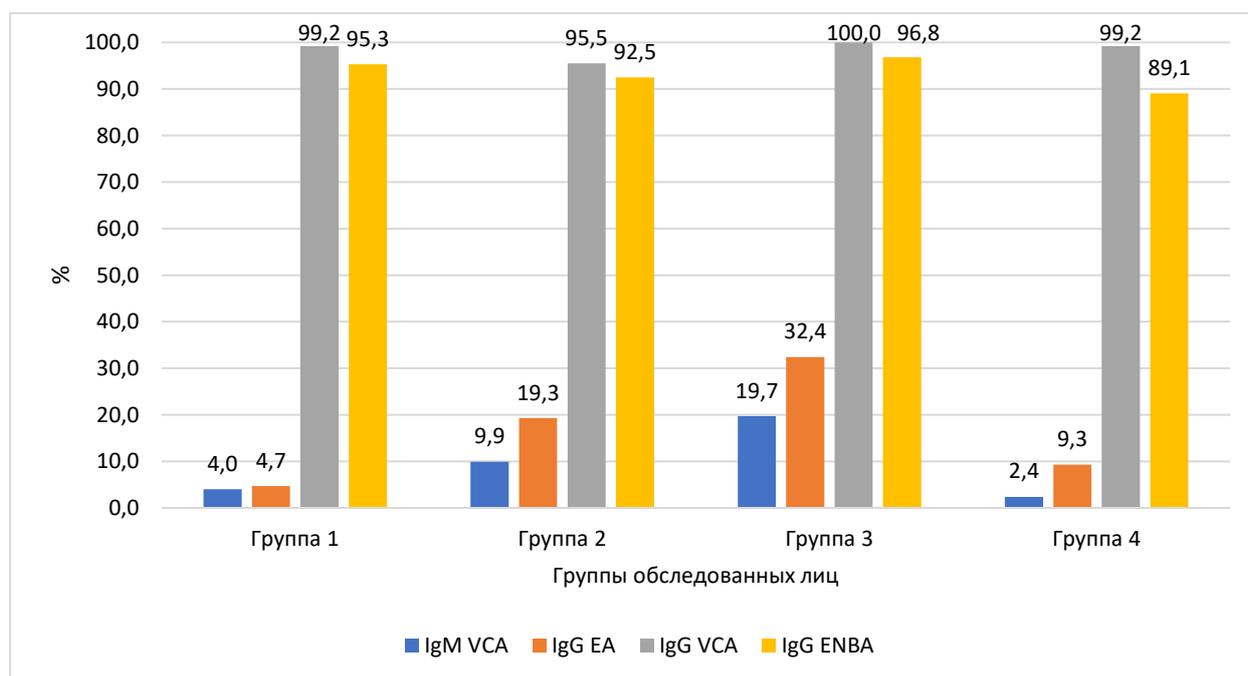
В целом во всех отделениях показатели выявления серологических маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции были выше среди пациентов, что при наличии у них в биологических жидкостях и экскретатах самого вируса позволяет рассматривать данную группу лиц в качестве основных источников ВЭБ-инфекции в организациях медицинского профиля. Кроме того, установленная сильная прямая корреляционная связь между частотой выявления лиц с серологическими маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди пациентов и персонала отделений трех профилей ( $r_s=1$ ;  $r_s > T_{кр}$ . - связь сильная прямая значимая) косвенно свидетельствует о реализации внутрибольничной передачи возбудителя. Для подтверждения высказанного предположения необходимо проведение дополнительных исследований, нацеленных на выявление генетического родства ВЭБ у участников эпидемического процесса.

Таким образом, интенсивность эпидемического процесса ВЭБ - инфекции существенно зависит от профиля медицинской организации и является наиболее

высокой в отделениях неврологического, оториноларингологического, дерматовенерологического и стоматологического профиля.

#### Заключение к Главе 4

В настоящей главе на основе сероэпидемиологического анализа впервые установлен вклад разных групп населения в эпидемический процесс ВЭБ - инфекции в г. Москве и выявлены его основные особенности. Важную роль в эпидемическом процессе ВЭБ-инфекции играют пациенты медицинских организаций (преимущественно больные COVID-19, псориазом, цереброваскулярной болезнью, острым тонзиллофарингитом) в возрасте 18 лет и старше, частота выявления IgM VCA и IgG EA среди которых достоверно превышает аналогичные показатели во всех остальных группах ( $p < 0,05$ ), Рисунок 41.



Примечание – Группа 1 – условно здоровые лица; Группа 2 – лица без признаков острого инфекционного заболевания, обратившиеся в клиничко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования; Группа 3 – пациенты медицинских организаций; Группа 4 – персонал медицинских организаций.

Рисунок 41. – Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции в разных группах взрослого населения г. Москвы в 2010-2022 гг.

Дополнительный вклад в эпидемический процесс ВЭБ - инфекции вносят взрослые лица без признаков острого инфекционного заболевания, обратившиеся в клинико-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования, показатели обнаружения IgM VCA и IgG EA у которых значимо выше, чем у условно здоровых индивидуумов и персонала медицинских организаций ( $p < 0,05$ ).

Персонал медицинских организаций, также, как и условно здоровые индивидуумы участвуют в эпидемическом процессе, преимущественно, как восприимчивый контингент – составляют группу риска инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции.

О роли социальных контактов в поддержании эпидемического процесса ВЭБ – инфекции свидетельствуют выявленные сильные значимые прямые корреляционные связи между многолетней динамикой изменения частоты обнаружения серологических маркеров ВЭБ - инфекции у лиц без признаков острого инфекционного заболевания в группах неорганизованных детей до 1 года и 1-2 лет, детей до 1 года и взрослых 18-39 лет, лиц дошкольного и школьного возраста, индивидуумов 18-39 и 40-59 лет. В первых двух случаях имеет место тесный внутрисемейный контакт, в третьем на первый план выходит общение в детских организованных коллективах, в четвертом - взаимодействие в транспорте, профессиональных сообществах и других общественных местах.

Кроме того, оценка частоты выявления IgM VCA и IgG EA позволила более детально изучить многолетнюю и внутригодовую динамику эпидемического процесса ВЭБ – инфекции. В частности были установлены причины изменения заболеваемости инфекционным мононуклеозом на фоне развития пандемии COVID-19. Так, отсутствие снижения частоты выявления данных маркеров среди лиц без признаков острого инфекционного заболевания в 2020 г. указывает, в первую очередь, на погрешности регистрации случаев заболевания, а более низкий показатель как для IgM VCA, так и IgG EA в группе условно здоровых лиц по сравнению с 2019 и 2021 – 2022 гг. свидетельствует о роли изоляционных мероприятий в регуляции интенсивности аэрозольного механизма передачи ВЭБ.

Сезонное снижение частоты обнаружения IgG VCA и IgG EBNA в месяцы роста заболеваемости инфекционным мононуклеозом свидетельствует о накоплении в популяции в указанный период года восприимчивых к данному патогену лиц. Причины периодических изменений могут быть объяснены с позиции теории саморегуляции паразитарных систем В.Д. Белякова, согласно которой неравномерность эпидемического процесса обусловлена фазовой самоперестройкой популяций возбудителя и хозяина и регулирующей ролью природных и социальных условий.

До недавнего времени истинные показатели превалентности серологических маркеров ВЭБ - инфекции были не известны и установлены впервые в ходе настоящего исследования. Так, частота выявления IgG VCA среди взрослого населения г. Москвы находится в интервале от 95,5% до 100%, а IgG EBNA – 89,1-96,8%. При этом, показатель обнаружения IgG VCA достоверно выше такового IgG EBNA ( $p < 0,05$ ) во всех группах обследованных лиц в возрасте 18 лет и старше. Данные различия сопряжены с особенностями выработки антител к различным белкам ВЭБ при первичном инфицировании и реактивации ВЭБ-инфекции.

Впервые были установлены особенности изменения показателей превалентности ВЭБ-инфекции в зависимости от возраста обследованных лиц. Показано, что 23,4 – 38,3% детей в возрасте до 1 года имеют IgG VCA и/или IgG EBNA. При этом, нарастание частоты выявления IgG VCA к возрасту 1 - 2 года свидетельствует о высокой вероятности внутриутробного инфицирования, а снижение аналогичного показателя IgG EBNA – о наличии в крови новорожденных материнских антител. Поскольку внутриутробные инфекции являются глобальной медико-социальной проблемой, данные о распространенности ВЭБ у новорожденных требуют пристального внимания со стороны специалистов в области акушерства, гинекологии и перинатологии для организации и проведения мероприятий по снижению рисков заражения во время беременности и в родах.

Постепенный рост показателей превалентности по мере увеличения возраста указывает на вовлеченность отдельных возрастных групп в эпидемический процесс

ВЭБ - инфекции. Достоверное снижение показателя IgG EBNA у взрослых 60 лет и старше по сравнению с предыдущей группой ( $p < 0,05$ ) может быть связано с падением концентрации антител к нуклеарному антигену ниже идентифицируемого уровня в виду особенностей функционирования иммунной системы лиц старшего возраста.

В ходе настоящего исследования впервые установлено, что женщины детородного возраста составляют группу риска по реактивации ВЭБ - инфекции, что подтверждается достоверным преобладанием у них частоты обнаружения IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA над таковым у мужчин ( $p < 0,05$ ). Выявленная специфика, вероятно, обусловлена особенностями функционирования репродуктивной системы у лиц женского пола.

Выявленные особенности эпидемического процесса ВЭБ – инфекции необходимо учитывать при разработке и внедрении комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий.

## ГЛАВА 5. УЩЕРБ, ПРИЧИНЕННЫЙ ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ ЭКОНОМИКЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Высокие показатели распространенности ВЭБ среди населения нашей страны, заболеваемости инфекционным мононуклеозом, частоты выявления серологических маркеров и генетического материала патогена, указывающих на наличие первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди различных групп населения свидетельствуют о глобальном социальном характере проблемы и требуют проведения оценки финансовых затрат, обусловленных выбытием больных ВЭБ-инфекцией из экономических отношений и оказанием им медицинской помощи.

По данным отечественной и зарубежной научной литературы ВЭБ принимает участие в развитии онкологических заболеваний, рассеянного склероза, ревматоидного артрита. Однако частота выявления первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции у данных пациентов не установлена, что не позволяет определить затраты на лечение и выбытие из экономических отношений таких пациентов именно по причине ВЭБ - инфекции, а не обусловленной ей иной патологии.

Установленная в ходе настоящего исследования частота выявления серологических и молекулярно-биологических маркеров ВЭБ-инфекции у пациентов с псориазом, атопическим дерматитом, цереброваскулярной болезнью, дорсопатиями, а также COVID-19 позволяет определить долю лиц с первичным инфицированием и реактивацией ВЭБ-инфекции среди больных отдельными соматическими и инфекционными болезнями, однако отсутствие данных о клинических проявлениях ВЭБ-инфекции у данных индивидуумов не позволяет оценить затраты на ее лечение и выбытие из экономических отношений исключительно в связи с исследуемой патологией.

Ежегодно в государственных докладах Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» публикуются данные об ущербе, причиненном экономике страны инфекционными болезнями, в перечень которых входит инфекционный мононуклеоз. Однако это

позволяет лишь частично охарактеризовать экономический ущерб от ВЭБ - инфекции, поскольку, инфекционный мононуклеоз является только одной из ее клинических форм и не все случаи инфекционного мононуклеоза обусловлены исследуемым вирусом (по литературным данным на долю ВЭБ приходится около 90% случаев инфекционного мононуклеоза).

В соответствии с разработанными Министерством здравоохранения Российской Федерации клиническими рекомендациями сходные с инфекционным мононуклеозом клинические проявления имеют место при инфекциях верхних дыхательных путей и остром тонзиллофарингите. Для указанных патологических состояний предусмотрено проведение дифференциальной диагностики путем обнаружения ДНК ВЭБ в мазках из рото- и носоглотки (слюне) и/или специфических иммуноглобулинов (IgM VCA и/или IgG EA) к белкам ВЭБ в крови.

При этом, наличие клинических проявлений, не исключающих инфекционный мононуклеоз, и данных о частоте выявления маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции позволяет расширить представление об экономическом ущербе от исследуемой инфекции.

Для оценки частоты выявления ВЭБ у больных инфекциями верхних дыхательных путей детей и взрослых в период сезонного эпидемического подъема заболеваемости в Москве проведено исследование мазков из рото- и носоглотки на наличие генетического материала возбудителей инфекций верхних дыхательных путей от 226 человек с катаральными явлениями (насморк, кашель, боль в горле, гиперемия ротоглотки), в том числе 140 взрослых лиц в возрасте от 20 до 83 лет (средний возраст  $24,6 \pm 3,78$  лет) и 86 детей 1 - 17 лет (средний возраст  $10,4 \pm 0,3$  лет).

Совокупная частота выявления ДНК ВЭБ в мазках из рото- и носоглотки больных инфекциями верхних дыхательных путей у лиц в возрасте 18 лет и старше составила 37,1% (95% ДИ 28,9-45,3), у детей 0-17 лет – 33,7% (95% ДИ 23,5-43,9). При этом у 18,6% (95% ДИ 12,0-25,2) взрослых и 16,3% (95% ДИ 12,3-20,3) детей одновременно с ДНК ВЭБ выявлялся генетический материал других патогенов. При одновременном выявлении у одного пациента генетического материала

нескольких возбудителей роль каждого из них в развитии патологии в рамках настоящего эпидемиологического исследования не устанавливалась.

Частота выявления в мазках из рото- и носоглотки ДНК ВЭБ как единственного патогена составила 17,4% (95% ДИ 9,2-25,7) в группе детей 1-17 лет и 18,6% (95% ДИ 12,0-25,2) среди взрослых 18 лет и старше (Таблица 39).

Таблица 39 – Частота выявления генетического материала возбудителей инфекций верхних дыхательных путей у детей и взрослых

Возбудители	Взрослые (n=140)		Дети (n=86)	
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)
ВЭБ	26	18,6 (12,0-25,2)	15	17,4 (9,2-25,7)
Вирус гриппа А	12	8,6 (3,8-13,3)	6	7,0 (1,5-12,5)
Риновирол	10	7,1 (2,8-11,5)	5	5,8 (0,7-10,9)
Вирус гриппа В	6	4,3 (0,9-7,7)	3	3,5 (0-7,5)
Коронавирус (сезонный)	5	3,6 (0,4-6,7)	2	2,3 (0-5,6)
РС-вирус	2	1,4 (0-3,4)	4	4,7 (0,1-9,2)
<i>M. pneumoniae</i>	1	0,7 (0-2,1)	2	2,3 (0-5,6)
Метапневмовирус	1	0,7 (0-2,1)	0	0
Аденовирус	0	0	3	3,5 (0-7,5)
<i>Ch. pneumoniae</i>	0	0	2	2,3 (0-5,6)
Вирус парагриппа	0	0	2	2,3 (0-5,6)
Бокавирус	0	0	2	2,3 (0-5,6)

При обнаружении в исследуемом образце ДНК ВЭБ и отсутствии генетического материала других возбудителей инфекций верхних дыхательных путей проводилась количественная оценка копий ДНК ВЭБ/мл. Полученные результаты сопоставлялись с критериями оценки концентрации ДНК ВЭБ, разработанными Дидковским Н.А. с соавторами и Пермяковой А.В., в

соответствии с которыми вирусная нагрузка до  $10^4$  копий ДНК ВЭБ/мл расценивалась как низкая; от  $10^4$  до  $10^5$  копий ДНК ВЭБ/мл – средняя; более  $10^5$  копий ДНК ВЭБ/мл – высокая [39, 77].

Результаты показали, что у всех пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей с катаральными явлениями (насморк, кашель, боль в горле, гиперемия ротоглотки), у которых методом ПЦР был идентифицирован ВЭБ в качестве единственного патогена, концентрация ДНК ВЭБ/мл в мазках из рото- и носоглотки соответствовала высокому уровню. Это позволило использовать полученные показатели частоты выделения ДНК ВЭБ для расчета экономического ущерба.

В ходе настоящего исследования определена частота выявления серологических маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции у взрослых пациентов с острым тонзиллофарингитом, которая составила 32,0%. При этом, у всех пациентов с идентифицированными IgM VCA и/или IgG EA также была обнаружена ДНК ВЭБ в слюне в концентрации, превышающей  $10^5$  копий ДНК ВЭБ/мл.

Таким образом, для оценки экономического ущерба были использованы сведения, приведенные в Таблице 40 и данные форм официальной статистической отчетности о числе лиц, заболевших в Российской Федерации в 2022 году.

Структура ущерба, причиненного ВЭБ-инфекцией экономике Российской Федерации, включает прямые и косвенные финансовые потери. Прямые потери экономики складываются из затрат на непосредственное оказание помощи пациентам при обращении их в медицинские организации. Косвенные экономические потери связаны с выбытием индивидуума из трудовых отношений на период болезни, вследствие инвалидности или смерти. Отсутствие официальной статистической информации о лицах трудоспособного возраста с инвалидностью, обусловленной ВЭБ-инфекцией, или умерших от этого заболевания, не позволило оценить косвенные потери, связанные с данными состояниями. В рамках настоящего исследования расчет косвенных потерь основывался на сведениях о числе и средней продолжительности больничных листов, выданных в 2022 году

лицам трудоспособного возраста по поводу регистрации у них включенных в исследование болезней, а также по фактам ухода за больными.

Таблица 40 – Частота выявления маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции у лиц с отдельными инфекционными и соматическими болезнями, использованная для оценки экономического ущерба (%)

Перечень заболеваний	Частота выявления маркеров (%)	
	Дети 0-17 лет	Взрослые 18 лет и старше
Инфекционный мононуклеоз	90,0	90,0
Инфекции верхних дыхательных путей	17,4	18,6
Острый тонзиллофарингит	данные отсутствуют	32,0

### 5.1. Оценка прямых медицинских расходов, сопряженных с ВЭБ-инфекцией

Затраты на оказание медицинской помощи в Российской Федерации покрываются из Федерального и территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ФОМС), средств, полученных от добровольного медицинского страхования, бюджетных ассигнований, личных доходов граждан. При этом, основным источником финансовых вложений являются средства, выделяемые в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, которая на 2022 год была утверждена постановлением Правительства Российской Федерации от 28.12.2021 г. №2505. Алгоритм расчета стоимости законченного случая лечения болезни на 2022 год определен Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (утверждены 2 февраля 2022 года Минздравом России и Федеральным ФОМС №№ 11-7/И/2-1619,

00-10-26-2-06/750) и зависит от того, в каких условиях (стационарных или амбулаторных) проводилась терапия.

В стационарных условиях расчет стоимости законченного случая лечения основан на принадлежности конкретного заболевания к определенной клинико-статистической группе (КСГ) и учитывает размер базовой ставки с поправкой на коэффициенты затратоемкости, дифференциации, специфики оказания медицинской помощи, уровня медицинской организации и сложности лечения пациента. Указанные коэффициенты необходимы для учета особенностей оказания медицинской помощи в разных субъектах Российской Федерации и определяют варьирование стоимости законченного случая лечения одной и той же патологии.

Затраты на лечение не госпитализированного пациента складываются из объема услуг, оказанных ему в соответствии с тарифами на оплату медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях. В настоящем исследовании определение объема услуг осуществлялось на основе данных клинических рекомендаций (протоколов лечения) оказания медицинской помощи таким больным с учетом возраста пациента.

Описанные особенности определили необходимость проведения расчета усредненных значений стоимости случаев лечения стационарных и амбулаторных больных с включенными в исследование патологическими состояниями. Для этого были проанализированы тарифные соглашения в шестнадцати субъектах страны (г. Москва, г. Санкт-Петербург, Республика Татарстан, Республика Башкортостан Новосибирская, Свердловская, Нижегородская, Челябинская, Самарская, Ростовская, Краснодарская, Омская, Воронежская, Пермская и Волгоградская области, Красноярский край), исходя из которых сформирована Таблица 41, содержащая усредненные данные по каждой выбранной нозологической форме для амбулаторных и стационарных пациентов в ценах 2022 года.

Дальнейший расчет прямых медицинских расходов, обусловленных ВЭБ - инфекцией, проводился отдельно в группах детей и взрослых для каждого патологического состояния по формуле:

$$R_{пр} = (C_a * N_a * K_{вэб}) + (C_c * N_c * K_{вэб}), \text{ где} \quad (11)$$

$R_{пр}$  – прямые медицинские расходы;

$C_a$  - стоимость законченного случая лечения в амбулаторных условиях;

$N_a$  - количество амбулаторно пролеченных больных с данной патологией в 2022 году в Российской Федерации;

$K_{вэб}$  - коэффициент, учитывающий частоту выявления маркеров ВЭБ - инфекции;

$C_c$  - стоимость законченного случая лечения в стационарных условиях;

$N_c$  - количество стационарно пролеченных больных с данной патологией в 2022 году в Российской Федерации.

Таблица 41 – Данные об усредненной стоимости законченного случая лечения заболевания для амбулаторных и стационарных пациентов, использованные для оценки экономического ущерба, причиненного ВЭБ-инфекцией Российской Федерации

Перечень заболеваний	Код МКБ-10	Стоимость законченного случая лечения, руб.			
		Амбулаторная помощь		Стационарная помощь	
		дети	взрослые	дети	взрослые
Инфекционный мононуклеоз	B27.0	51649,3	53142,0	69442,0	69442,0
Инфекции верхних дыхательных путей	J06	1753,5	1834,7	8035,0	8035,0
Острый тонзиллофарингит	J31.2	не определялась	3245,6	не определялась	22564,1

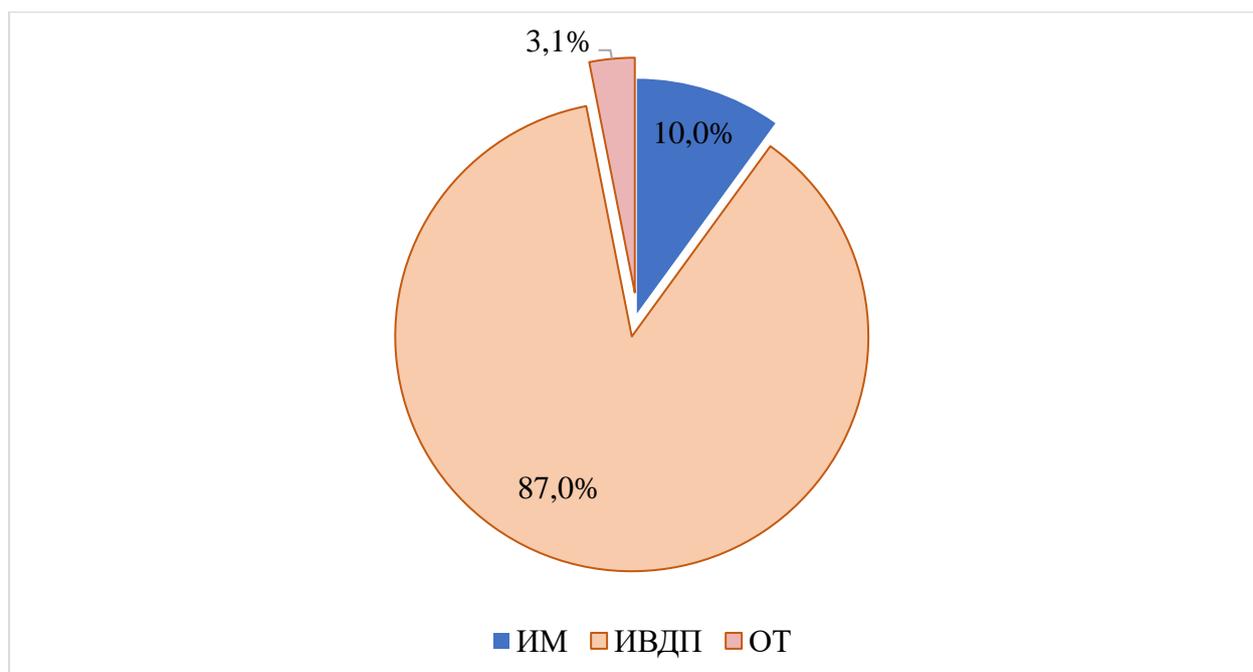
Проведенные расчеты показали, что в 2022 году в Российской Федерации прямые медицинские расходы на лечение случаев болезни, сопряженных с ВЭБ - инфекцией, составили 10,04 млрд руб. (Таблица 42).

Таблица 42 – Прямые медицинские расходы Российской Федерации на лечение случаев болезни, сопряженных с ВЭБ-инфекцией, в 2022 году

Перечень заболеваний	Прямые медицинские расходы, млрд. руб.					
	Амбулаторная помощь			Стационарная помощь		
	Дети	Взрослые	Всего	Дети	Взрослые	Всего
Инфекционный мононуклеоз	0,74	0,11	0,85	0,11	0,04	0,15
Инфекции верхних дыхательных путей	3,32	2,36	5,68	1,49	1,56	3,05
Острый тонзиллофарингит	-	0,27	0,27	-	0,04	0,04
Итого	4,06	2,74	6,8	1,6	1,64	3,24
Суммарные прямые медицинские расходы составили 10,04 млрд руб.						

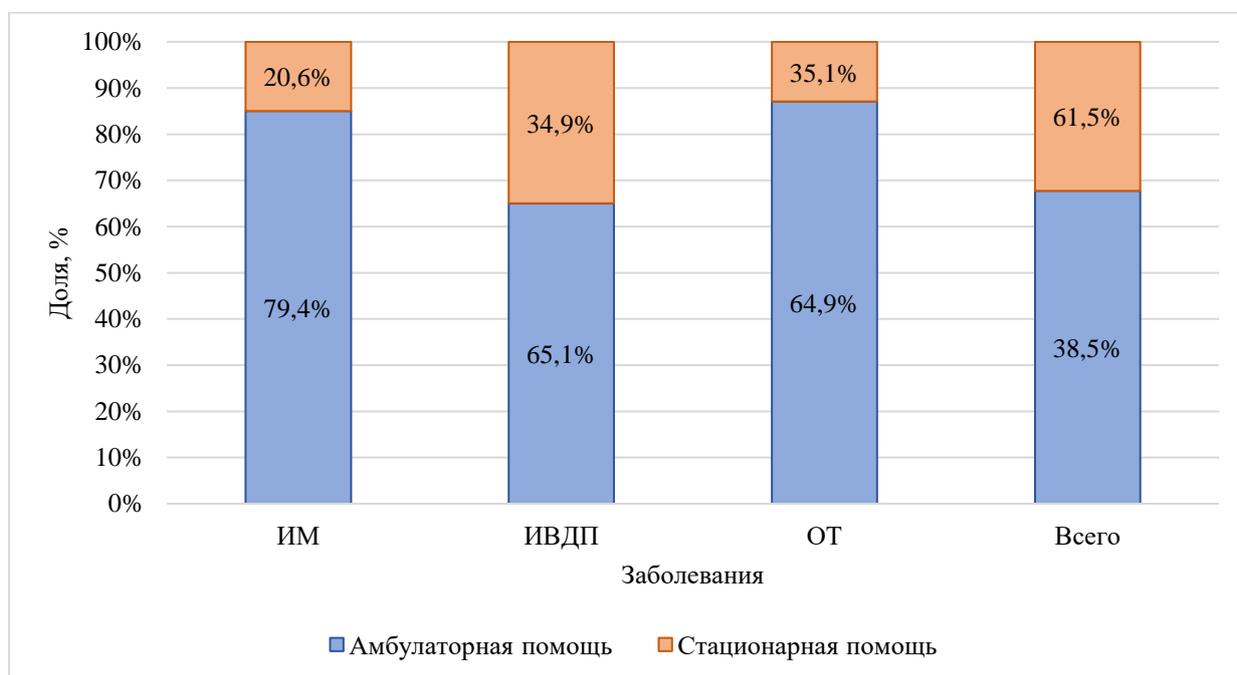
Наибольший вклад в прямые медицинские расходы на лечение болезней, сопряженных с ВЭБ, внесли инфекции верхних дыхательных путей - 87,0% (95% ДИ 66,3 – 107,7). На долю инфекционного мононуклеоза пришлось 10,0% (95% ДИ 0 – 28,5), острого тонзиллофарингита – 3,1% (95% ДИ 0 – 13,8) всех затрат, Рисунок 42. Необходимо отметить, что вклад острого тонзиллофарингита в прямые медицинские расходы будет больше, так как при расчете не учитывались случаи данной патологии у детей в виду отсутствия сведений о частоте выявления у них маркеров ВЭБ-инфекции.

В структуре прямых медицинских расходов затраты на амбулаторное лечение достоверно преобладали над таковыми при оказании стационарной помощи как в целом, так и для каждого патологического состояния в отдельности ( $p < 0,05$ ), Рисунок 43.



Примечание – ИМ - Инфекционный мононуклеоз; ИВДП - Инфекции верхних дыхательных путей; ОТ – острый тонзиллофарингит.

Рисунок 42 – Структура прямых медицинских расходов на лечение случаев болезни, сопряженных с ВЭБ-инфекцией



Примечание – ИМ - Инфекционный мононуклеоз; ИВДП - Инфекции верхних дыхательных путей; ОТ – острый тонзиллофарингит.

Рисунок 43 – Вклад затрат на амбулаторное и стационарное лечение в структуру прямых медицинских расходов на лечение случаев болезни, сопряженных с ВЭБ - инфекцией

## 5.2. Оценка не прямых экономических потерь, сопряженных с ВЭБ-инфекцией

В ходе настоящего исследования оценка не прямых экономических потерь, сопряженных с ВЭБ-инфекцией, проводилась исключительно по фактам выбытия индивидуума из трудовых отношений на период болезни. Ущерб вследствие инвалидности или смерти не учитывался в связи с отсутствием доступа к соответствующим статистическим данным.

Расчет был произведен по формуле:

$$R_{\text{нпр}} = P_{\text{прв}} * \text{ВВП}_{\text{тр в день}}, \text{ где} \quad (9)$$

$R_{\text{нпр}}$  – не прямые экономические потери;

$P_{\text{прв}}$  - продолжительность потерянного рабочего времени лицами трудоспособного возраста по фактам болезни или ухода за такими больными в днях;

$\text{ВВП}_{\text{тр в день}}$  – величина валового внутреннего продукта (ВВП) Российской Федерации в 2022 году на душу работающего населения трудоспособного возраста (18–60 лет для женщин и 18–65 лет для мужчин) в день в млрд руб.

Продолжительность потерянного рабочего времени рассчитывалась исходя из длительности одного случая и числа больничных листов, полученных всеми лицами трудоспособного возраста по фактам заболеваний, сопряженных с ВЭБ - инфекцией.

$$P_{\text{прв}} = (D * N_{\text{д}} * K_{\text{вэб}} * K_{\text{бл}}) + (D * N_{\text{в}} * K_{\text{вэб}} * K_{\text{тр}}), \text{ где} \quad (10)$$

$P_{\text{прв}}$  - продолжительность потерянного рабочего времени лицами трудоспособного возраста по фактам болезни или ухода за такими больными в днях;

$D$  – длительность одного случая заболевания в днях;

$N_{\text{д}}$  - количество случаев заболевания данной патологией детей в 2022 году в Российской Федерации;

$N_{\text{в}}$  - количество случаев заболевания данной патологией взрослых в 2022 году в Российской Федерации;

$K_{вэб}$  - коэффициент, учитывающий частоту выявления маркеров ВЭБ - инфекции;

$K_{бл}$  – коэффициент, учитывающий частоту нахождения на больничном листе по уходу за ребенком одного из его родителей;

$K_{тр}$  – коэффициент, учитывающий долю работающего населения трудоспособного возраста в Российской Федерации в 2022 году, которому в случае болезни потребуется наличие больничного листа.

Для определения длительности случая каждого из включенного в исследование заболевания в днях, а также частоты нахождения на больничном листе по уходу за ребенком одного из его родителей был использован метод экспертных оценок, который заключался в статистической обработке информации, полученной от компетентных в данных вопросах специалистов медицинского профиля. Общее число опрошенных экспертов составило 189 человек. Сбор информации осуществлялся посредством электронных коммуникаций. Первичные данные заносились в таблицу, после чего производился расчет средних значений.

Величина валового внутреннего продукта Российской Федерации в 2022 году на душу работающего трудоспособного населения в день была рассчитана исходя из данных официальной статистики по формуле:

$$\text{ВВП}_{тр \text{ в день}} = \left( \frac{\text{ВВП}}{\text{Ч}_{тн} - \text{Ч}_{бр}} \right) : 365, \text{ где} \quad (11)$$

$\text{ВВП}_{тр \text{ в день}}$  – величина валового внутреннего продукта (ВВП) Российской Федерации в 2022 году на душу работающего населения трудоспособного возраста (18–60 лет для женщин и 18–65 лет для мужчин) в день в млрд руб.;

ВВП – валовой внутренний продукт Российской Федерации в 2022 году в млрд руб.;

$\text{Ч}_{тн}$  – численность населения трудоспособного возраста в Российской Федерации в 2022 г., чел.;

$\text{Ч}_{бр}$  – численность безработного населения трудоспособного возраста в Российской Федерации в 2022 г., чел.;

365 – количество дней в 2022 году.

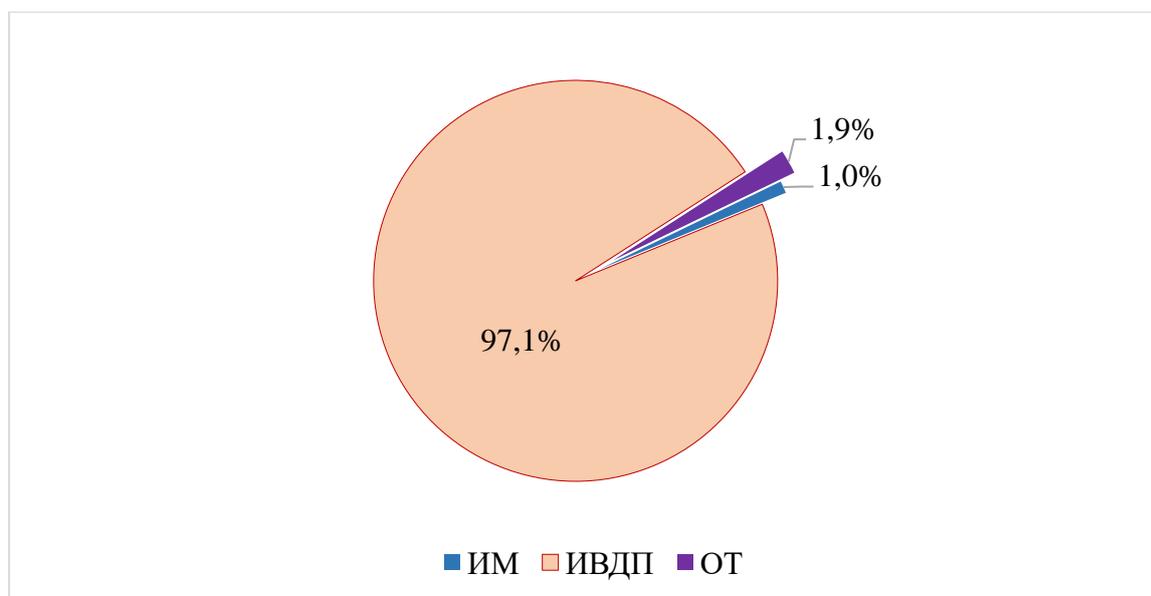
Проведенные расчеты показали, что в 2022 году в Российской Федерации не прямые экономические потери, сопряженные с ВЭБ-инфекцией, составили 136,47 млрд руб. (Таблица 43).

Таблица 43 – Непрямые экономические потери Российской Федерации в 2022 году, сопряженные с ВЭБ-инфекцией

Перечень заболеваний	Непрямые экономические потери, млрд руб.		
	Уход за больными	Болезнь	Всего
Инфекционный мононуклеоз	1,15	0,19	1,34
Инфекции верхних дыхательных путей	39,6	92,9	132,5
Острый тонзиллофарингит	-	2,63	2,63
Итого	40,75	95,72	136,47

Весомый вклад в структуру не прямых экономических потерь, также как и прямых медицинских расходов, сопряженных с ВЭБ-инфекцией, в 2022 году внесли инфекции верхних дыхательных путей - 97,1% (95% ДИ 94,3 – 99,9). На долю острого тонзиллофарингита пришлось 1,9% (95% ДИ 0 – 4,2), инфекционного мононуклеоза – 1,0% (95% ДИ 0 – 2,7) всех не прямых экономических потерь, Рисунок 44.

Непрямые экономические потери, сопряженные с выбытием из трудовых отношений индивидуумов по фактам регистрации у них заболеваний (70,1% (95% ДИ 62,4 – 77,8)), сопряженных с ВЭБ-инфекцией, были значимо выше, чем по случаям ухода за больными детьми (29,9% (95% ДИ 22,2 – 37,6)),  $p < 0,05$ .



Примечание – ИМ - Инфекционный мононуклеоз; ИВДП - Инфекции верхних дыхательных путей; ОТ – острый тонзиллофарингит.

Рисунок 44 – Структура непрямых экономических потерь, сопряженных с ВЭБ - инфекцией

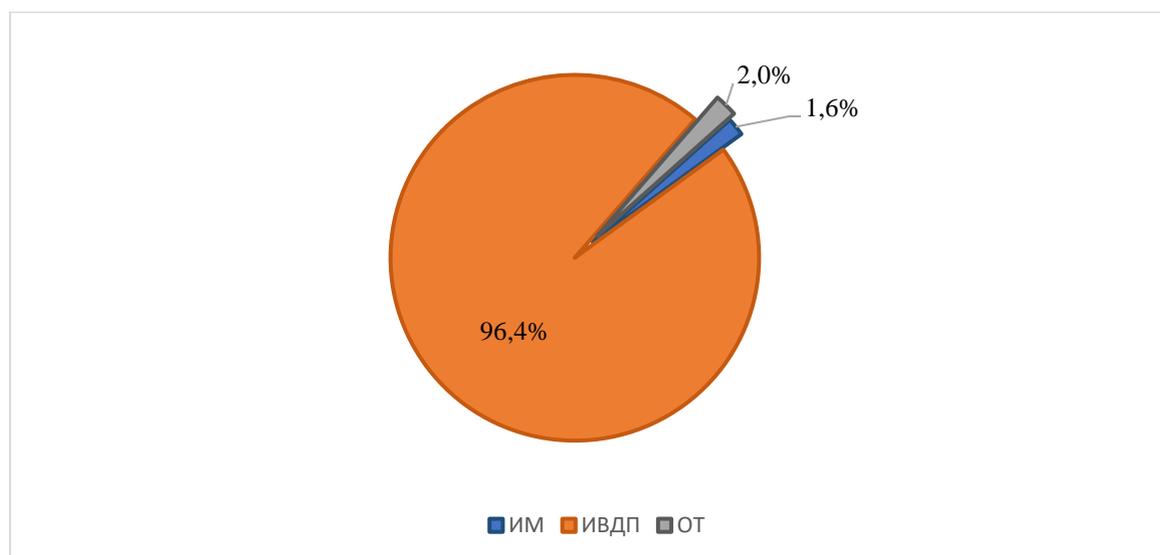
### 5.3. Суммарный ущерб, причиненный экономике Российской Федерации отдельными болезнями, сопряженными с ВЭБ-инфекцией

Проведенный анализ показал, что суммарный ущерб, причиненный экономике Российской Федерации отдельными болезнями, сопряженными с ВЭБ - инфекцией в 2022 году, составил 146,51 млрд рублей (Таблица 44).

Значимый вклад в суммарные экономические потери государства внесли сопряженные с ВЭБ инфекции верхних дыхательных путей – 96,4% (Рисунок 45). Суммарные экономические потери от инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, составили 2,34 млрд рублей (1,6% суммарного экономического ущерба). При сопоставлении данного значения с таковым, приведенным в государственном докладе Роспотребнадзора (3,4 млрд руб.), можно сделать вывод, что сравниваемые величины являются значениями одного порядка, что свидетельствует об адекватности использованной методики расчета. Незначительное превышение величины ущерба по данным Роспотребнадзора, вероятно, обусловлено тем, что этиологическим агентами инфекционного мононуклеоза помимо ВЭБ могут являться и другие патогены.

Таблица 44 – Суммарный ущерб, причиненный экономике Российской Федерации отдельными болезнями, сопряженными с ВЭБ-инфекцией в 2022 году

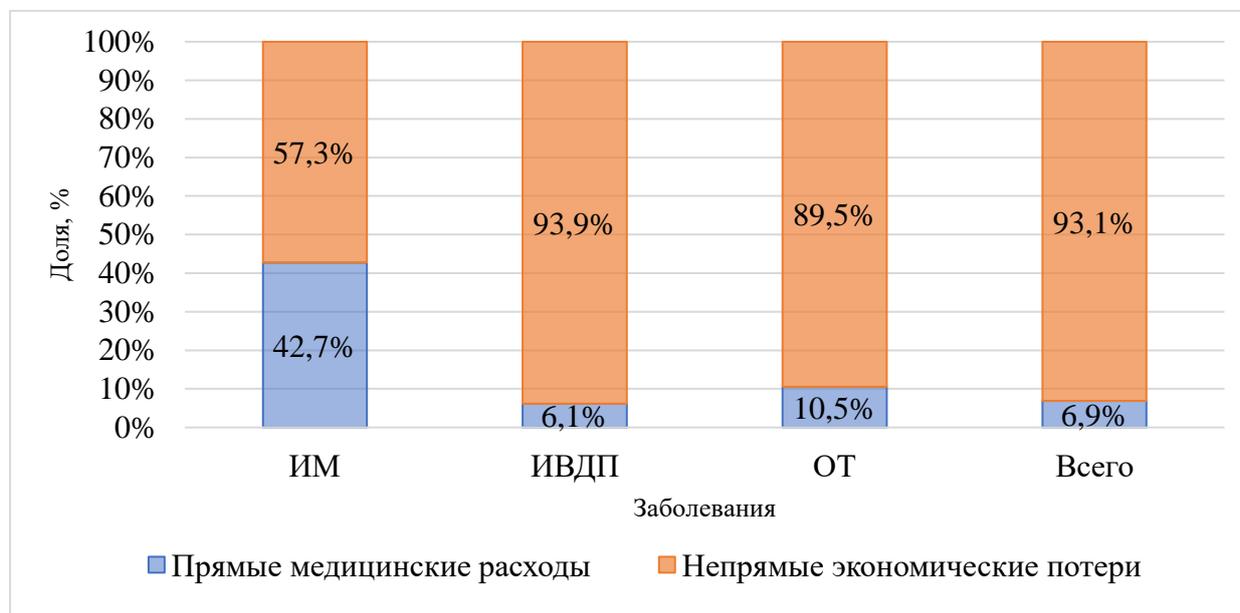
Перечень заболеваний	Прямые медицинские расходы, млрд руб.	Непрямые экономические потери, млрд руб.	Суммарный ущерб, млрд руб.
Инфекционный мононуклеоз	1,0	1,34	2,34
Инфекции верхних дыхательных путей	8,73	132,5	141,23
Острый тонзиллофарингит	0,31	2,63	2,94
Итого	10,04	136,47	146,51



Примечание – ИМ - Инфекционный мононуклеоз; ИВДП - Инфекции верхних дыхательных путей; ОТ – острый тонзиллофарингит.

Рисунок 45 – Структура суммарного экономического ущерба, сопряженного с ВЭБ - инфекцией

Необходимо отметить, что в структуре суммарного ущерба, обусловленного ВЭБ-инфекцией, не прямые экономические потери в 13,6 раза превысили прямые медицинские расходы (Рисунок 46).



Примечание – ИМ - Инфекционный мононуклеоз; ИВДП - Инфекции верхних дыхательных путей; ОТ – острый тонзиллофарингит.

Рисунок 46 – Вклад прямых медицинских расходов и не прямых экономических потерь в суммарный ущерб, причиненный экономике Российской Федерации отдельными болезнями, сопряженными с ВЭБ-инфекцией в 2022 году

### Заключение к Главе 5

Впервые в настоящем исследовании проведена оценка ущерба, причиненного экономике Российской Федерации отдельными болезнями, сопряженными с ВЭБ-инфекцией, суммарное значение которого составило 146,51 млрд рублей, в том числе 136,47 млрд рублей (93,1%) за счет не прямых экономических потерь в следствие выбытия индивидуумов из трудовых отношений.

Необходимо отметить, что реальный ущерб, причиненный экономике страны ВЭБ-инфекцией, будет значительно выше полученного в настоящем исследовании значения, в которое не вошли не прямые потери, связанные со смертностью и инвалидностью, а также прямые и не прямые потери от иных нозологических форм, сопряженных с ВЭБ-инфекцией (онкологическая, аутоиммунная и другая

соматическая патология), конкретный вклад в развитие которых исследуемого патогена на настоящий момент не определен. Вышеизложенное указывает на необходимость продолжения изучения суммарного экономического ущерба, обусловленного ВЭБ-инфекцией, при получении новых сведений о роли вируса в формировании болезней, инвалидизации и смертности населения.

Однако уже на современном этапе, введение комплекса мер профилактики ВЭБ-инфекции, направленных на источник инфекции, механизм передачи и восприимчивый контингент, позволит предотвратить вовлечение в эпидемический процесс новых индивидуумов, и сократить прямые и косвенные экономические потери государства.

## ГЛАВА 6. КОНЦЕПЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

К моменту проведения настоящего исследования в Российской Федерации отсутствовали нормативно-правовые и методические документы, определяющие требования к организации профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении ВЭБ-инфекции.

Общие требования по профилактике инфекционных болезней, описанные в разделе II СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», подразумевают наличие выявления, учета и регистрации больных лиц, их изоляцию и лечение, проведение дезинфекционных мероприятий, профилактических прививок, гигиенического воспитания и обучения граждан. Однако отсутствие на современном этапе четко обозначенных алгоритмов этиологической расшифровки инфекционного мононуклеоза и иной патологии с установленной ролью ВЭБ не позволяет обеспечить максимально полное выявление источников данной инфекции и, как следствие, их своевременной изоляции из организованных коллективов детей и взрослых. Адекватной оценке эпидемической ситуации препятствует не только недоучет случаев первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции, но и отсутствие отдельной регистрации и статистического учета этих состояний по форме №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (Росстат). Настоящее исследование позволило установить высокую превалентность ВЭБ-инфекции, наличие значительного числа лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди всех социальных и возрастных групп населения, неуклонный рост показателей заболеваемости инфекционным мононуклеозом, что является свидетельством эпидемического неблагополучия.

Наличие скрытых источников инфекции и восприимчивого контингента среди пациентов и персонала медицинских организаций требует оценки эффективности рутинных мероприятий, направленных на прерывание механизма передачи инфекции, предусмотренных действующими нормативными документами в отношении других патогенов, применительно к исследуемому вирусу.

Колоссальный ущерб экономике государства, причиненный отдельными болезнями, сопряженными с ВЭБ-инфекцией, на фоне отсутствия средств специфической иммунопрофилактики определяет поиск альтернативных путей защиты восприимчивого контингента. Исследования по разработке кандидатных препаратов для вакцинации против ВЭБ-инфекции, проводимые за рубежом, требуют оценки возможности их потенциального применения у населения Российской Федерации.

Вышеизложенное свидетельствует о чрезвычайной необходимости незамедлительной разработки и внедрения комплекса мероприятий, направленных на снижение бремени ВЭБ-инфекции в нашей стране. При этом, эффективное управление эпидемическим процессом возможно при наличии действенных мер, оказывающих комплексное специфическое и неспецифическое влияние на все его звенья.

### **6.1 Неспецифическая профилактика ВЭБ - инфекции**

Неспецифическая профилактика ВЭБ-инфекции складывается из своевременного и полного выявления и изоляции источников инфекции среди разных групп населения и мероприятий, направленных на прерывание механизмов и путей передачи вируса.

Успех неспецифической профилактики кроется в понимании медицинским персоналом основных эпидемиологических особенностей ВЭБ - инфекции. Традиционно, лучше других в обозначенных вопросах осведомлены врачи-инфекционисты, что при надлежащем функционировании отделений инфекционного профиля сводит к минимуму возможность заражения ВЭБ пациентов и персонала данных структурных подразделений. В то же время, многообразие клинических проявлений первичной и реактивации ВЭБ-инфекции, наличие стертых и abortивных форм течения болезни, определяют обращение таких пациентов к специалистам неинфекционного профиля.

Для изучения информированности медицинских работников неинфекционных отделений по вопросам эпидемиологии, клиники, профилактики

и диагностики ВЭБ-инфекции была разработана специальная анкета (Глава 2 Таблица 4), с использованием которой опрошено 1023 сотрудника разных медицинских организаций г. Москвы, в том числе 514 врачей терапевтических отделений стационаров, 342 врачей-оториноларингологов, 167 врачей-стоматологов и ассистентов стоматологов. Возраст опрошенных лиц составил 24 года и старше, в том числе группу лиц от 24 до 40 лет составили 334 человека, 41-50 лет - 368, 51 год и старше – 321. Анкетирование не включало анализ и обработку персональных данных, так как было анонимным. Результаты анкетирования, описанные в настоящей главе, были полностью опубликованы в соавторстве с Куликовой М.М., Никитиной Г.Ю., Жуковой Э.В., Семененко А.В., Готвянской Т.П. Соавторы принимали участие в сборе первичного материала. Обработка, анализ и описание результатов полностью проведены автором диссертации.

На вопрос об этиологической роли ВЭБ в развитии заболеваний 73,0% (95% ДИ 70,3 – 75,7) опрошенных лиц отметило связь данного патогена только с инфекционным мононуклеозом. На то, что помимо инфекционного мононуклеоза, ВЭБ участвует в формировании лимфомы Беркитта и назофарингеальной карциномы указали 22,3% (95% ДИ 19,7 – 24,9), что достоверно меньше, чем в первом случае ( $p < 0,05$ ). Также было установлено, что больше всего правильных ответов дали врачи-оториноларингологи (46,8% (95% ДИ 41,5 – 52,1)). Частота выявления правильных ответов среди врачей-терапевтов (13,9% (95% ДИ 10,9 – 16,9)) и специалистов стоматологического профиля (11,4% (95% ДИ 6,6 – 16,2)) была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ). При этом, возраст не оказывал значимого влияния на частоту представления правильного ответа на данный вопрос, которая составила 26,3% (95% ДИ 21,6 – 31,0) в группе лиц 24-40 лет, 22,8% (95% ДИ 18,5 – 27,1) - 41-50 лет и 17,6% (95% ДИ 13,4 – 21,8) среди лиц 51 года и старше ( $p > 0,05$ ).

О том, что ВЭБ-инфекция носит хронический характер сообщили 18,1% (95% ДИ 15,7 – 20,5) опрошенных. Также, как и в первом случае, лучше других были осведомлены в этом вопросе врачи-оториноларингологи (42,3% (95% ДИ 37,1 – 47,5)), в то время как среди врачей-терапевтов

(7,5% (95% ДИ 5,2 – 9,8)) и специалистов стоматологического профиля (11,4% (95% ДИ 6,6 – 16,2)) данный показатель был значимо ниже ( $p < 0,05$ ). Выявлено незначительное увеличение частоты верных ответов при увеличении возраста респондентов: в группе 24 – 40 лет показатель составил (13,8% (95% ДИ 10,1 – 17,5), 41 – 50 лет - 18,8% (95% ДИ 14,8 – 22,8) и 51 год и старше - 20,3% (95% ДИ 15,9 – 24,7),  $p > 0,05$ .

В ходе анкетирования установлено, что 40,7% (95% ДИ 37,7 – 43,7)) респондентов указало на то, что ВЭБ - инфекция преимущественно поражает детское население. В то же время, на вовлечение в эпидемический процесс как детского, так и взрослого населения указало 56,1% (95% ДИ 53,1 – 59,1) опрошенных. В большей степени были правильно осведомлены в данном вопросе врачи - оториноларингологи (70,3% (95% ДИ 65,5 – 75,1)). Аналогичный показатель в группе врачей-терапевтов составил 56,7% (95% ДИ 52,4 – 61,0), а специалистов стоматологического профиля - 46,2% (95% ДИ 38,6 – 53,8), что достоверно ниже, чем у врачей-оториноларингологов ( $p < 0,05$ ). Частота правильных ответов среди лиц 24 – 40 лет составила 55,0% (95% ДИ 49,7 – 60,3); 41 – 50 лет – 58,4% (95% ДИ 53,4 – 63,4); 51 год и старше – 56,1% (95% ДИ 50,7 – 61,5),  $p > 0,05$ .

Существенную сложность у респондентов вызвал вопрос, посвященный возможным путям передачи ВЭБ. На наличие одновременно нескольких путей передачи вируса (воздушно-капельный, при переливании донорской крови, трансплантации органов и тканей, проведении медицинских манипуляций), указали всего 15,1% (95% ДИ 12,9 – 17,3) проанкетированных лиц. Не было выявлено существенных различий между частотой правильных ответов на данный вопрос в группах врачей-терапевтов – 14,4% (95% ДИ 11,4 – 17,4); врачей-оториноларингологов – 16,2% (95% ДИ 12,3 – 20,1); специалистов стоматологического профиля – 15,2% (95% ДИ 9,8 – 20,6),  $p > 0,05$ . Возраст опрошенных лиц также не имел значения: 24-40 лет – 15,6% (95% ДИ 11,7 – 19,5); 41-50 лет – 13,9% (95% ДИ 10,4 – 17,4); 51 год и старше – 15,5% (95% ДИ 11,5 – 19,5),  $p > 0,05$ .

Из числа опрошенных 45,9% (95% ДИ 42,8 – 49,0) в своей профессиональной деятельности взаимодействовали с пациентами с первичным инфицированием или реактивацией ВЭБ-инфекции. При этом, чаще других об этом указывали врачи-оториноларингологи (88,3% (95% ДИ 84,9 – 91,7)), достоверно реже - врачи-терапевты (40,6% (95% ДИ 36,4 – 44,8)) и специалисты стоматологического профиля (10,5% (95% ДИ 5,9 – 15,1)),  $p < 0,05$ . По мере увеличения возраста опыт с такими пациентами возрастал: частота положительного ответа на данный вопрос среди лиц в возрасте 24-40 лет составила 15,0% (95% ДИ 11,2 – 18,8); 41-50 лет – 54,5% (95% ДИ 49,4 – 59,6); 51 год и старше – 74,6% (95% ДИ 69,8 – 79,4),  $p < 0,05$ .

По мнению 96,0% (95% ДИ 94,8 – 97,2)) опрошенных о наличии первичного инфицирования ВЭБ можно судить исключительно по выявлению IgM VCA. На роль комплекса специфических иммунологических маркеров в диагностике данного состояния указали всего 2,2% (95% ДИ 1,3 – 3,1) лиц, прошедших анкетирование. При ответе на данный вопрос частота представления правильных ответов была сопоставимой во всех группах опрошенных в зависимости от профиля отделения и возраста: врачи-терапевты – 1,1% (95% ДИ 0,2 – 2,0), врачи-оториноларингологи – 3,6% (95% ДИ 1,6 – 5,6), специалисты стоматологического профиля – 2,9% (95% ДИ 0,4 – 5,4); лица 24-40 лет – 1,6% (95% ДИ 0,3 – 2,9), 41-50 лет – 3,0% (95% ДИ 1,3 – 4,7), 51 год и старше – 3,5% (95% ДИ 1,5 – 5,5),  $p > 0,05$ .

О том, что пациент с реактивацией ВЭБ-инфекции может являться источником инфекции для окружающих, были осведомлены 74,9% (95% ДИ 72,2 – 77,6) респондентов. При этом меньшую информированность показали врачи-терапевты (65,8% (95% ДИ 61,7 – 69,9)). Врачи-оториноларингологи (88,3% (95% ДИ 84,9 – 91,7)) и специалисты стоматологического профиля (77,1% (95% ДИ 70,7 – 83,5)) дали достоверно больше корректных ответов ( $p < 0,05$ ). При анализе ответов на данный вопрос в зависимости от возраста опрошенных лиц установлено, что лица в возрасте 41 - 50 лет достоверно чаще давали корректный ответ (88,1% (95% ДИ 84,8 – 91,4))

по сравнению с группами 24-40 лет (73,1% (95% ДИ 68,3 – 77,9)) и 51 года и старше (67,6% (95% ДИ 62,5 – 72,7)),  $p < 0,05$ .

На то, что наличие адекватно работающей вентиляционной системы, осуществление дезинфекции воздуха и качественная обработка медицинского инструментария препятствуют распространению ВЭБ внутри медицинских организаций указали 71,7% (95% ДИ 68,9 – 74,5) респондентов. Однако только 7,6% (95% ДИ 6,4 – 8,8) опрошенных дополнительно указали, что немаловажное значение играют своевременное выявление и изоляция лиц с первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией, а также соблюдение требований к заполнению палат. Не было выявлено достоверных различий в частоте корректных ответов на данный вопрос в зависимости от профиля отделения медицинской организации и возраста опрошенных лиц ( $p > 0,05$ ).

Частота выявления корректных ответов на вопросы анкеты в зависимости от профиля медицинской деятельности и возраста респондентов представлены на Рисунках 47 и 48.

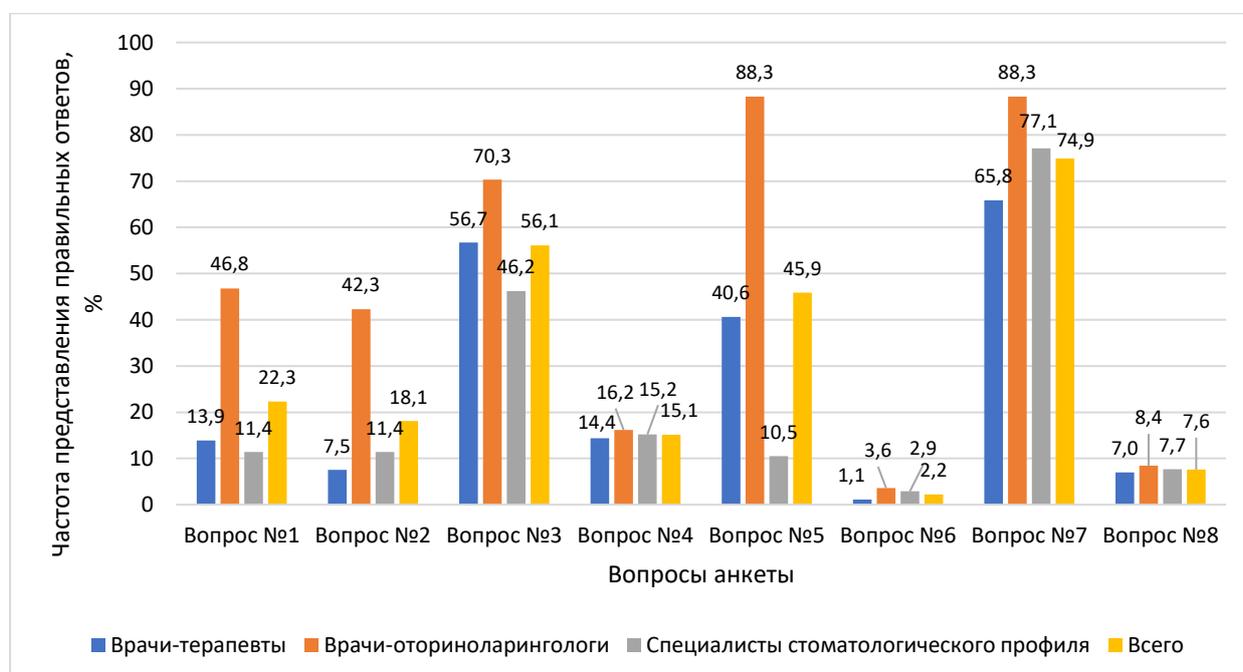


Рисунок 47 – Частота представления корректных ответов на вопросы анкеты в зависимости от профиля медицинской деятельности респондентов (%)

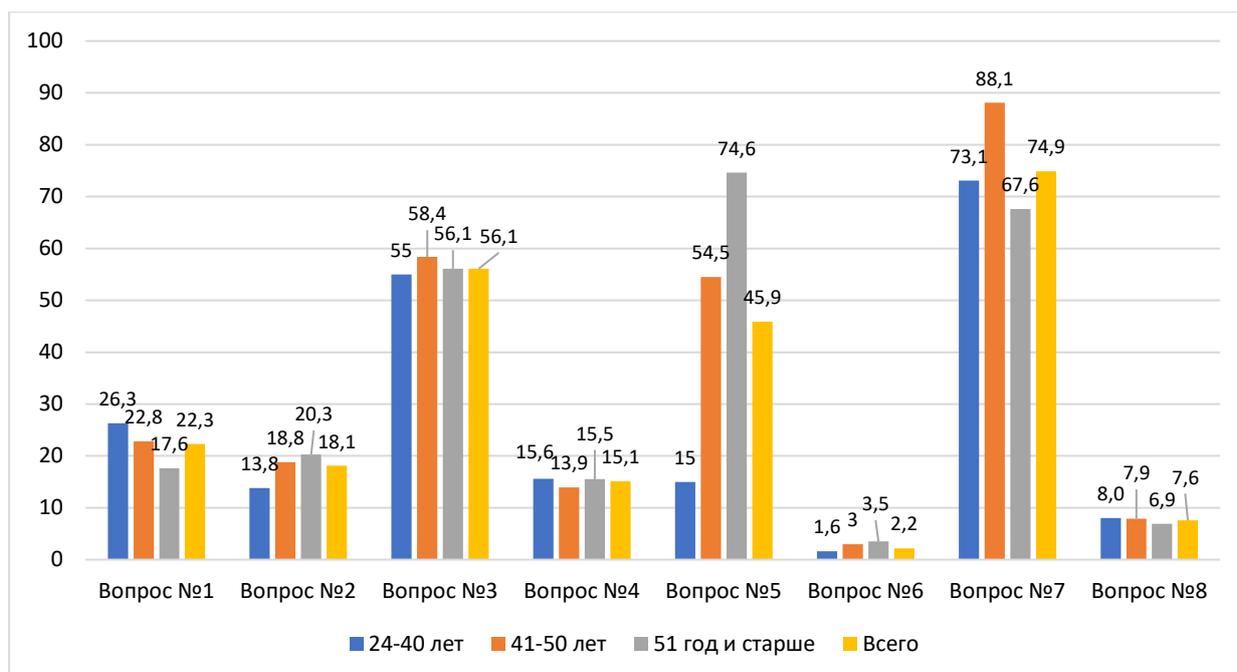


Рисунок 48 – Частота представления корректных ответов на вопросы анкеты в зависимости от возраста респондентов (%)

Анализ результатов анкетирования позволил выявить недостаточную информированность медицинских работников по вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции. В меньшей степени респонденты были осведомлены в вопросах эпидемиологии данной инфекции, специфической лабораторной диагностики и организации профилактических мероприятий, что создает риск заноса возбудителя в организованные коллективы, в том числе медицинские организации, и последующего его распространения.

Основной причиной заноса ВЭБ в медицинские организации неинфекционного профиля, наряду с низкой осведомленностью медицинского персонала, является наличие большого спектра клинических проявлений как при первичном инфицировании, так и при реактивации ВЭБ-инфекции. Результаты опроса показали, что большая доля врачей разных специальностей не имела опыта работы такими больными, а позиционирование данной патологии как исключительно детской инфекции не позволяет проявлять настороженность к выявлению взрослых пациентов с первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией.

Важным результатом проведенного анкетирования стало понимание того, что частота предоставления корректных ответов на вопросы не зависела от возраста опрашиваемых лиц, что указывает на недостаточное внимание к проблеме ВЭБ-инфекции при составлении программ высшего и дополнительного медицинского образования и требует их корректировки путем введения дополнительных модулей, посвященных вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ - инфекции, предназначенных для врачей разного профиля.

### **6.1.1 Выявление источников ВЭБ-инфекции**

На современном этапе в Российской Федерации для выявления ВЭБ - инфекции доступны к применению специфические иммунологические и молекулярно-биологические методы исследований, зарегистрированы и используются соответствующие наборы реагентов отечественного производства. В то же время, отсутствие у врачей клинических специальностей теоретических знаний и практических навыков по вопросам эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики ВЭБ - инфекции, не позволяет вовремя заподозрить ее у пациента и назначить необходимые лабораторно-инструментальные исследования.

С эпидемиологической точки зрения важным параметром является не столько наличие у индивидуума серологических маркеров ВЭБ - инфекции, сколько присутствие вируса в биологических жидкостях таких больных. При этом, наибольший интерес с позиции основных механизмов передачи возбудителя представляет исследование крови и слюны, которые могут контаминировать объекты окружающей среды, являющиеся, в свою очередь, факторами передачи ВЭБ.

В ходе настоящего исследования проведена оценка роли указанных биологических жидкостей в распространении ВЭБ в группах взрослых лиц в возрасте 18 лет и старше – условно здоровых индивидуумов, пациентов и персонала медицинских организаций (Таблица 45).

Таблица 45 – Частота выявления ДНК ВЭБ в плазме крови и слюне среди лиц в возрасте 18 лет и старше (условно здоровые индивидуумы, пациенты и персонал медицинских организаций)

Группа	Показатель	Выявлено ДНК ВЭБ	
		в плазме крови	в слюне
Условно здоровые лица (n=89)	абс.	2	7
	%	2,2	7,9
	95% ДИ	0-5,3	2,3-13,5
Пациенты с инфекциями верхних дыхательных путей (n=140)	абс.	-	52
	%	-	37,1
	95% ДИ	-	28,9–45,3
Пациенты неврологических отделений (n=84)	абс.	1	41
	%	1,2	48,8
	95% ДИ	0 – 3,5	38,1 – 59,5
Персонал неврологических отделений (n=87)	абс.	1	24
	%	1,1	27,6
	95% ДИ	0 – 3,4	18,2 – 37,0
Пациенты оториноларингологических отделений (n=93)	абс.	9	42
	%	9,7	45,2
	95% ДИ	3,7 – 15,7	35,0 – 55,3
Персонал оториноларингологических отделений (n=92)	абс.	2	28
	%	2,2	30,4
	95% ДИ	0 – 5,2	21,0 – 39,8
Персонал стоматологических клиник (n=105)	абс.	4	56
	%	3,8	53,3
	95% ДИ	0,1 – 7,5	43,7-62,9

Анализ частоты выявления ДНК ВЭБ показал, что у условно здоровых лиц генетический материал вируса в плазме крови и слюне обнаруживался с сопоставимой частотой, в то время как среди пациентов и медицинского персонала

данный показатель в слюне значимо превалировал над аналогичным в плазме крови ( $p < 0,05$ ). Как в плазме крови, так и в слюне генетический материал вируса незначительно чаще выделялся у пациентов, чем у медицинского персонала этих же отделений.

Частота выявления ДНК ВЭБ в плазме крови в обследованных группах в целом существенно не различалась ( $p > 0,05$ ). Наиболее высокий показатель установлен среди пациентов оториноларингологических отделений, что может указывать на острое течение инфекции, сопровождающейся вирусемией, у данной категории больных.

Самый низкий показатель выявления ДНК ВЭБ в слюне закономерно установлен среди условно здоровых лиц, он был значимо меньше по сравнению со всеми другими группами ( $p < 0,05$ ). Наиболее высокая частота обнаружения генетического материала вируса в данной биологической жидкости имела место у пациентов оториноларингологических (45,2%) и неврологических (48,8%) отделений, а также медицинского персонала стоматологических клиник (53,3%). Дополнительно достоверные различия выявлены между показателями в группах пациентов и персонала неврологических отделений ( $p < 0,05$ ). В остальных группах пациентов и медицинского персонала частота выявления ДНК ВЭБ в слюне была сопоставима ( $p > 0,05$ ).

Немаловажную роль в реализации передачи ВЭБ играет не только факт его выявления, но и концентрация, в которой вирус содержится в биологических жидкостях. Для каждой обследованной группы лиц был рассчитан средний показатель, являющийся частным суммы концентраций отдельных образцов и их количества. Оценка проводилась в копиях ДНК ВЭБ/мл.

Во всех группах средняя концентрация ДНК ВЭБ в слюне на один-три порядка превышала таковую в плазме крови. Самые высокие показатели для обоих биологических жидкостей были установлены среди пациентов оториноларингологических отделений, что достоверно выше по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ ), в которых средние концентрации ДНК ВЭБ существенно не отличались друг от друга ( $p > 0,05$ ), Таблица 46.

Таблица 46 – Концентрация ДНК ВЭБ в крови и слюне лиц в возрасте 18 лет и старше (условно здоровые индивидуумы, пациенты и персонал медицинских организаций)

Группа	Показатель	Выявлено ДНК ВЭБ, копий ДНК/мл	
		в плазме крови	в слюне
Условно здоровые лица (n=89)	Средняя концентрация	111	2699
	95% ДИ	79,6 – 142,4	1343 – 4054
Пациенты с инфекциями верхних дыхательных путей (n=140)	Средняя концентрация	-	33074
	95% ДИ	-	18440 - 47708
Пациенты неврологических отделений (n=84)	Средняя концентрация	12596	56222
	95% ДИ	-	0 - 667267
Персонал неврологических отделений (n=87)	Средняя концентрация	101	2741
	95% ДИ	-	1204 - 4279
Пациенты оториноларингологических отделений (n=93)	Средняя концентрация	24168	4592845
	95% ДИ	17052 - 31285	1868740 - 7316950
Персонал оториноларингологических отделений (n=92)	Средняя концентрация	301	38355
	95% ДИ	116 - 486	0 - 88171
Персонал стоматологических клиник (n=105)	Средняя концентрация	92	94400
	95% ДИ	26 - 159	0 - 202954

При сопоставлении средних концентраций ДНК ВЭБ с градацией, предложенной Дидковским Н.А. с соавторами и Пермяковой А.В. [39, 77], низкая вирусная нагрузка ( $< 10^4$  копий ДНК ВЭБ/мл) в плазме крови имела место во всех группах кроме пациентов оториноларингологических отделений, для которых ее уровень был оценен как средний (от  $10^4$  до  $10^5$  копий ДНК ВЭБ/мл). В слюне концентрация ДНК ВЭБ соответствовала низкому уровню в двух группах – условно здоровые лица и персонал неврологических отделений. Средние значения были установлены для больных инфекциями верхних дыхательных путей, пациентов неврологических отделений, персонала оториноларингологических отделений и стоматологических клиник. Причем для последних уровень был близок к высокому ( $> 10^5$  копий ДНК ВЭБ/мл). Единственной группой, средний показатель в которой относился к высокому уровню вирусной нагрузки в слюне, стали пациенты оториноларингологических отделений. Необходимо отметить, что в группе больных инфекциями верхних дыхательных путей в ряде случаев в пробах помимо ДНК ВЭБ был обнаружен генетический материал других патогенов. При оценке концентрации ДНК ВЭБ в образцах, где ВЭБ являлся единственным патогеном, данный показатель составил 735648 (95% ДИ 389894 - 1081402) копий ДНК ВЭБ/мл и был расценен как высокий.

Полученные данные свидетельствуют о том, что слюна играет важную роль в распространении ВЭБ, в том числе в медицинских организациях. При этом основными факторами передачи могут являться как загрязненные ей медицинские изделия, так и аэрозоль, образующийся при разговоре, кашле, чихании, а также при проведении медицинских манипуляций в полости рта с использованием специального оборудования. Кроме того, имеет место дополнительный риск передачи ВЭБ через медицинский инструментарий и конструктивные элементы оборудования, контаминированные кровью, который является наиболее высоким в отделениях оториноларингологии.

Отдельную проблему представляет обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов. Нормативно-правовыми актами Российской Федерации предусмотрено обследование доноров крови на маркеры инфицирования вирусами

гепатитов В, С, иммунодефицита человека, возбудителем сифилиса. Аналогичное тестирование в отношении ВЭБ не проводится, что определяет риск передачи данного патогена от доноров реципиентам. Отдельные примеры заражения реципиентов компонентов донорской крови ВЭБ описаны иностранными авторами [210, 263], в отечественной литературе такие сведения не приводятся.

Для оценки потенциального риска внутрибольничного инфицирования ВЭБ реципиентов на наличие IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA было обследовано 322 донора крови и ее компонентов в возрасте от 18 до 57 лет, постоянно проживающих в Москве, имеющих отрицательные результаты исследования на маркеры инфицирования возбудителями сифилиса, ВИЧ, ГВ, ГС и отрицательные результаты молекулярно-биологического исследования на ВИЧ, ГВ, ГС. Все указанные лица были допущены к донации в установленном действующими нормативно-правовыми актами порядке.

У обследованных доноров крови и ее компонентов выявлены восемь серологических профилей маркеров инфицирования ВЭБ (Таблица 47), три из которых не были обнаружены у пациентов и персонала медицинских организаций:

IgG VCA - / IgG EBNA + / IgM VCA - / IgG EA - ;  
 IgG VCA - / IgG EBNA + / IgM VCA + / IgG EA - и  
 IgG VCA + / IgG EBNA - / IgM VCA + / IgG EA - .

Среди обследованных доноров преобладали индивидуумы с латентной ВЭБ - инфекцией (88,2% (95% ДИ 84,7 – 91,7), имеющие серологические профили

IgG VCA + / IgG EBNA + / IgM VCA - / IgG EA - ;  
 IgG VCA - / IgG EBNA + / IgM VCA - / IgG EA - и  
 IgG VCA + / IgG EBNA - / IgM VCA - / IgG EA - .

Частота выявления доноров, не имевших ранее встречи с ВЭБ, была низкой – 1,2% (95% ДИ 0 - 2,4). Именно этот факт является основным аргументом против введения обязательного скрининга доноров на наличие герпетических инфекций, в том числе обусловленных ВЭБ, поскольку заготовка компонентов крови исключительно от неинфицированных индивидуумов не покрывает их существующей потребности.

Таблица 47 – Частота выявления доноров крови и ее компонентов с разными серологическими профилями

Серологический профиль	Пациентов с данным серологическим профилем		
	абс.	%	95% ДИ
IgG VCA -/ IgG EBNA -/ IgM VCA-/IgG EA-	4	1,2	0 – 2,4
IgG VCA -/ IgG EBNA +/ IgM VCA-/IgG EA-	6	1,9	0,4 – 3,4
IgG VCA +/ IgG EBNA -/ IgM VCA-/IgG EA-	11	3,4	1,4 – 5,4
IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA-/IgG EA-	267	82,9	78,8 – 87,0
IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA+/IgG EA -	7	2,2	0,6 – 3,8
IgG VCA -/IgG EBNA +/IgM VCA+/IgG EA -	1	0,3	0 – 0,9
IgG VCA +/IgG EBNA -/IgM VCA+/IgG EA -	1	0,3	0 – 0,9
IgG VCA +/IgG EBNA +/IgM VCA -/IgG EA+	25	7,8	4,9 – 10,7
ИТОГО	322	100	-

В то же время наибольшую опасность в плане потенциального инфицирования ВЭБ реципиентов представляют доноры с серологическими профилями:

IgG VCA + / IgG EBNA + / IgM VCA + / IgG EA - ;

IgG VCA - / IgG EBNA + / IgM VCA + / IgG EA - ;

IgG VCA + / IgG EBNA - / IgM VCA + / IgG EA - ,

IgG VCA + / IgG EBNA + / IgM VCA - / IgG EA +, указывающими на наличие первичного инфицирования или реактивации ВЭБ-инфекции. В ходе настоящего исследования всего было выявлено 34 таких индивидуума, что составило 10,6% (95% ДИ 7,2 – 14,0), Таблица 48.

Таблица 48 – Частота выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции у 322 доноров крови и ее компонентов

Показатель	Выявлено				
	IgG VCA	IgG EBNA	IgM VCA	IgG EA	Лиц с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции
абс.	312	307	9	25	34
%	96,9	95,3	2,8	7,8	10,6
95% ДИ	95,0 – 98,8	93,9 – 96,7	1,0 – 4,6	4,9 – 10,7	7,2 – 14,0

Кровь, заготовленная от доноров, у которых выявлены серологические маркеры первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции потенциально может содержать вирус, доставляемый посредством трансфузии в кровяное русло реципиента. В ходе настоящего исследования обнаружение ДНК ВЭБ в плазме крови доноров не проводилось. Поскольку частота выявления лиц с серологическими маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции в группе доноров крови была сопоставима с таковой у индивидуумов, признанных условно здоровыми по результатам медицинского осмотра (7,9% (95% ДИ 5,8 – 10,0)),  $p > 0,05$ ), можно предположить, что и показатель обнаружения генетического материала вируса в данных группах не будет иметь достоверных различий.

Необходимо отметить, что идентификация ДНК ВЭБ в плазме крови позволяет установить наличие патогена вне клеток, в то время как вирус содержится в лейкоцитарной фракции практически всех ранее инфицированных ВЭБ индивидуумов, присутствие которой в компонентах крови создает дополнительный риск заражения. Частота выявления таких лиц в настоящем исследовании составила 98,8% (95% ДИ 97,6 – 100,0). Данный факт указывает на то, что введение скрининга генетического материала вируса в плазме крови на

этапе отбора доноров является лишь одним из путей обеспечения инфекционной безопасности.

Таким образом, широкое повсеместное распространение ВЭБ среди населения определяет необходимость выделения контингентов, имеющих особую эпидемиологическую значимость и подлежащих обязательному обследованию на наличие серологических и молекулярно-биологических маркеров данной инфекции (Таблица 49).

Выявленные источники инфекции в обязательном порядке подлежат изоляции из организованных коллективов, включая стационары медицинских организаций неинфекционного профиля. Изоляция из домашних очагов должна проводиться по клиническим (при тяжелом течении болезни осуществляется госпитализация в инфекционный стационар) и эпидемиологическим (наличие в домашнем окружении лиц с иммунодефицитами и иной хронической патологией, а также детей, посещающих образовательные организации и взрослых, работающих в социальных, медицинских, образовательных детских организациях) показаниям.

При отсутствии в организации, осуществляющей заготовку донорской крови, возможности использования методов лейкофильтрации и патогенредукции ее компонентов, выявление ДНК ВЭБ в крови донора должно являться поводом для временного отвода от кроводачи. Решение об отводе от донации доноров органов, тканей и спермы должно приниматься в соответствии с конкретной ситуацией. Трансплантация может осуществляться только тогда, когда потенциальная польза от проведенной операции превзойдет вред, причиненный реципиенту ВЭБ - инфекцией.

Выявление у реципиентов крови, ее компонентов, органов и тканей маркеров первичного инфицирования или реактивации ВЭБ-инфекции должно послужить основанием к проведению эпидемиологического расследования с установлением причинно-следственной связи с фактом гемотрансфузии или трансплантации.

Таблица 49 – Контингенты, подлежащие обязательному обследованию на наличие серологических и молекулярно-биологических маркеров ВЭБ - инфекции

№	Контингент	Сроки обследования	Объем исследований		
			Обнаружение ДНК ВЭБ		IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA, авидность IgG VCA
			кровь	слюна	
1	Беременные женщины	В третьем триместре беременности	+	+	+
2	Роженицы и родильницы (не обследованные во время беременности)	При поступлении в акушерский стационар	+	+	+
3	Новорожденные от матерей с маркерами первичной и реактивированной ВЭБ-инфекции	В акушерском стационаре и повторно через 6 месяцев	+	+	+
4	Доноры крови и ее компонентов <sup>1</sup>	При каждой донации при отсутствии применения методов лейкофильтрации и патогенредукции	+	-	-
5	Доноры органов, тканей, спермы <sup>2</sup>	При каждой донации или каждом взятии донорского материала	+	-	+

Продолжение Таблицы 49

№	Контингент	Сроки обследования	Объем исследований		
			Обнаружение ДНК ВЭБ		IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA, авидность IgG VCA
			кровь	слюна	
6	Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей	При развитии у них клинических проявлений, не исключаяющих наличие ВЭБ-инфекции	+	+	+
7	Контактные лица из домашних очагов и организованных коллективов (социальные, медицинские, детские образовательные организации)	При выявлении в очаге лиц с первичным инфицированием и реактивацией ВЭБ-инфекции	+	+	+
8	Медицинский персонал отделений стоматологии и оториноларингологии	При приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно - по показаниям	+	+	+

Продолжение Таблицы 49

№	Контингент	Сроки обследования	Объем исследований		
			Обнаружение ДНК ВЭБ		IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA, авидность IgG VCA
			кровь	слюна	
9	Пациенты медицинских организаций с инфекционным мононуклеозом, инфекциями верхних дыхательных путей, острым тонзиллофарингитом, псориазом, атопическим дерматитом, цереброваскулярной болезнью, дорсопатиями <sup>3</sup>	При поступлении на стационарное лечение	+	+	+

Примечание –

<sup>1</sup> Выявление ДНК ВЭБ в крови является поводом для временного отвода от донации

<sup>2</sup> Дополнительно проводится идентификация ДНК ВЭБ в донорском материале

<sup>3</sup> При получении дополнительных сведений о роли ВЭБ в развитии патологических состояний перечень может быть дополнен

При выявлении у женщин в третьем триместре беременности или при поступлении в акушерский стационар маркеров, свидетельствующих о наличии первичного инфицирования или реактивации ВЭБ-инфекции, за рожденными от них детьми необходимо установить динамическое наблюдение с обследованием на наличие ДНК ВЭБ в крови и слюне, а также полного комплекса специфических иммуноглобулинов к белкам вируса, включая определение авидности IgG VCA, при рождении и повторно через шесть месяцев. Такой подход позволит выявить детей с врожденной ВЭБ-инфекцией.

Внедрение предложенного алгоритма диагностики ВЭБ-инфекции в группах лиц, имеющих особую эпидемиологическую значимость, позволит выявить максимальное число источников инфекции и существенно снизить интенсивность эпидемического процесса за счет сокращения числа контактов с ними других лиц. Еще большей эффективности удастся добиться при использовании средств этиотропной терапии, на поиск которых должны быть направлены максимальные усилия исследователей как в нашей стране, так и за рубежом.

### **6.1.2 Прерывание механизмов и путей передачи**

Для ВЭБ - инфекции характерны одновременно несколько механизмов передачи, ведущим из которых является аэрозольный. Доказательством реализации данного механизма передачи являются установленные в ходе настоящего исследования факты внутрибольничного инфицирования медицинского персонала при выполнении манипуляций в ротовой полости пациентов.

Присутствие вируса в крови определяет возможность его передачи при переливании компонентов донорской крови, заготовленных от лиц с бессимптомным течением первичной или реактивации ВЭБ - инфекции, а также при трансплантации донорских органов и тканей.

Изделия, расходные материалы, приборы и оборудование, контаминированные инфицированными ВЭБ биологическими жидкостями, могут являться факторами передачи при проведении лечебно-диагностических

манипуляций и уходе за больными в условиях амбулаторной и стационарной медицинской помощи.

Не исключена возможность заражения ВЭБ при половом контакте за счет присутствия вируса в семенной жидкости и влагалищном секрете. В литературе описаны факты передачи инфекции от инфицированной матери ребенку во время беременности и родов.

Многообразие возможных факторов передачи ВЭБ как в бытовых условиях, так и в организованных коллективах детей и взрослых, в том числе в медицинских организациях, определяет необходимость проведения мероприятий по элиминации возбудителя из объектов окружающей среды для исключения их из эпидемического процесса (Таблица 50).

Для дезинфекции воздуха наиболее приемлемым считается метод ультрафиолетового облучения, который при соблюдении требований к установке и эксплуатации бактерицидных облучателей гарантирует обеспечение нормируемой действующими санитарными правилами обсемененности воздушной среды помещений. Данный метод широко применяется в медицинских организациях и иных общественных зданиях и сооружениях, является эффективным в отношении большинства патогенов с аэрозольным механизмом передачи и может быть использован для профилактики распространения ВЭБ. В бытовых условиях при наличии больных первичной и реактивированной ВЭБ - инфекцией, а также в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей, целесообразно обеспечить регулярное проветривание помещений.

Согласно данным зарубежных исследований, внедрение в практику трансфузиологии методов лейкофльтрации и патогенредукции компонентов крови позволяет в сотни раз снизить частоту развития ВЭБ - инфекции у реципиентов [232, 271]. Действующими в Российской Федерации Правилами заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов (утверждены Постановлением Правительства РФ от 22.06.2019 г. №797) предусмотрено использование лейкофльтрации и патогенредукции (обработка ультрафиолетом, метиленовым синим, гамма-

излучением и др.), которые, однако, не относятся к числу обязательных методов обеспечения инфекционной безопасности.

Для снижения риска инфицирования ВЭБ при гемотрансфузиях необходим пересмотр действующих нормативных правовых актов в части обязательного введения методов лейкофильтрации и патогенредукции при заготовке компонентов донорской крови.

Таблица 50 – Методы обработки, необходимые к применению для профилактики распространения ВЭБ в организациях различного профиля и домашних очагах

Факторы передачи	Организации и домашние очаги	Методы обработки	Кратность применения
Воздух	Медицинские организации (стоматологические кабинеты, смотровые оториноларингологических отделений, инфекционные кабинеты и отделения и др.); стационарные учреждения социального обслуживания; детские организации дошкольного и среднего образования	Обеззараживание ультрафиолетом с использованием бактерицидных облучателей	В соответствии с требованиями, установленными действующими санитарными правилами и нормативами
	Домашние очаги	Проветривание помещений	При наличии в очаге лиц с первичным инфицированием и реактивацией ВЭБ - инфекции, а также в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей

Продолжение Таблицы 50

Факторы передачи	Организации и домашние очаги	Методы обработки	Кратность применения
Компоненты донорской крови	Медицинские организации (отделения стационаров, осуществляющие клиническое использование компонентов донорской крови)	Лейкофильтрация и патогенредукция	При заготовке компонентов донорской крови, которые могут быть подвержены обработке данными методами
Предметы, инструменты, оборудование (эндоскопы, медицинский инструментарий, небулайзеры, влагалищные датчики аппаратов УЗИ диагностики, аппараты гемодиализа и др.), руки персонала	Медицинские организации (отделения гемодиализа, эндоскопии, акушерства и гинекологии, хирургии, урологии, стоматологии, физиотерапии, оториноларингологии, офтальмологии, ультразвуковой диагностики и др.)	Для всех – дезинфекция с использованием химических или физических методов; для изделий, требующих стерильности, – дополнительно предстерилизационная очистка и стерилизация; для эндоскопов для нестерильных вмешательств, – очистка и дезинфекция высокого уровня; для рук – антисептическая обработка.	После каждого использования в соответствии с требованиями, установленными действующими санитарными правилами и нормативами

К высоко надежным методам, обеспечивающим эффективное уничтожение бактериальных и вирусных патогенов, относится стерилизация физическими методами с использованием зарегистрированного на территории Российской Федерации и разрешенного к использованию оборудования. В медицинских организациях этот метод является окончательным этапом обработки многоразового инструментария, а также расходных материалов, требующих соблюдения условий стерильности. В современных условиях данные изделия медицинского назначения крайне редко являются факторами передачи.

Существенно больший риск в распространении ВЭБ при оказании медицинской помощи представляют инструменты, оборудование и его конструктивные элементы, единственным этапом обработки которых является дезинфекция.

В рамках данной работы впервые проведена оценка эффективности средств химической дезинфекции, разрешенных к использованию в Российской Федерации, в отношении штамма ВЭБ В95-8, полученного из Государственной коллекции вирусов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (подразделение «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского») – коллекционный № 1924.

Коллекционный штамм В95-8 был использован для создания модели активной репродукции ВЭБ на культуре В-клеток. Полученная модель была разделена на 6 образцов. В образцы №1-5 вносили рабочие растворы дезинфектантов. Образец №6 использовали в качестве контроля. Затем все образцы инкубировали при температуре 22<sup>0</sup>С в течение 60 минут, после чего к каждому добавляли лизирующий буфер, выделяли ДНК и проводили его количественное определение методом ПЦР. Подробное описание хода эксперимента представлено в Главе 2.

Всего было использовано пять дезинфектантов, разрешенных к применению в Российской Федерации, различающихся по химическому составу. В соответствии

с инструкциями по применению, все использованные для эксперимента дезинфицирующие средства предназначены для обработки объектов, в том числе изделий медицинского назначения, при инфекциях вирусной этиологии в концентрации 0,1% с экспозицией 60 минут (Таблица 51).

Таблица 51 – Характеристика использованных в экспериментах средств для дезинфекции медицинских изделий

Химический состав дезинфицирующих средств	Концентрация рабочего раствора, %	Время экспозиции, мин
ЧАС+альдегид (глутаровый альдегид-9,5%, глиоксаль-7,5%, дидецилдиметиламмоний хлорид-9,6%)	0,1	60
ЧАС+триамин (алкилдиметилбензил-аммоний хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид – 9%, N,N- бис(3- аминопропил) додециламин – 3%)	0,1	60
ЧАС+триамин+ гуанидин (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид –15%, N,N- бис(3- аминопропил) додециламин – 4%, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид - 5%)	0,1	60
ЧАС+гуанидин (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид – 10%, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид - 4%)	0,1	60
Хлорсодержащее средство (натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты - 84 %)	0,1*	60
Примечание – * концентрация рабочего раствора приведена по активному хлору		

Проведенное исследование показало, что концентрация ДНК ВЭБ в контрольном образце составила  $5,0 \cdot 10^6$  копий/мл (образец №6). В образцах №1, №3-5 после нанесения 0,1% раствора дезинфектанта с экспозицией 60 минут генетический материал ВЭБ обнаружен не был. В образце №2 (ЧАС+триамин) концентрация генетического материала составила  $2,4 \cdot 10^6$  копий/мл (Таблица 52).

Таблица 52 – Результаты обнаружения ДНК ВЭБ в контрольном образце и образцах после нанесения 0,1% раствора дезинфектанта с экспозицией 60 минут (копий/мл)

№ образца	Групповая принадлежность действующих веществ	Результат ПЦР, копий/мл
1	ЧАС+альдегид	не обнаружено
2	ЧАС+триамин	$2,4 \cdot 10^6$
3	ЧАС+триамин+ гуанидин	не обнаружено
4	ЧАС+гуанидин	не обнаружено
5	Хлорсодержащее средство	не обнаружено
6	Контрольный образец	$5,0 \cdot 10^6$

Таким образом, воздействие в течение 60 минут 0,1% рабочих растворов дезинфицирующих средств на основе натриевой соли дихлоризоциануровой кислоты, а также сочетания альдегидов с ЧАС (глутаровый альдегид, глиоксаль, дидецилдиметиламмоний хлорид), гуанидинов с ЧАС (комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид), полигексаметиленгуанидин гидрохлорид), гуанидинов с ЧАС и триаминами (комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид), N,N-бис(3-аминопропил)додециламин, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид), привело к разрушению ДНК ВЭБ в культуре В-клеток, что свидетельствует об эффективности перечисленных дезинфектантов в отношении данного патогена и позволяет использовать их для предотвращения передачи ВЭБ в медицинских организациях.

Рабочий раствор комбинированного дезинфицирующего средства на основе комплекса ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид) и N,N – бис (3 – аминопропил)додециламина в концентрации 0,1% при экспозиции 60 минут обеспечил снижение количества ДНК ВЭБ в исследуемом образце с  $5,0 \cdot 10^6$  копий/мл до  $2,4 \cdot 10^6$  копий/мл (в 2,1 раза), что может быть недостаточно для полного обеспечения биологической безопасности при обработке ряда медицинских изделий (датчики аппаратов ультразвуковой диагностики и т.п.), не подлежащих последующей стерилизации.

Наличие остаточных концентраций ДНК может быть сопряжено с потенциальным восстановлением репродукции ВЭБ при наступлении благоприятных условий. Отсутствие цитопатического действия исследуемого вируса, его способность активировать клеточную пролиферацию, отсутствие возможности на современном этапе получить исходно неинфицированную ВЭБ культуру В - клеток не позволяют проверить данное предположение и в перспективе требует поиска новых моделей – интактных к ВЭБ клеточных культур или биологических объектов (лабораторных животных).

Таким образом, многообразие механизмов и путей передачи ВЭБ определяет необходимость использования широкого арсенала мер, направленных на элиминацию вируса из объектов внешней среды, включающих обеззараживание воздуха, лейкофильтрацию и патогенредукцию компонентов донорской крови, дезинфекцию, предстерилизационную очистку и стерилизацию изделий медицинского назначения. Наибольшую актуальность данные мероприятия представляют в медицинских организациях. При этом, особое внимание должно уделяться инструментам и конструктивным элементам оборудования, единственным этапом обработки которых является дезинфекция. В ходе настоящего исследования впервые было показано, что не все рабочие растворы средств химической дезинфекции в концентрации и экспозиции по режиму в отношении вирусных инфекций способны эффективно разрушать ДНК ВЭБ. В частности, такой способностью не обладает 0,1% раствор комбинированного

дезинфицирующего средства на основе комплекса ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид) и N,N - бис(3-аминопропил)додециламина при экспозиции 60 минут. В связи с этим в дальнейшем представляется необходимым расширение подходов поиска химических дезинфектантов, активных в отношении исследуемого вируса, и создание доступных методических руководств по вопросам дезинфекции для широкого круга специалистов.

## **6.2 Специфическая профилактика ВЭБ-инфекции**

В настоящее время одним из наиболее действенных и доминирующих способов снижения заболеваемости считается иммунизация населения. Отсутствие вакцин против ВЭБ-инфекции не позволяет использовать их для управления эпидемическим процессом, в связи с чем разработка препаратов для специфической профилактики данной болезни является высокоприоритетной задачей. За рубежом ведутся исследования кандидатных вакцин на основе поверхностного гликопротеина gp350, инициирующего проникновение вируса в клетки хозяина путем связывания с рецептором комплемента 2-го типа (CR2/CD21). Выбор данного белка обусловлен тем, что он является основной мишенью вируснейтрализующих антител. Однако, в преобладающем большинстве случаев, разработчики используют gp350 лабораторно адаптированных штаммов, которые могут существенно отличаться от таковых циркулирующих среди населения разных регионов мира.

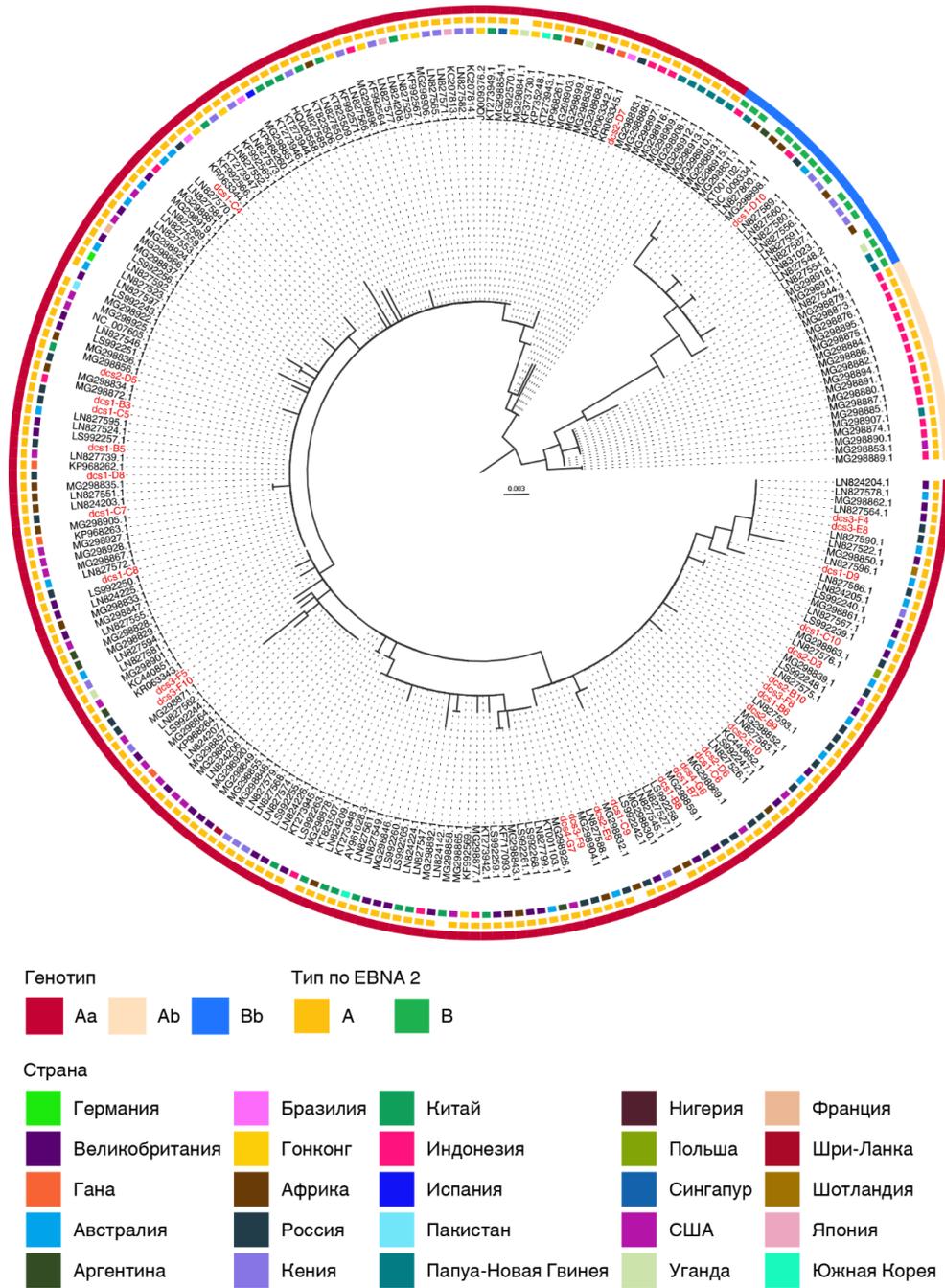
Таким образом, исследование разнообразия gp350 ВЭБ позволило бы существенно продвинуться в понимании стратегий создания вакцин и их последующего применения.

### **6.2.1 Использование филогенетического анализа поверхностного гликопротеина gp350 для оценки эффективности потенциальной вакцинопрофилактики ВЭБ-инфекции**

В ходе настоящего исследования впервые в нашей стране изучена вариабельность gp350 в группе персонала четырех стоматологических клиник, у которого в слюне идентифицирован генетический материал ВЭБ. Основными причинами выбора данной группы лиц стали наиболее высокие среди всех обследованных медицинских работников частота обнаружения и концентрация ДНК вируса в слюне и особенности профессиональной деятельности, сопряженные с тесным продолжительным контактом с пациентами при проведении манипуляций в ротовой полости, сопровождающихся образованием концентрированного аэрозоля. Изучению последовательности gp350 предшествовало определение генотипа ВЭБ по гену *EBNA2*.

Концентрация генетического материала в пробах слюны позволила установить генотип по гену *EBNA2* и полную последовательность гена, кодирующего gp350, – для 31 образца, в том числе для 15, отобранных у медицинского персонала стоматологической клиники №1 (7 врачей и 8 специалистов со средним медицинским образованием), 8 образцов – клиники №2 (5 врачей и 3 ассистента стоматолога); 6 – клиники №3 (2 врача и 4 ассистента стоматолога) и 2 – клиники №4 (1 врач и 1 ассистент стоматолога). Согласно типированию по гену *EBNA2*, 30 образцов относилось к генотипу 1(А), один образец - к генотипу 2(В).

Для построения филогенетического дерева максимального правдоподобия были использованы 253 образца с установленными последовательностью белка gp350 и типом по *EBNA2*, в том числе 31 российский образец и 222 сборки генома ВЭБ из двадцати четырех стран и регионов мира, информация о которых содержится в базе данных National Center for Biotechnology Information (NCBI). Филогенетическое дерево построено на основе первых 483 аминокислот, соответствующих наиболее консервативному N-концевому фрагменту gp350 (Рисунок 49).



Примечание – Генотипы показаны цветами на внешнем круге аннотации, красный - Aa, бежевый - Ab, синий - Bb. Изоляты, классифицированные как EBNA2 A, показаны желтым, а изоляты, классифицированные как EBNA2 B - зеленым. Страны показаны цветами на внутреннем круге аннотации. Исследуемые российские образцы обозначены красным шрифтом и имеют аббревиатуру dcs (dental clinic staff) с указанием номера клиники и номера образца (например, «dcs1-D10» - клиника №1, образец D10).

Рисунок 49 – Филогенетическое дерево максимального правдоподобия, основанное на выравнивании N-концевых фрагментов белка gp350 (n = 253)

Проведенный анализ выявил наличие трех клад (Таблица 53), самая крупная из которых, представленная 215 образцами из наибольшего количества стран, в том числе 30 образцами из настоящего исследования, соответствовала генотипу Аа по Kawaguchi A. et al. [188], где а – схожесть последовательности gp350 с референсным штаммом В95-8 (NC\_007605.1), А – генотип А по гену *EBNA2*.

Таблица 53 – Различия в аминокислотной последовательности N-концевого участка gp350 (1-483 аминокислоты) в разных кладах

Клада	Образец	Позиция													
		17	20	21	31	38	43	48	60	62	67	115	117	215	441
Аа	В95-8 (NC007605.1)	Н	Г	Е	Р	Т	Т	В	Q	D	Q	V	T	D	D
Вb	Jijoye (LN827800.1)	Q	R	D	L	A		A	K	N	L	I			A
Аb	MG298890.1*	Q	R	D		A	I						A	E	
Примечание – * геном образца MG298890.1 был выбран в качестве типичного представителя клады															

Вторая клада была представлена 20 образцами, в том числе девятнадцатью - из Индонезии, Африки и Аргентины и одним образцом из России, и относилась к генотипу Вb [188] (b – схожесть gp350 с таковым у Jijoye (LN827800.1); В - генотип В по гену *EBNA2*). Единственный российский образец содержал аминокислотную замену Т117А относительно африканского штамма Jijoye, являющегося типичным представителем генотипа Вb.

Третья клада, обозначенная в настоящем исследовании как Аб, включала 18 образцов, преимущественно из Индонезии, а также из Папуа Новая Гвинея и США. Эти образцы имели только часть замен, отличающих последовательности gp350 в геномах Jijoye и В95-8, и тип А по гену *EBNA2*. При этом совпадение четырех мутаций с штаммом Jijoye в N-конце gp350 позволяет предположить, что вариант Аб является эволюционным предшественником варианта Вb. Образцы, относящиеся к выделенной клада, были обнаружены Correia S. et al. [150, 151], но не обособлены в отдельную группу, что было сделано впервые в ходе настоящего исследования.

Детальный анализ 30 российских образцов генотипа Аа выявил их равномерное распределение по филогенетическому дереву, при этом часть образцов были идентичны по N-концевому фрагменту gp350:

- восемь имели профиль, идентичный референсному американскому штамму В95-8 (дополнительно такой же профиль несли 33 образца из 12 стран);

- тринадцать несли замены E201Q, A384V, G397A и D441A относительно В95-8 (20 образцов из 4 стран имели идентичный профиль);

- два образца в дополнение к описанным заменам содержали T72M, S422L и T482P (7 образцов из 3 стран несли идентичный профиль).

Оставшиеся семь российских образцов генотипа Аа имели уникальные мутационные профили, причем для трех из них были обнаружены замены, не выявленные в других образцах из NCBI.

Следует отметить, что российские образцы с генотипом Аа не несли замен в пептидах 1 (аминокислоты 16–29), 2 (аминокислоты 142–161) и 3 (аминокислоты 282–301), образующих сайты связывания поверхностного гликопротеина gp350 с CR2/CD21 рецепторами В-клеток. Тогда как единственный образец с генотипом Вb имел три замены в пептиде 1.

В структуре всех подвергнутых анализу образцов на долю генотипа Аа пришлось 85,0% (95% ДИ 82,7 – 87,3), Вb – 7,9% (95% ДИ 6,2 – 9,6), Аb – 7,1% (95% ДИ 5,5 – 8,7). Среди российских образцов удельный вес генотипа Аа составил 96,8% (95% ДИ 90,5 – 103,1), что достоверно выше, чем в общей структуре ( $p < 0,05$ ). Доля генотипа Вb среди отечественных образцов (3,2% (95% ДИ 0 – 9,5)) существенно не отличалась от таковой в общей структуре ( $p > 0,05$ ), Рисунок 50.

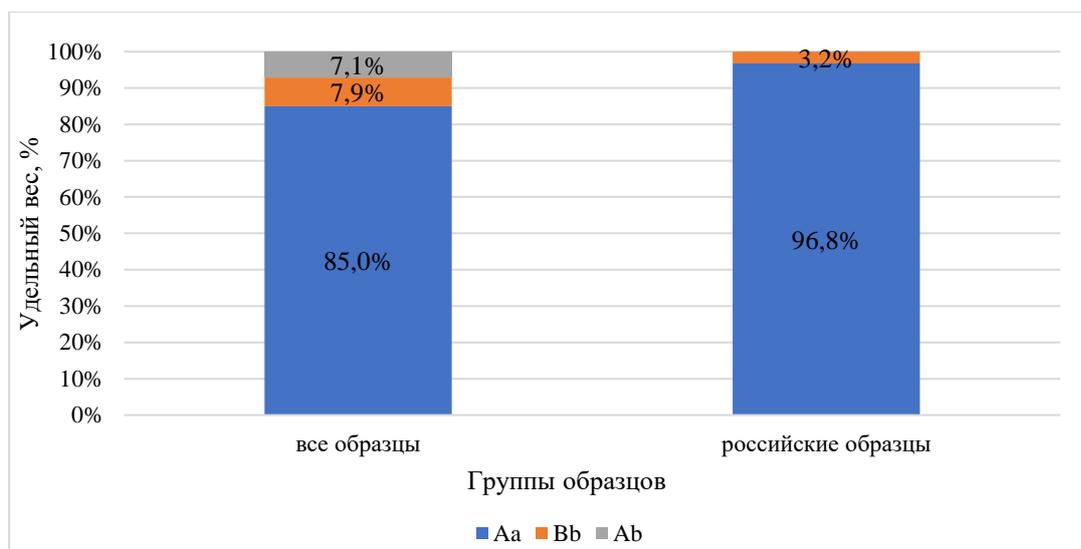


Рисунок 50 – Распределение образцов, включенных в филогенетический анализ, по генотипам

Полученные данные указывают на значительно более редкую встречаемость генотипов Bb и Ab в подвергнутых анализу 253 образцах из 25 стран мира, включая Российскую Федерацию. Однако на настоящий момент в мире насчитывается около 170 государств, в которых подобные исследования не проводились, в связи с чем однозначно утверждать о существенном преобладании генотипа Aa было бы некорректно из-за недостаточного числа наблюдений. Подтверждением высказанного предположения являются данные, опубликованные группой российских ученых, свидетельствующие о преобладании генотипа В по гену *EBNA2* среди коренного населения Республики Адыгея и его высокого удельного веса в образцах, полученных от калмыков [92]. Исходя из взаимосвязи изменений гена *EBNA2* и N-концевого фрагмента gp350, описанной в работах Kawaguchi A. et al. и Correia S. et al. [150, 188] и подтвержденной в ходе настоящего исследования, можно предположить наличие у коренных адыгейцев и калмыков gp350, аналогичного по последовательности штамму Jijoуe (генотип Bb). Это обстоятельство может стать причиной неудач при проведении иммунизации населения указанных регионов вакцинами, содержащими gp350 штамма B95-8, и должно быть учтено при формировании стратегии специфической профилактики.

Для поиска возможных дополнительных особенностей российских образцов генотипа Aa, было проведено выравнивание всей аминокислотной

последовательности белка gp350, включающей описанный выше N-концевой фрагмент, гипервариабельный регион и C-концевой фрагмент. В качестве эталонного образца был использован референсный штамм ВЭБ - В95-8 (NC\_007605.1), отнесенный к типу ВЭБ 1(A) по гену *EBNA2*.

Установлено, что длина аминокислотной последовательности белка gp350 в исследуемых образцах варьировала в диапазоне от 753 до 907 остатков, что связано с наличием делеций и инсерций размером от 20 до 153 аминокислот в гипервариабельной области, соответствующей региону сплайсинга гена. В областях N- и C-концевых фрагментов были выявлены мутации, отображенные в Таблице 54.

Поскольку оценка вариабельности аминокислотной последовательности относительно только одного референсного штамма не позволяет в полной мере оценить особенности белка gp350 ВЭБ в российских образцах, дополнительно проведено сопоставление выявленных замен с информацией о таковых в базе данных NCBI.

Суммарно для 30 исследованных образцов было обнаружено 15 уникальных аминокислотных замен и одна делеция, не имеющие аналогов в NCBI. Все исследованные образцы распределились в 22 индивидуальных профиля gp350, три из которых (профили 5, 6 и 13) встречались у нескольких обследованных лиц.

Больше всего совпадений (7 образцов) включал в себя профиль «13», который отличался от В95-8 (NC\_007605.1) наличием del 593-613 и точечных замен в N и C-концевом фрагментах, характерных для других образцов из NCBI.

Таблица 54 – Выравнивание полной аминокислотной последовательности белка gp350

Профиль	Образец	позиция в аминокислотной последовательности белка gp350																																				
		N-конец							Гипервариабельная область							C-конец																						
		72	118	201	228	341	352-353	354	384	397	422	441	482	490-641	642	649	657	666	671	672	676-684	710	712	733	754	766	768	794	799	805	812	813	821	851	853	885	887	
B95-8 NC_007605	T	G	E	F	A		W	A	G	S	D	T		Q	A	I	S	S	N		I	T	P	Q	K	A	R	P	G	P	R	P	T	Q	F	R		
1	dcs1-B3												del 512-560, del 593-613																									
2	dcs1-B5												del 507-520, del 593-613																									
3	dcs2-D5												del 512-560, del 593-613									P																
4	dcs1-D8												del 490-643																									
5	dcs1-C7												del 593-613																									
5	dcs1-C8												del 593-613																									
6	dcs1-C4												del 540-560, del 593-613																								K	
6	dcs1-C5												del 540-560, del 593-613																								K	
7	dcs1-B6			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L			E		D	I									
8	dcs1-B7			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L			W		D	I									
9	dcs1-B8			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L				L	D	I	H								
10	dcs1-C9			Q			V	A	A				del 593-613	P		L		I				T	L					D	I									
11	dcs2-D6			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L					D	I								S	
12	dcs3-F9			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L		T		D	I										
13	dcs1-C10			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L				D	I										
13	dcs2-D3			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L				D	I										
13	dcs2-E9			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L				D	I										
13	dcs2-E10			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L				D	I										
13	dcs3-F8			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L				D	I										
13	dcs1-C6			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L				D	I										
13	dcs4-G6			Q			V	A	A				del 593-613	P				I				T	L				D	I										
14	dcs3-E8	M		Q			V	A	L	A	P		del 593-613	P				I				T	L	K			D	I		M								
15	dcs3-F4	M		Q			V	A	L	A	P		del 593-613	P				I				T	L	K			D	R	I		M							
16	dcs2-D7		R										del 593-613																									
17	dcs3-F10						V		A				ins 21 a/к, del 593-613	P				I				T	L				D										I	
18	dcs2-B9						V	A	A				del 593-613																									
19	dcs1-D9			Q			V	A	L	A	P		del 593-613	P				I				T	L				A	D	I									
20	dcs2-B10			Q	Y		V	A	A				del 593-613	P				I				T	L				D	I										
21	dcs4-G7			Q	T		V	A	A				del 540-582, del 593-613	P	D	R		L	I	del				K			D	I									V	
22	dcs3-F5			Q	T	del	A			A			del 593-613	P				I				T	L				D										I	

Примечание – серым цветом отмечены уникальные мутации

Профиль «5» был выявлен в двух образцах и отличался от референсного штамма B95-8 (NC\_007605.1) только делецией del 593-613 в гипервариабельном регионе, встречающейся также в других образцах из NCBI.

Профиль «6», выявленный у двух человек, содержал делеции del 540 - 560, del 593 - 613 и уникальную мутацию Q853K, не встречающуюся ни в одном из образцов в NCBI.

Необходимо отметить, что лица с уникальными мутационными профилями gr350 были выявлены во всех четырех клиниках, что косвенно указывает на наличие среди населения Российской Федерации большого числа индивидуумов, инфицированных ВЭБ, отличающимся от такового в других странах мира.

До настоящего времени единственная работа, посвященная анализу влияния вариабельности gr350 на успех потенциальной вакцинации проведена группой исследователей из США и Турции. Было показано, что секвенирование gr350, выделенного из образцов шести пациентов с инфекционным мононуклеозом, выявило наличие вариабельности аминокислотных последовательностей, которые не затрагивали N-концевой фрагмент, содержащий сайт связывания с рецептором CR2/CD21 (пептид 1 (аминокислоты 16–29), пептид 2 (аминокислоты 142–161) и пептид 3 (аминокислоты 282–301)) [273].

Результаты настоящего исследования, напротив, свидетельствуют о присутствии в образцах от коренных жителей нашей страны большого числа уникальных мутаций gr350 ВЭБ, в том числе в наиболее консервативном N - концевом фрагменте. При этом особого внимания заслуживают мутации в пептиде 1 сайта связывания gr350 с CR2/CD21 рецепторами В - клеток у образцов, относящихся к кладе Bb. Данные особенности могут определить отсутствие формирования должной защиты при вакцинации препаратами, разработанными на основе gr350, полученного из штамма B95-8 ВЭБ.

Вопрос появления новых мутаций, являющихся следствием постоянного динамического взаимодействия популяции возбудителя и хозяина, в настоящее время остается открытым. Недостаточный объем данных, посвященных изучению

последовательностей генов *EBNA2* и *gp350*, указывает на необходимость продолжения исследований в этом направлении, поиска мутаций, которые могут изменить течение эпидемического процесса и исход вакцинации, оценки частоты их распространения среди разных групп населения Российской Федерации. Реализация данного подхода возможна при внедрении молекулярно-биологического мониторинга ВЭБ, являющегося одним из основных звеньев геномного эпидемиологического надзора.

Кроме того, проведенный филогенетический анализ выявил острую необходимость поиска средств специфической профилактики ВЭБ-инфекции, основанного на результатах отечественных исследований.

### **6.2.2 Прогнозные сценарии развития эпидемического процесса ВЭБ - инфекции при потенциальном применении мер специфической профилактики**

Появление в обозримом будущем вакцин для профилактики ВЭБ - инфекции требует проведения оценки влияния потенциальной иммунизации на развитие эпидемического процесса. Это позволит разработать оптимальные подходы по выбору подлежащих прививкам контингентов и стратегий иммунизации.

Для решения этой задачи в рамках настоящего исследования разработана математическая модель, учитывающая характеристики эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, описанные в Главах 3 и 4.

Исходными данными для моделирования явились:

- результаты обследования индивидуумов на наличие IgM VCA, IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA, описанные в Главе 4;
- данные о числе лиц, родившихся и умерших в Российской Федерации в 2017 – 2021 гг., а также данные о численности населения страны в зависимости от пола и возраста (Российский статистический ежегодник: стат. сб./ Росстат; 2017 - 2021 гг.).

На Рисунке 51 эпидемический процесс ВЭБ-инфекции представлен в виде диаграммы состояний.

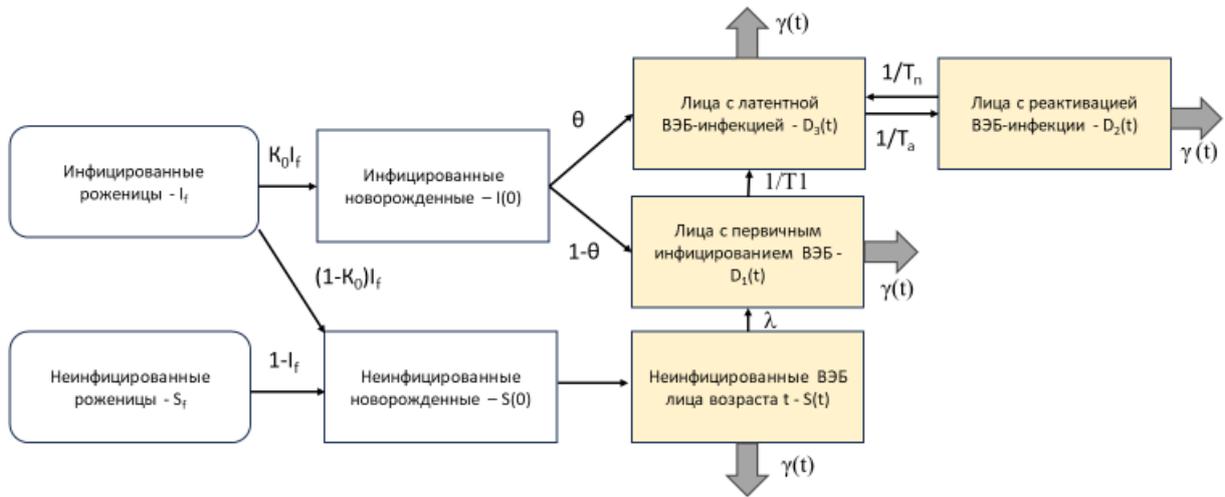


Рисунок 51 – Диаграмма состояний эпидемического процесса ВЭБ-инфекции

Отправными точками в диаграмме являются инфицированные ( $I_f$ ) и неинфицированные ( $S_f$ ) ВЭБ женщины, у которых рождаются инфицированные ( $I(0)$ ) и неинфицированные ( $S(0)$ ) младенцы. При этом, от неинфицированных матерей всегда рождаются здоровые (здесь и далее – неинфицированные ВЭБ) дети, в то время как у женщины с ВЭБ-инфекцией может родиться как инфицированный, так и неинфицированный ребенок. Анализ исходных данных позволил определить долю инфицированных новорожденных  $I(0)$ , которая составила 18,7%.

Инфицированные новорожденные подразделяются на лиц с первичной ( $D_1(0)$ ) и латентной ( $D_3(0)$ ) ВЭБ-инфекцией, причем первичная инфекция по мере разрешения клинико-иммунологических проявлений переходит в латентную. С учетом продолжительности течения беременности и сроков возможного развития реактивации ВЭБ-инфекции ( $D_2(0)$ ), данное состояние у новорожденных не наблюдается, оно формируется в более старшем возрасте у лиц, уже имеющих латентную ВЭБ-инфекцию.

Таким образом, условия для новорожденных возраста «0» могут быть описаны следующим образом:

$$S(0) = (1 - K_0 I_f) + (1 - I_f) \quad (12)$$

$$D_1(0) I(0) = (1 - \theta) K_0 I_f \quad (13)$$

$$D_2(0) I(0) = \theta K_0 I_f \quad (14)$$

$$D_3(0) = 0, \text{ где} \quad (15)$$

$K_0$  – риск рождения инфицированного ребенка у инфицированной матери;

$\theta$  - доля детей, которые рождаются в состоянии латентной ВЭБ - инфекции, предположительно составляет 50% от всех инфицированных новорожденных [1, 10, 51];

$1 - \theta$  - доля детей, которые рождаются в состоянии первичного инфицирования ВЭБ, от всех инфицированных новорожденных.

В настоящей модели выдвинуто предположение, что у инфицированных и неинфицированных ВЭБ рожениц соотношение рожденных мальчиков и девочек одинаково, также как у мальчиков и девочек одинакова доля  $\theta$  лиц, родившихся с латентной ВЭБ-инфекцией.

Доля инфицированных ВЭБ рожениц рассчитана по формуле:

$$I_f = \frac{\int_{t=t_1}^{t=t_2} I(t) f(t) h(t) dt}{\int_{t=t_1}^{t=t_2} f(t) h(t) dt} = 88,8\%, \text{ где} \quad (16)$$

$t$  – возраст, а  $h(t)$  – распределение населения по возрастам.

Следовательно, риск рождения инфицированного ребенка у инфицированной матери  $K_0 = I(0) / I_f = 18,7 / 88,8 = 21,1$ .

По мере взросления новорожденные переходят в следующую возрастную группу. В результате среди населения каждой возрастной группы присутствуют четыре категории (компартамента) индивидуумов: лица с первичной, латентной и реактивацией ВЭБ-инфекции, а также неинфицированные ВЭБ лица:

$$I(t) = D_1(t) + D_2(t) + D_3(t) = 1; \quad (17)$$

$$I(t) + S(t) = 1. \quad (18)$$

Анализ исходных данных позволил установить, что суммарная доля инфицированных среди населения составляет 87,5%.

При этом в модели приняты следующие предположения:

- с течением времени распределение населения по возрастам не меняется;
- соотношение лиц с первичным инфицированием и реактивацией ВЭБ - инфекции к лицам с латентной ВЭБ-инфекцией, в каждой возрастной группе одинаково;

- ВЭБ-инфекция не влияет на показатели смертности ( $\gamma(t)$ ) населения во всех возрастных группах (так как данный вопрос на настоящий момент не изучен).

При переходе индивидуумов из одного компартмента в другой (Рисунок 52) необходимо учитывать следующие параметры:

$\lambda$  - риск инфицирования, величина которого не зависела от пола и возраста и составила 7,0%;

$T_1$  – средняя продолжительность пребывания в состоянии первичного инфицирования ВЭБ до перехода в латентную фазу, по данным научной литературы принятая за 0,5 года (от 0,25 до 1 года) [83, 107];

$T_a$  – средняя продолжительность пребывания лица в латентной фазе ВЭБ-инфекции до перехода в состояние реактивации, принятая за один год;

$T_n$  – средняя продолжительность пребывания лица в состоянии реактивации до возврата в состояние латенции, принятая за 0,5 года (от 0,25 до 1 года) [83, 107];

$1/T_a$  – интенсивность процесса реактивации ВЭБ-инфекции;

$1/T_n$  - интенсивность процесса перехода из состояния реактивации к латентной ВЭБ-инфекции;

$1/T_1$  – интенсивность процесса перехода из состояния первичной в состояние латентной ВЭБ-инфекции.

Исходя из вышеизложенного, математическое описание динамики модели представлено системой обыкновенных линейных дифференциальных уравнений.

$$I(t) + S(t) = 1 \quad (19)$$

$$I(t) = D_1(t) + D_2(t) + D_3(t) = 1 \quad (20)$$

$$\frac{d}{dt} S(t) = -\lambda S(t) \quad (21)$$

$$\frac{d}{dt} D_1(t)I(t) = \lambda S(t) \quad (22)$$

$$\frac{d}{dt} D_2(t)I(t) = D_1(t)I(t)/T_{1+} + D_3(t)I(t)/T_n - D_2(t)I(t)/T_a \quad (23)$$

$$\frac{d}{dt} D_3(t)I(t) = -D_3(t)I(t)/T_n + D_2(t)I(t)/T_a \quad (24)$$

Для того, чтобы можно было оценить необходимый охват профилактическими мероприятиями, способный оказать влияние на интенсивность исходного эпидемического процесса ВЭБ-инфекцией, проведен расчет контактного числа  $R_0$ , определяемого как среднее число зараженных от одного источника инфекции в популяции, ранее не имевшей встречи с данным возбудителем [28, 29]. С учетом того, что инфицированные лица могут являться источниками ВЭБ для окружающих, то каждому из состояний ( $D_1(t)$ ;  $D_2(t)$  и  $D_3(t)$ ) будут соответствовать контактные числа (среднее число лиц, зараженных от одного инфицированного индивидуума)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , причем контактное число для лиц с латентной ВЭБ - инфекцией будет равно нулю ( $R_3=0$ ), а  $R_1=R_2= R_0$ .

Анализ исходных данных показал, что доля неинфицированных индивидуумов  $S(t) = 12,05\%$ . Из этого следует, что контактное число для ВЭБ - инфекции  $R_0=1/0,1205=8,3$ . Для сравнения контактное число для COVID-19 на разных этапах развития эпидемического процесса оценивается как 5-7 [29], для туберкулеза эта величина составляет 4,8 – 8,8 [30], для кори – 12 – 15 [27]. Чем выше контактное число, тем больший объем профилактических мероприятий будет необходим для снижения заболеваемости и распространенности инфекции среди населения.

На основании настоящей модели составлены прогнозные сценарии развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции при введении потенциальной вакцинации, эффективность которой предполагается как 90%.

Исходный выбор групп для проведения потенциальной иммунизации основывался на данных о превалентности ВЭБ-инфекции, которая была минимальной среди детей до 1 года. В то же время, возможность внутриутробного

инфицирования определяет дополнительную необходимость формирования специфической защиты у женщин детородного возраста (18–39 лет). Сопоставление с другими инфекциями (корь, краснуха), управляемыми средствами специфической профилактики, иммунизация против которых включена в национальный календарь профилактических прививок [111], позволяет рассматривать женщин 18–39 лет в качестве дополнительного контингента для вакцинации против ВЭБ. На основании вышеизложенного, в настоящей работе были рассмотрены следующие схемы иммунизации:

- вакцинация детей 1 года независимо от наличия или отсутствия у них ВЭБ-инфекции;

- вакцинация детей 1 года и женщин в возрасте 18-39 лет независимо от наличия или отсутствия у них ВЭБ-инфекции.

Принято, что 90% детей в возрасте одного года будет охвачено прививками. Одномоментный охват прививками девушек в возрасте 18 лет также составит 90%. Ежегодно предполагается прививать 10% женщин 19-39 лет.

Рассмотрено два варианта продолжительности иммунной защиты после введения гипотетической вакцины: в первом случае она составит 10 лет, во втором – будет пожизненной. Это означает, что у неинфицированных ВЭБ индивидуумов заражение данным вирусом в течение указанного периода невозможно, а у инфицированных лиц в течение этого времени не будет происходить реактивация ВЭБ-инфекции.

При составлении прогнозных сценариев рассмотрены следующие возрастные группы: дети до 1 года, 1-2 года, 3-6 лет, 7-14 лет, 15-17 лет (в соответствии с градацией по возрастам, предусмотренной статистической формой № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (утверждена приказом Росстата от 29.12.2023 №710). Взрослое население разделено на лиц в возрасте 18-39 лет и 40 лет и старше.

При вакцинации детей 1 года и длительности иммунной защиты 10 лет будет происходить постепенное смещение возраста первичного инфицирования ВЭБ с 0 - 14 лет на группы 15-17, 18-39 и 40 и более лет (Рисунок 52). При этом, общая

интенсивность эпидемического процесса существенно не изменится, так как доля лиц с ВЭБ-инфекцией во всех возрастных группах снизится незначительно (Рисунок 53).

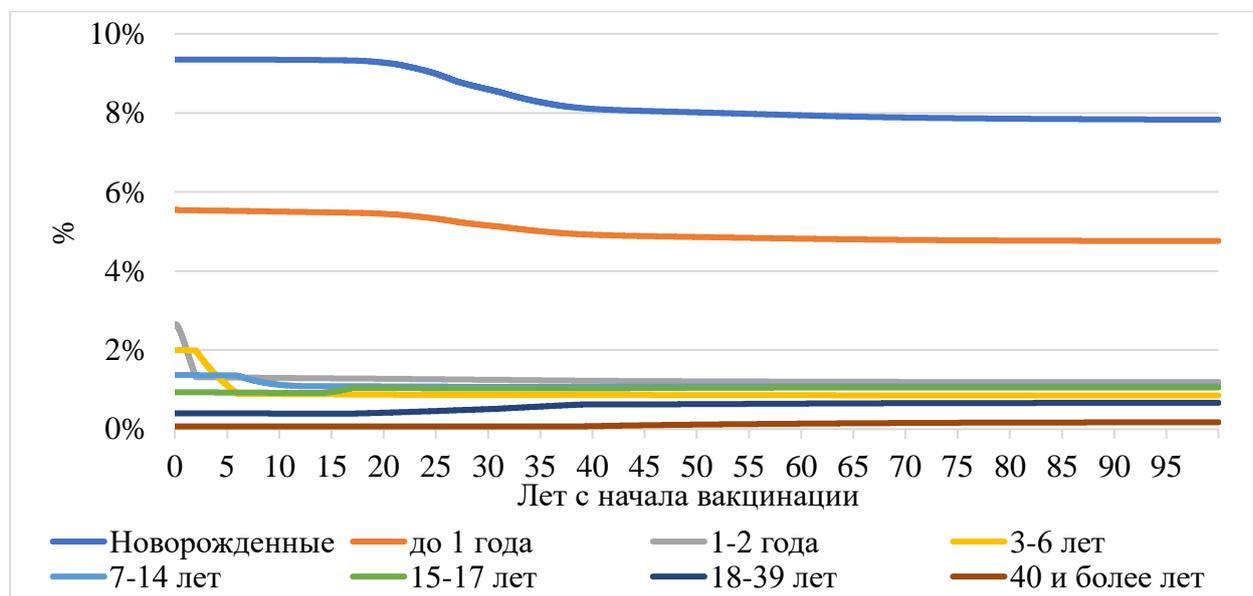


Рисунок 52 – Динамика изменения доли лиц с маркерами первичного инфицирования ВЭБ при вакцинации детей 1 года и длительности иммунной защиты 10 лет

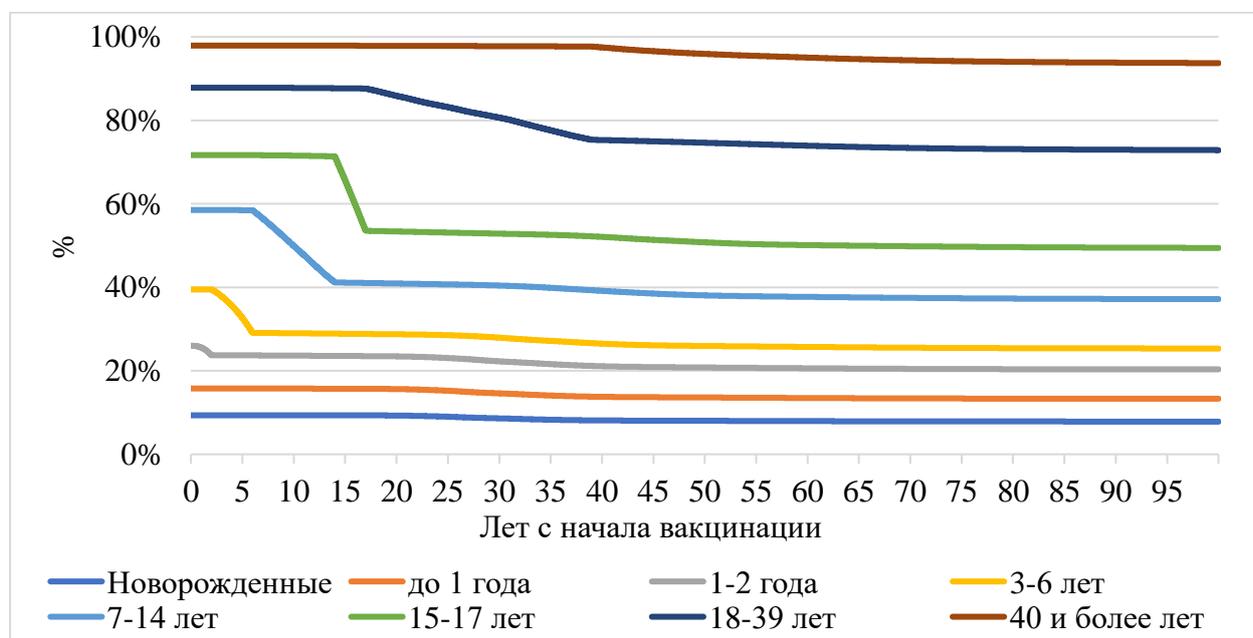


Рисунок 53 – Динамика изменения доли лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции, при вакцинации детей 1 года и длительности иммунной защиты 10 лет

Одновременная вакцинация детей 1 года и женщин детородного возраста с длительностью поствакцинальной защиты 10 лет также постепенно приведет к увеличению возраста, в котором происходит первичное инфицирование (Рисунок 54). При этом общая заболеваемость снизится незначительно. Важным результатом данного сценария вакцинации является снижение доли инфицированных рожениц, что в свою очередь, будет способствовать сокращению удельного веса детей с врожденной ВЭБ - инфекцией. Таким образом, введение дополнительной вакцинации женщин позволит получить положительный эффект на несколько лет раньше, чем в случае, если будут прививаться только дети 1 года, однако на превалентность ВЭБ-инфекции это выраженное влияние не окажет (Рисунок 55).

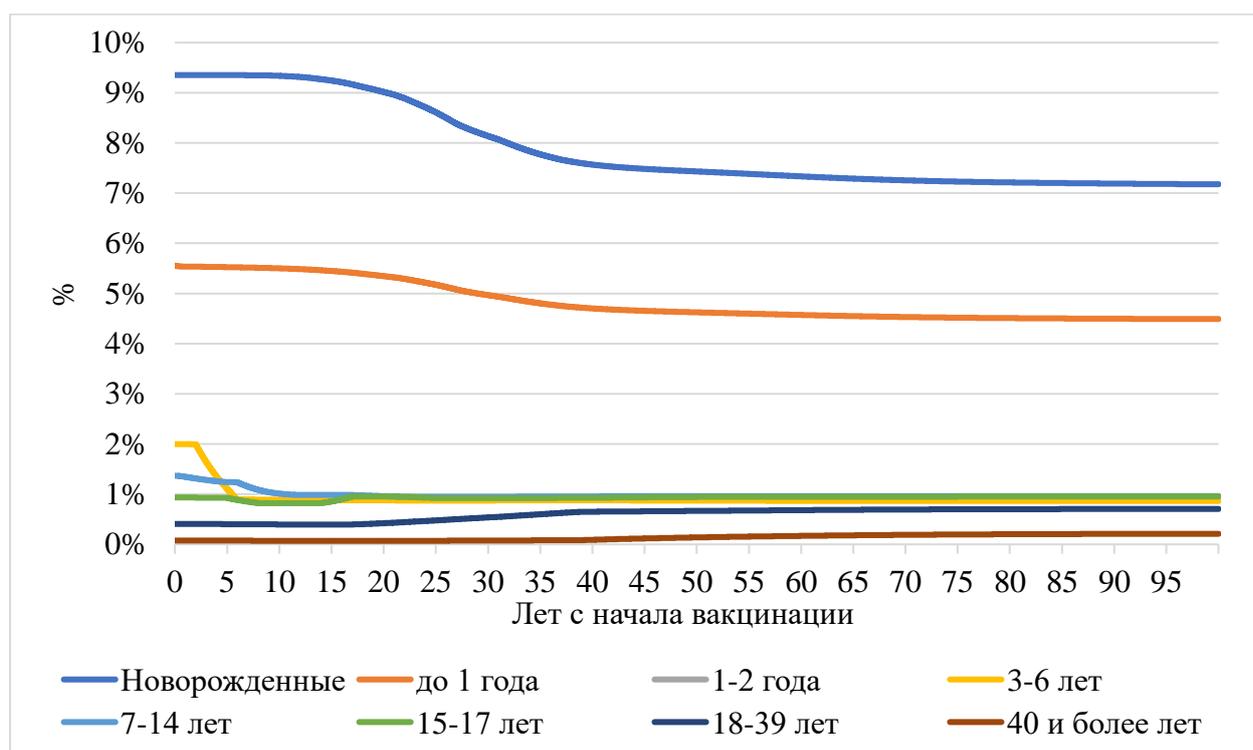


Рисунок 54 – Динамика изменения удельного веса лиц с маркерами первичного инфицирования ВЭБ при вакцинации детей 1 года и женщин детородного возраста и длительности иммунной защиты 10 лет

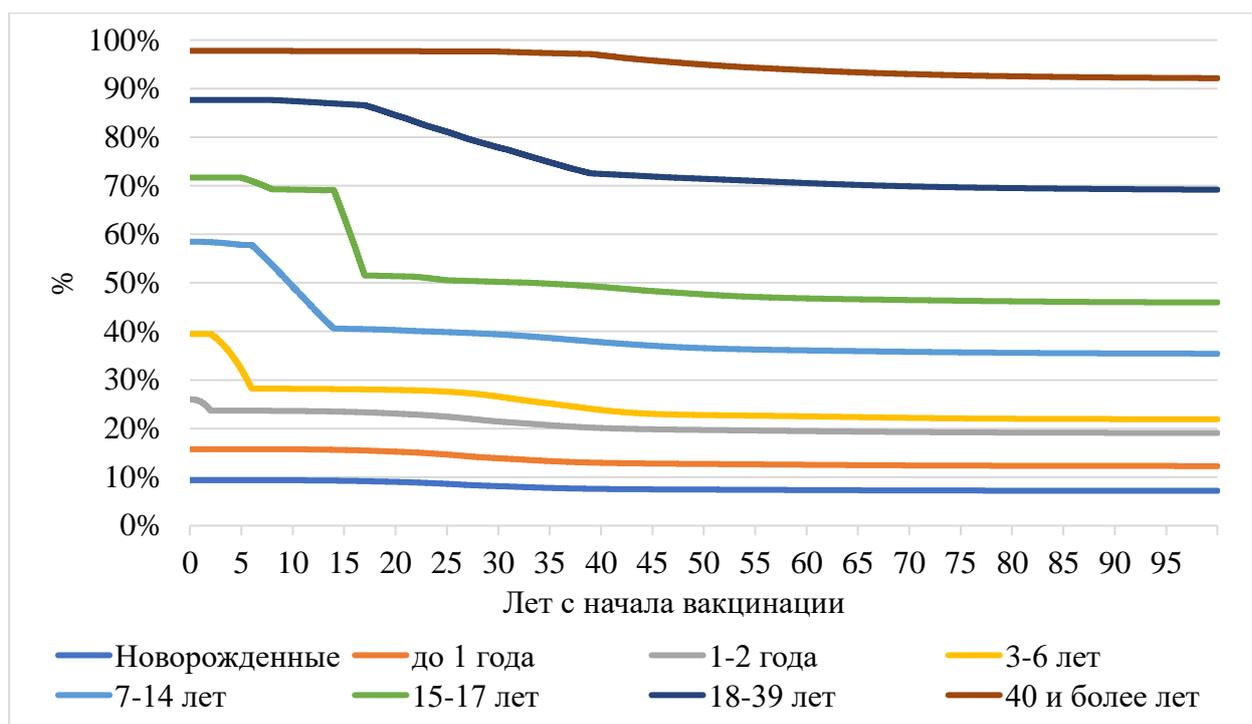


Рисунок 55 – Динамика изменения удельного веса лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции при вакцинации детей 1 года и женщин детородного возраста и длительности иммунной защиты 10 лет

Иммунизация только детей 1 года, но с формированием пожизненной поствакцинальной защиты, позволит в течение 35-40 лет от начала вакцинации добиться стойкого снижения доли первично инфицированных ВЭБ лиц в возрасте 0 – 17 лет. В то же время, как и в предыдущих сценариях, это постепенно приведет к увеличению частоты первичного инфицирования среди лиц 18-39 и 40 и более лет (Рисунок 56).

Выраженное уменьшение числа источников инфекции будет способствовать сокращению превалентности ВЭБ-инфекции (Рисунок 57).

Наиболее эффективным представляется сценарий вакцинации, при котором одновременно будут прививаться дети 1 года и женщины детородного возраста, а длительность поствакцинальной защиты будет пожизненной (Рисунки 58 и 59). Проведенные математические расчеты позволили определить, что введение данного сценария вакцинации позволит добиться снижения заболеваемости ВЭБ-инфекцией совокупного населения через 10 лет на 21,4%, а через 40 лет – на 66,4% от исходного уровня.

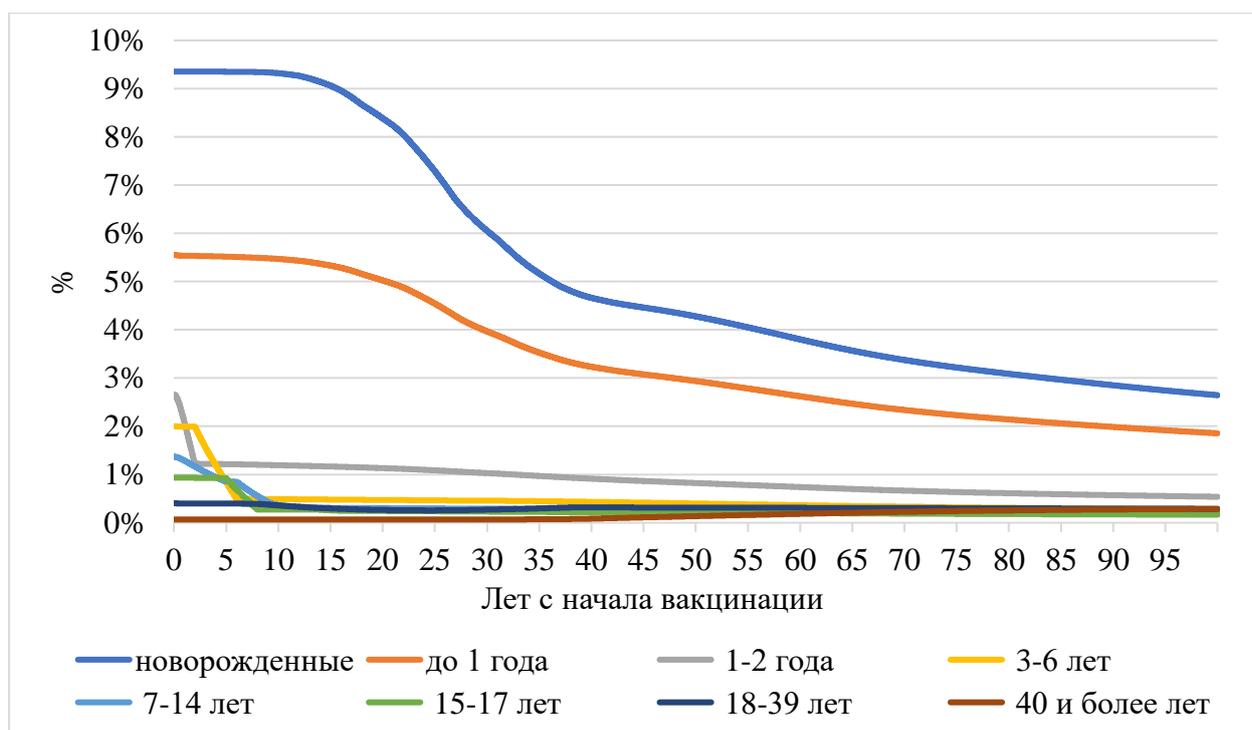


Рисунок 56 – Динамика изменения доли лиц с маркерами первичного инфицирования ВЭБ при вакцинации детей 1 года и пожизненной длительности иммунной защиты

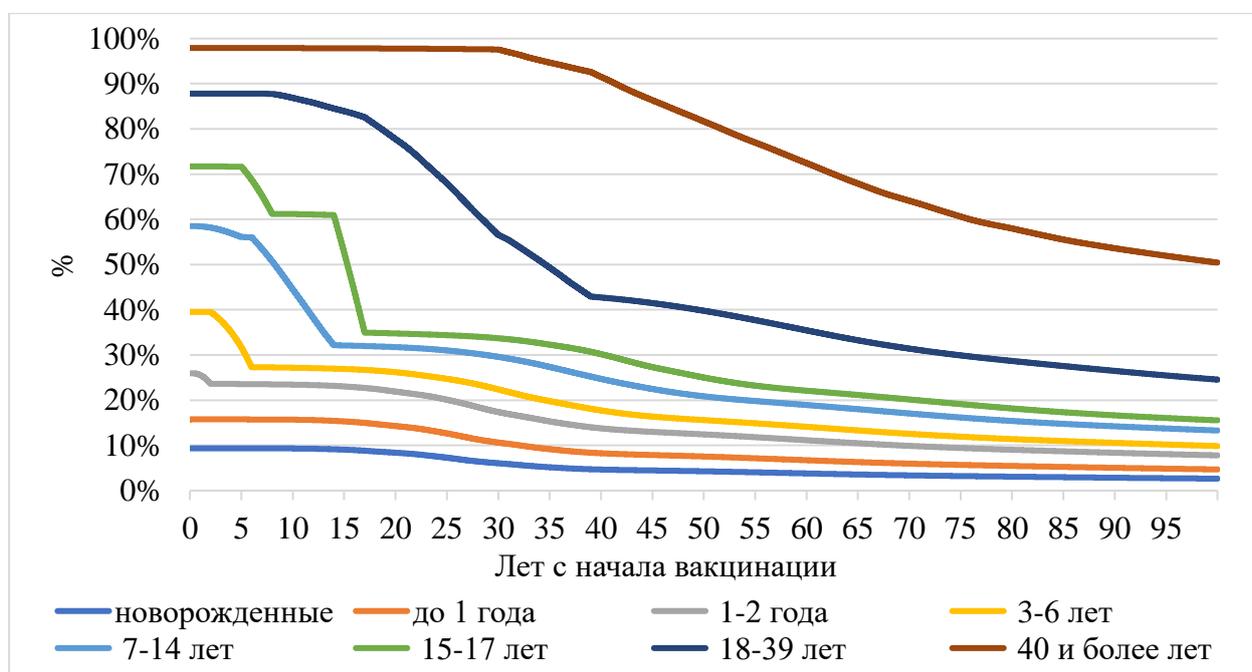


Рисунок 57 – Динамика изменения доли лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции, при вакцинации детей 1 года и пожизненной длительности иммунной защиты

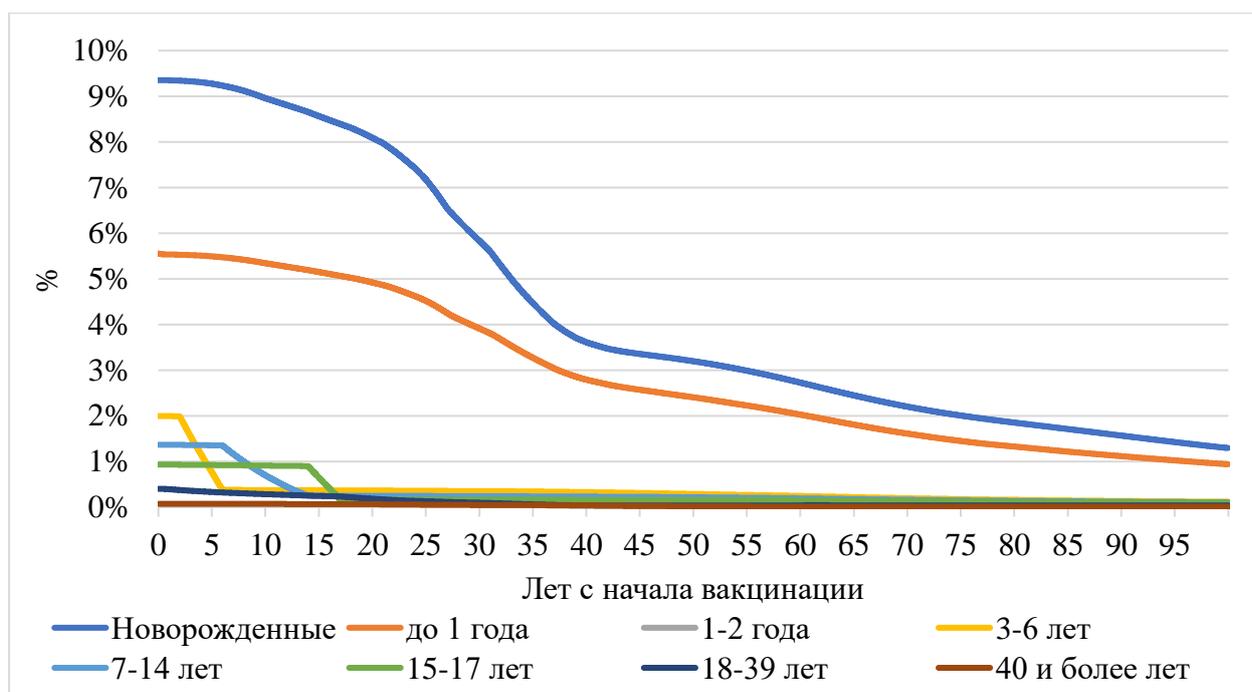


Рисунок 58 – Динамика изменения удельного веса лиц с маркерами первичной ВЭБ - инфекции при вакцинации детей 1 года и женщин детородного возраста и пожизненной иммунной защите

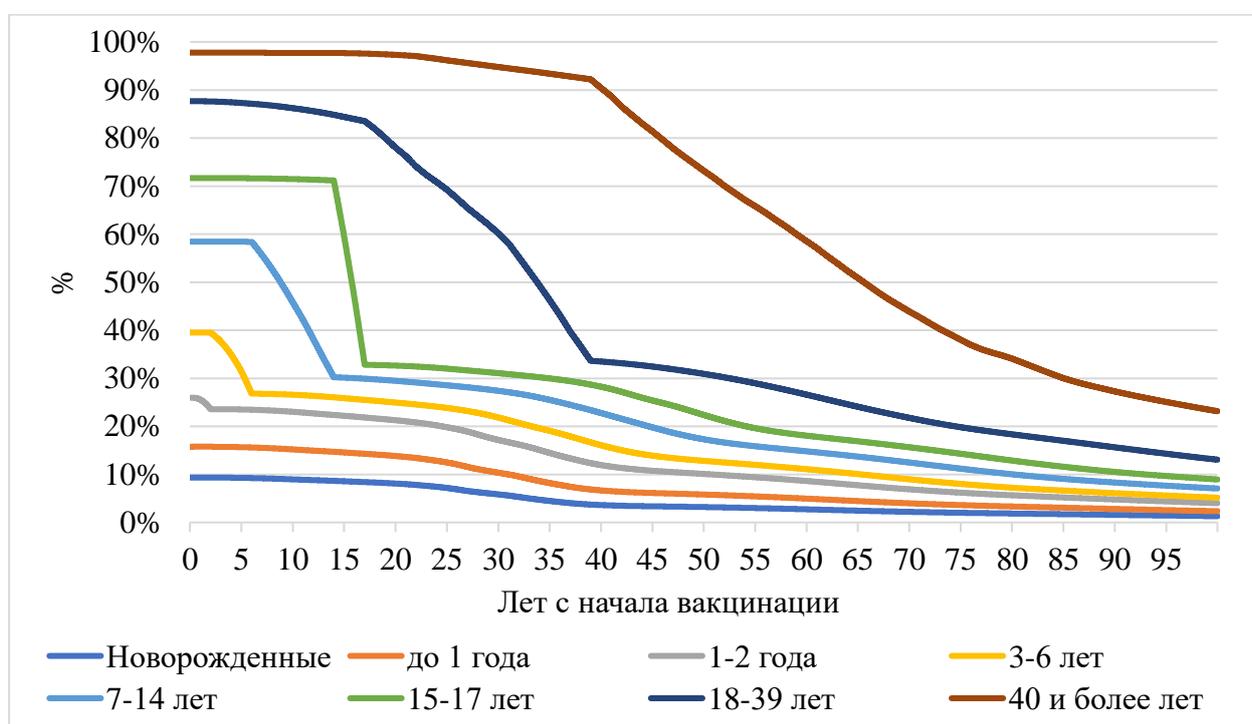


Рисунок 59 – Динамика изменения удельного веса лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции, при вакцинации детей 1 года и женщин детородного возраста и пожизненной иммунной защите

Сопоставление потенциального результата для различных возрастных групп при внедрении разных прогнозных сценариев через 40 и 80 лет от начала вакцинации представлено на Рисунках 60 - 63.

Анализ прогнозных сценариев развития эпидемического процесса при разных условиях проведения иммунизации показал, что при разработке вакцины, продолжительность протективной защиты которой будет составлять 10 лет, для реализации возможности управления эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции со временем потребуются введение дополнительной бустерной ревакцинации. При постоянном поддержании высокого охвата прививками препаратом, обеспечивающим пожизненную иммунную защиту, возможно добиться постепенной элиминации ВЭБ из популяции хозяина. При этом, на этапе регистрации единичных случаев ВЭБ-инфекции среди населения потребуются пересмотр мер воздействия на эпидемический процесс данной инфекции.

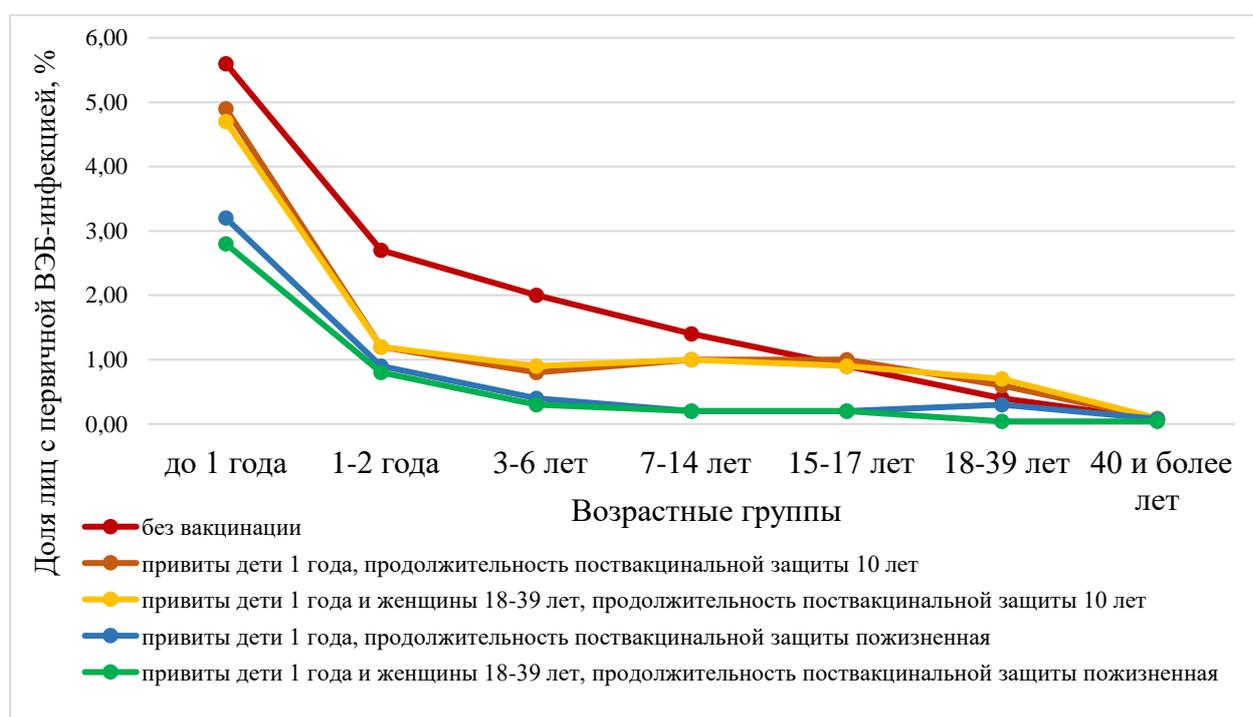


Рисунок 60 – Доля лиц с серологическими маркерами первичного инфицирования ВЭБ в разных возрастных группах в условиях отсутствия вакцинации и через 40 лет от ее начала при использовании разных сценариев иммунизации

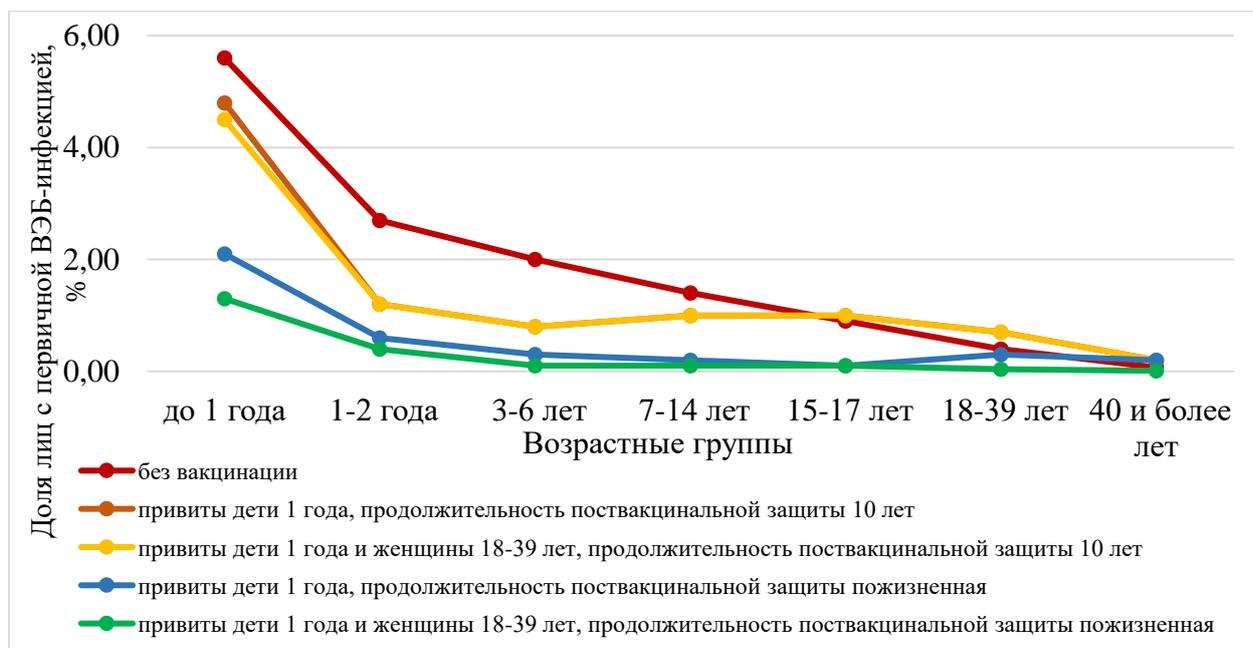


Рисунок 61 – Доля лиц с серологическими маркерами первичного инфицирования ВЭБ в разных возрастных группах в условиях отсутствия вакцинации и через 80 лет от ее начала при использовании разных сценариев иммунизации

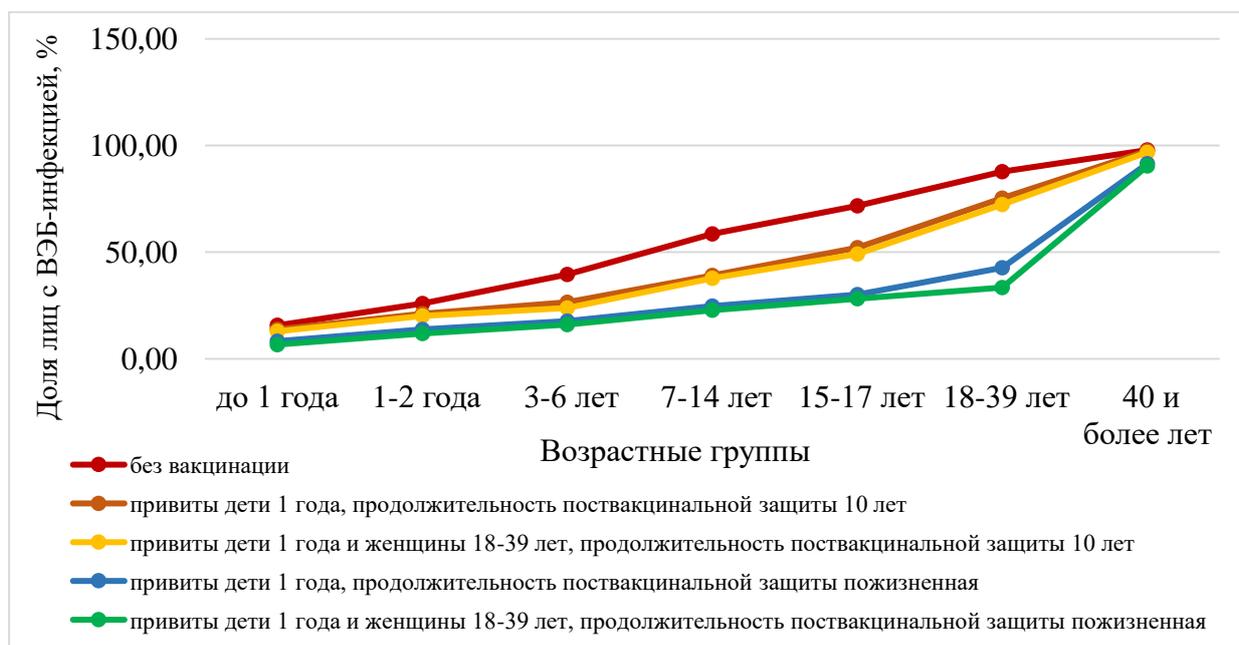


Рисунок 62 – Доля лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции, в разных возрастных группах в условиях отсутствия вакцинации и через 40 лет от ее начала при использовании разных сценариев иммунизации

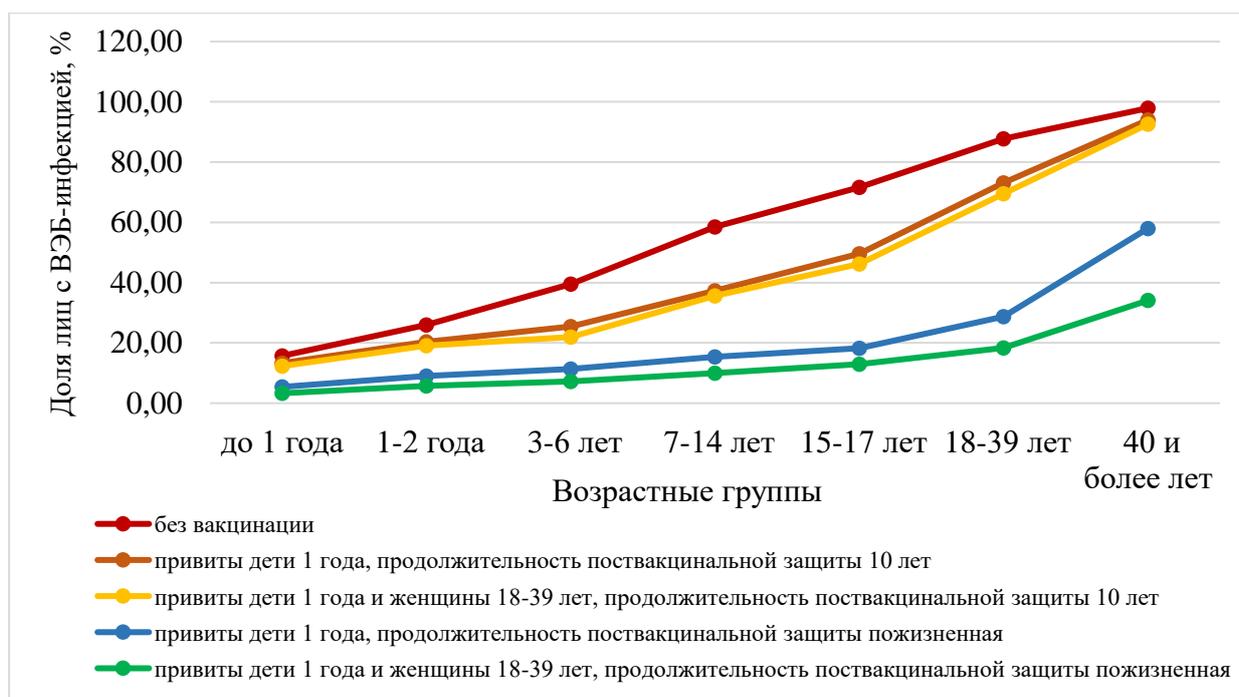


Рисунок 63 – Доля лиц, имеющих серологические маркеры ВЭБ-инфекции, в разных возрастных группах в условиях отсутствия вакцинации и через 80 лет от ее начала при использовании разных сценариев иммунизации

### Заключение к Главе 6

В ходе данного исследования впервые была сформулирована концепция, базирующаяся на всех известных на настоящий момент эпидемиологических особенностях и способах профилактики ВЭБ-инфекции.

В связи с отсутствием на современном этапе средств этиотропной терапии и специфической иммунопрофилактики ВЭБ-инфекции мероприятия, направленные на источник инфекции, механизм передачи и восприимчивый организм носят неспецифический характер, и, в большинстве случаев, сходны с таковыми при других инфекциях.

Однако, установленные в ходе исследования эпидемиологические закономерности данной инфекции позволили определить приоритетные направления профилактических мероприятий. В частности, выявление источников инфекции целесообразно проводить в группах лиц, имеющих особую эпидемиологическую значимость, для чего был предложен алгоритм,

определяющий перечень контингентов, объем необходимых исследований и их кратность.

Впервые в ходе настоящего исследования показана необходимость проведения мероприятий, направленных на прерывание механизмов передачи ВЭБ, и определены их особенности. Так, установлено, что 0,1% раствор комбинированного дезинфицирующего средства на основе комплекса ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид) и N,N-бис(3-аминопропил)додециламина при экспозиции 60 минут не разрушает ДНК ВЭБ, что ограничивает его применение в отношении данного патогена для обеззараживания медицинских изделий, не подлежащих последующей предстерилизационной очистке и стерилизации.

Кроме того, проведенное исследование показало необходимость разработки отечественных препаратов для специфической иммунопрофилактики ВЭБ - инфекции, основанную на выявленных различиях gr350 ВЭБ, выделенного от россиян, со штаммом B95-8, используемым для разработки вакцин за рубежом. Проведенные математические расчеты позволили определить, что введение потенциальной вакцинации в группах детей в возрасте 1 года и женщин детородного возраста с охватом 90% и пожизненной продолжительностью поствакцинальной защиты позволит добиться снижения заболеваемости ВЭБ - инфекцией совокупного населения через 10 лет на 21,4%, а через 40 лет – на 66,4% от исходного уровня.

Необходимо отметить, что реализация описанной в настоящей главе концепции невозможна без введения вопросов эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции в программы профессиональной подготовки и повышения квалификации специалистов со средним и высшим медицинским образованием.

Предложенный подход, наряду с мероприятиями по разработке препаратов для этиотропной терапии и специфической профилактики, и введения вакцинации населения против ВЭБ-инфекции, позволит решить глобальную медико-

социальную проблему, заключающуюся в снижении социально-экономического бремени исследуемой патологии.

## **ГЛАВА 7. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВЭБ - ИНФЕКЦИЕЙ**

В настоящее время эпидемиологический надзор признан основой борьбы с инфекционными болезнями, поскольку именно его результаты позволяют объективно оценить ситуацию по конкретной нозологической форме и разработать адекватные и эффективные профилактические и противоэпидемические меры, направленные на сохранение здоровья населения.

Проведенное исследование показало, что на современном этапе ВЭБ - инфекция в нашей стране представляет глобальную социально-экономическую проблему, при этом эпидемиологический надзор за ней не организован. Единственным источником информации о проявлениях эпидемического процесса данной инфекции остается статистический учет и регистрация случаев инфекционного мононуклеоза, одним из возбудителей которого является ВЭБ. Этиологическая расшифровка при постановке указанного диагноза не предусмотрена, что не позволяет провести полноценный анализ, сформулировать эпидемиологический диагноз, составить адекватный прогноз, обеспечить планирование, своевременную корректировку и реализацию комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, описанных в Главе 6.

Таким образом, имеющийся арсенал данных недостаточен для успешного внедрения эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией и требует поиска дополнительных путей решения этой проблемы.

### **7.1 Информационная подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией**

Основой эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией должны стать необходимые и достаточные сведения о популяции возбудителя и его хозяина, а также о факторах внешней среды (социальных и природных), в которой они существуют. Такой подход в полной мере будет соответствовать предложенной в

80-х годах XX века отечественным эпидемиологом Виталием Дмитриевичем Беляковым теории саморегуляции паразитарных систем.

Традиционно информационная база эпидемиологического надзора основана на сборе, хранении и обработке информации, полученной в рамках мониторингов. При этом, слежение за популяцией хозяина может быть реализовано через эпидемиологический, иммунологический и клинический мониторинги. Оценка изменений в популяции ВЭБ должна основываться на результатах вирусологического и молекулярно-биологического мониторингов. Наблюдение за факторами окружающей среды складывается из социально-экологического мониторинга и мониторинга качества и эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий (Рисунок 64).



Рисунок 64 – Схема информационной базы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией

Согласно теории саморегуляции, сформулированной В.Д. Беляковым, в основе взаимодействия популяций паразита и хозяина лежит их гетерогенность и

динамическая изменчивость, которые определяют неравномерность развития эпидемического процесса. В связи с этим основной задачей наблюдения за популяцией хозяина должно стать получение сведений о динамике изменения соотношения неинфицированных лиц, источников инфекции и индивидуумов с латентной ВЭБ - инфекцией на конкретной территории в разрезе возрастных, социальных и профессиональных групп.

Сбор информации об уровнях и динамике изменения числа источников ВЭБ - инфекции, их возрастно-половой, социальной и профессиональной структуре, территориальном распространении, летальных исходах мог бы обеспечить эпидемиологический мониторинг. Однако, на настоящий момент в Российской Федерации отсутствует официальный статистический учет случаев ВЭБ-инфекции. При этом, в форме государственного статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» учитываются случаи инфекционного мононуклеоза, имеющего код В 27 по МКБ10 и включающего в себя мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (В27.0), цитомегаловирусный мононуклеоз (В27.1), другой инфекционный мононуклеоз (В 27.8), инфекционный мононуклеоз неуточненный (В 27.9). Такой подход приводит к искажению информации в виду отсутствия этиологической расшифровки и невозможности разграничения первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции.

Единственным выходом из сложившейся ситуации представляется корректировка формы №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» с введением следующих строк:

- первичная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр;
- реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна - Барр.

Обеспечение должного статистического учета перечисленных состояний основывается на их выявлении и регистрации специалистами клинического профиля при оказании медицинской помощи населению, что в настоящий момент не представляется возможным в виду отсутствия стандартного определения случая

отдельных форм ВЭБ-инфекции. При этом, в ходе настоящего исследования накоплено достаточно сведений для того, чтобы его сформулировать.

Стандартное определение случая первичной ВЭБ-инфекции включает (Рисунок 65):

1. клинические проявления инфекционного мононуклеоза или лимфопролиферации;
2. присутствие ДНК ВЭБ в одной или нескольких биологических жидкостях (кровь, слюна, моча);
3. наличие IgM VCA и/или IgG EA, в том числе в сочетании с IgG VCA с индексом авидности менее 60%, при отсутствии IgG EBNA.

Для реактивации ВЭБ-инфекции характерны (Рисунок 66):

1. клинические проявления инфекционного мононуклеоза или лимфопролиферации;
2. наличие ДНК ВЭБ в одной или нескольких биологических жидкостях (кровь, слюна, моча);
3. наличие IgM VCA и/или IgG EA в сочетании с IgG VCA с индексом авидности более 70%, и IgG EBNA.

При первичном инфицировании и реактивации ВЭБ - инфекции, протекающей с выраженными клиническими проявлениями, имеет место наличие клинических, молекулярно-биологических и серологических признаков.

При стертых и бессимптомных формах диагноз устанавливается на основании результатов лабораторных исследований: наличие ДНК ВЭБ и/или соответствующего стандартному определению серологического профиля.

Кроме того, необходимо введение стандартного определения случая латентной ВЭБ - инфекции (Рисунок 67):

1. отсутствие клинических проявлений инфекционного мононуклеоза или лимфопролиферации;
2. отсутствие ДНК ВЭБ в исследуемых биологических жидкостях (кровь, слюна, моча);

3. наличие IgG VCA с индексом авидности более 70% и IgG EBNA при отсутствии IgM VCA и IgG EA.

Четкое следование алгоритмам стандартного определения случая ВЭБ - инфекции позволит повысить достоверность статистических данных не только о числе источников инфекции, но и распространенности возбудителя среди населения конкретной территории.

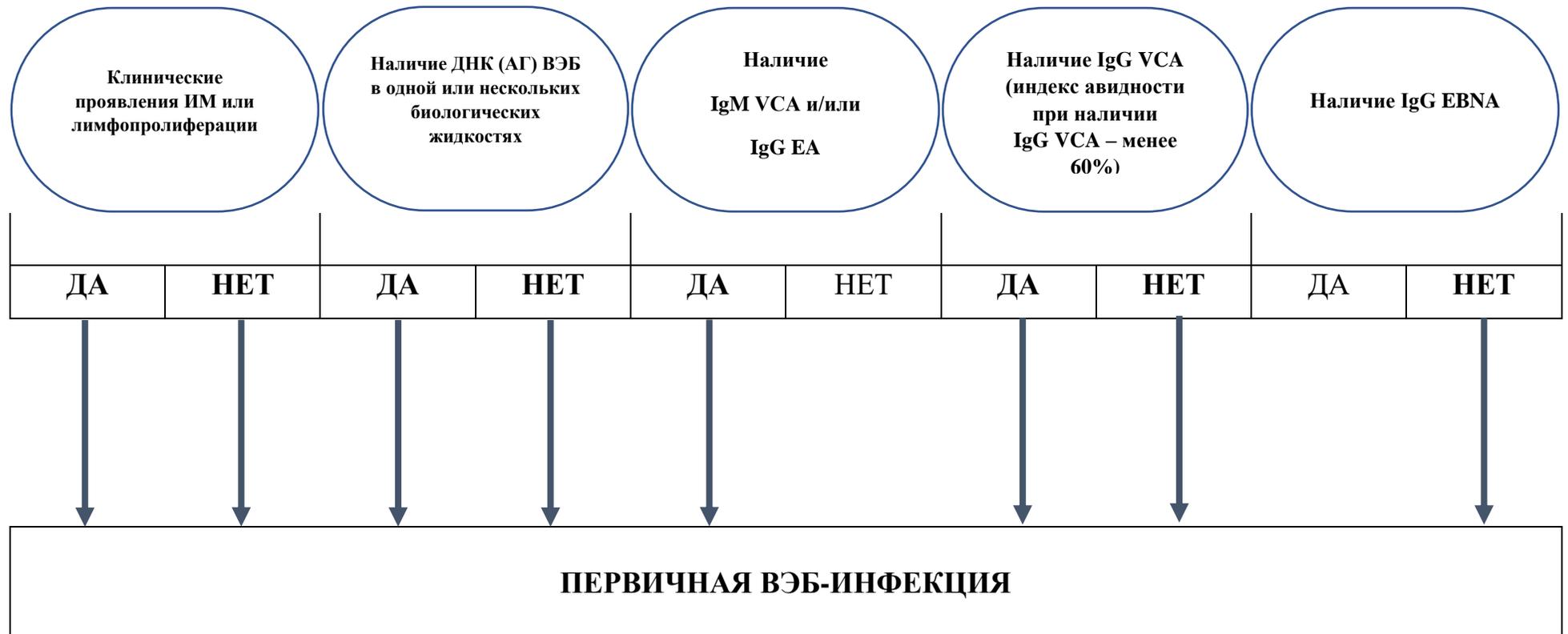


Рисунок 65 – Алгоритм стандартного определения случая первичной ВЭБ-инфекции

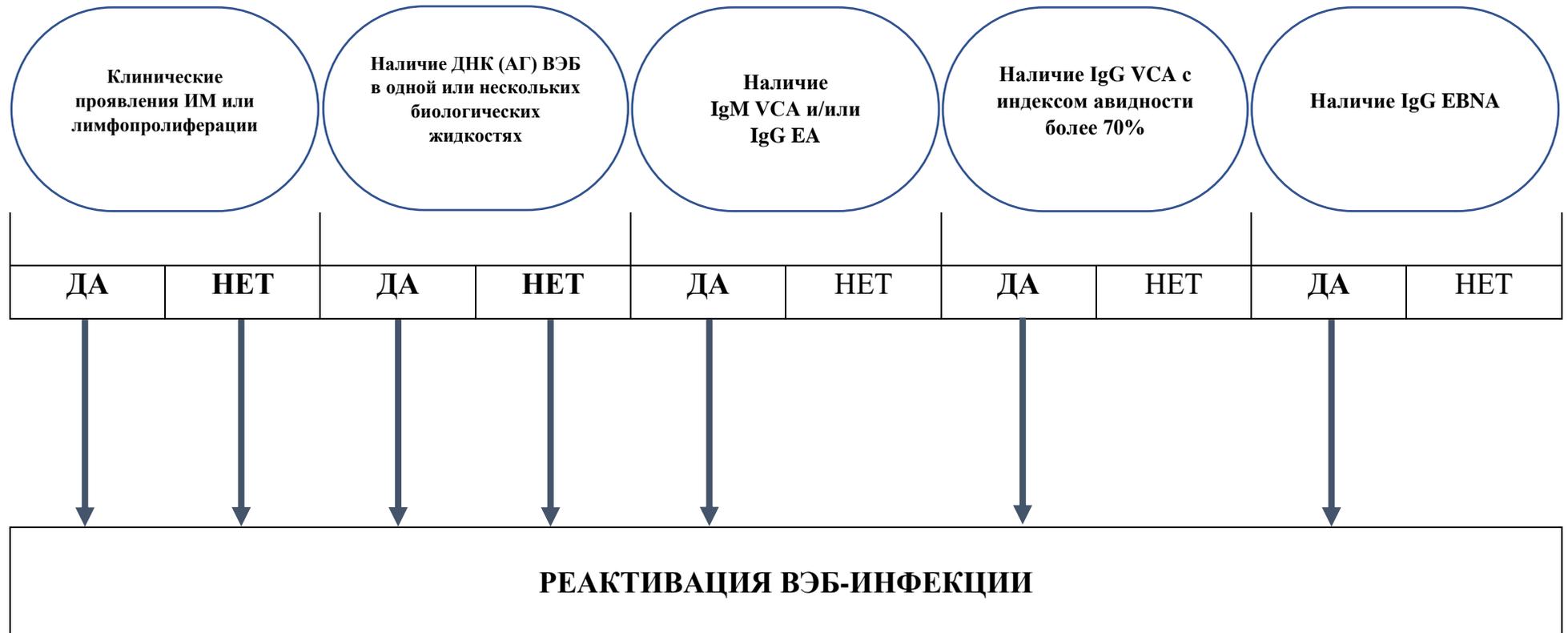


Рисунок 66 – Алгоритм стандартного определения случая реактивации ВЭБ-инфекции

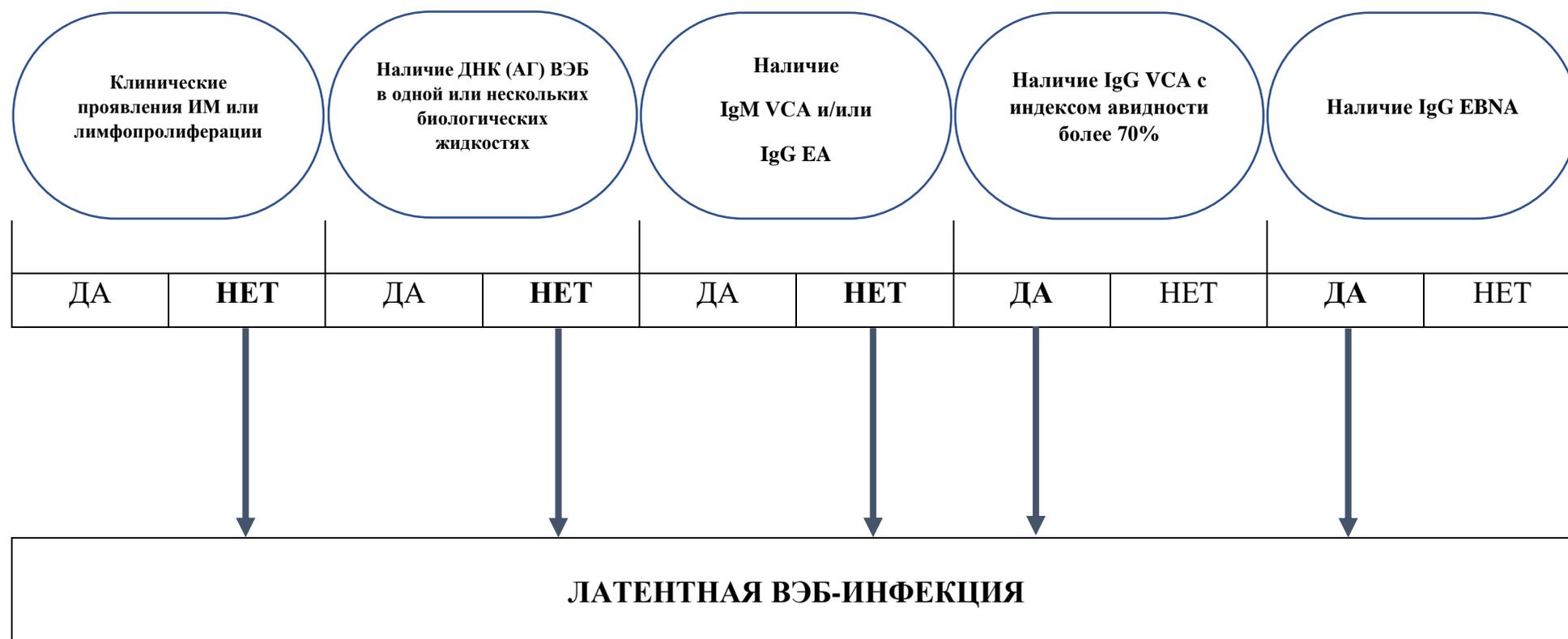


Рисунок 67 – Алгоритм стандартного определения случая латентной ВЭБ-инфекции

Не менее важным способом наблюдения за популяцией хозяина является клинический мониторинг, так как даже внесение необходимых изменений в форму статистического учета не позволит оценить вклад в эпидемический процесс лиц со стертым и бессимптомным течением первичной и реактивированной ВЭБ - инфекции. Указанные индивидуумы формируют когорту скрытых источников инфекции и могут быть выявлены только в результате прицельного клиничко-лабораторного обследования.

Введение обязательного обследования на маркеры присутствия вируса приоритетных групп риска, описанных в Таблице 49 (Глава 6), будет способствовать повышению качества клинического мониторинга ВЭБ - инфекции.

Кроме того, по изменению соотношения числа случаев заболеваний, протекающих бессимптомно, с незначительными клиническими проявлениями или манифестно, можно судить об активности эпидемического процесса. Анализ результатов эпидемиологических наблюдений свидетельствует о том, что усугублению обстановки, как правило, предшествует рост удельного веса лиц с тяжелым течением инфекции, который определяет увеличение числа официально зарегистрированных случаев болезни.

Организация и проведение клинического мониторинга ВЭБ - инфекции на настоящий момент сопряжены с рядом проблем, которые предстоит решить. В их числе низкий уровень осведомленности медицинских работников по вопросам эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики ВЭБ - инфекции. Решение данной проблемы должно быть основано на корректировке программ основного и дополнительного медицинского образования для специалистов разного профиля.

Еще одним не менее важным препятствием в организации эффективного мониторинга является отсутствие возможности систематизации информации о клинических проявлениях исследуемой инфекции у пациентов. Основной платформой сбора указанной информации в медицинских организациях является единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС). В перспективе представляется целесообразной интеграция в нее модуля,

позволяющего проводить обработку информации для последующего эпидемиологического анализа.

В рамках иммунологического мониторинга необходимо проводить оценку гетерогенности популяции хозяина по уровню иммунной защиты относительно ВЭБ в разные периоды взаимодействия с возбудителем. В научной литературе приводятся сведения о снижении индуцированной продукции интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$  у пациентов с инфекционным мононуклеозом [41, 55]. На фоне первичной и реактивации ВЭБ - инфекции происходят изменения в клеточном звене иммунитета – рост числа цитотоксических  $CD8^+$ -Т-лимфоцитов, способных распознавать и уничтожать инфицированные вирусом клетки хозяина и выраженный дефицит В - лимфоцитов, являющихся основными мишенями ВЭБ. У пациентов с клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза, вне зависимости от возраста, число В-лимфоцитов с фенотипами « $CD19^+ CD21^+ CD81^+$ », « $CD19^+ CD21^- CD81^+$ » и « $CD19^+ CD21^+ CD81^-$ » достоверно снижено по сравнению со здоровыми лицами [99, 113].

Несмотря на то, что оценка описанных показателей может быть важным компонентом в клинической практике и необходима для назначения пациенту адекватной терапии, в рамках иммунологического мониторинга большее значение будет иметь качественная и количественная идентификация комплекса специфических иммуноглобулинов – IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA, а также определение показателя avidности IgG VCA. Данный подход позволит восполнить отсутствующие в виду некорректно организованных регистрации и статистического учета случаев ВЭБ - инфекции сведения и получить информацию о числе лиц с маркерами первичного инфицирования, реактивации и латентной ВЭБ - инфекции в заданной группе индивидуумов в конкретный момент времени на определенной территории.

Кроме того, определение частоты обнаружения IgG VCA и IgG EBNA в динамике по годам и месяцам позволит оценить изменение соотношения восприимчивых и невосприимчивых к ВЭБ лиц, что является важным в анализе

эпидемической ситуации и необходимым для корректировки проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Основным условием организации иммунологического мониторинга должна стать его непрерывность, обеспечивающая обследование репрезентативной выборки через четко заданные интервалы времени. При этом, оценка частоты выявления серологических маркеров ВЭБ-инфекции должна носить многоцентровой характер и проводиться в разных возрастных группах и на различных территориях.

Наблюдение за популяцией ВЭБ может быть реализовано посредством динамической оценки интенсивности его циркуляции, изменчивости, появления новых генетических вариантов или свойств с использованием вирусологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Вирусологический мониторинг ВЭБ является достаточно трудоемким, поскольку требует создания моделей воспроизводства данного патогена в культуре клеток или организме млекопитающих. Так как человек является единственным естественным хозяином ВЭБ, долгое время невозможно было получить биологическую модель, позволившую бы изучить репродукцию вируса в организме лабораторных животных. В ходе зарубежных исследований установлено, что к экспериментальному заражению ВЭБ могут быть восприимчивы широконосые обезьяны, использование которых затруднено по ряду причин, включая экономические. Также не исключено заражение мышей с иммунодефицитом, воссозданных с использованием компонентов иммунной системы человека (гуманизированные мыши). Наиболее доступным является инфицирование лабораторных животных присущими им гаммагерпесвирусами, что, однако, не позволяет добиться высокого сходства с ВЭБ - инфекцией, протекающей в организме человека. Таким образом, каждая из описанных биологических моделей имеет ряд значимых недостатков для применения в широких мониторинговых исследованиях [171].

Использование моделей на основе культур клеток также сопряжено с рядом трудностей, в первую очередь, из-за избирательной селективности ВЭБ. Наиболее

оптимальной в этом отношении является культура В - клеток [218]. При этом, в ходе настоящего исследования не удалось провести оценку чувствительности ВЭБ к растворам химических дезинфектантов с использованием только одного культурального метода в виду отсутствия у исследуемого вируса цитопатического эффекта. Дополнительная сложность заключается в получении изначально неинфицированной ВЭБ культуры В - клеток из-за широкой распространенности патогена в популяции хозяина. Это ограничивает возможности вирусологических исследований и требует поиска иных методов для наблюдения за популяцией ВЭБ.

Интенсивное развитие молекулярно-биологических технологий в последнее десятилетие способствовало возникновению нового направления исследования патогенов. При этом, ряд объективных трудностей не позволил мировому научному сообществу накопить достаточно данных, посвященных геномному разнообразию ВЭБ. С 1984 года, когда были анонсированы сведения о расшифровке нуклеотидной последовательности ДНК данного патогена, по настоящий момент ученым удалось выявить наличие двух генотипов по гену *EBNA2*, из которых превалирующим повсеместно является ВЭБ 1(А), и нескольких вариантов по гену, кодирующему латентный мембранный белок (*LMP1*). Несмотря на то, что ряд вариантов *LMP1* получили свое название по региону, в котором они были выявлены, какой-либо конкретной привязки к географической территории установлено не было. Кроме того, данные гены кодируют белки латентной фазы жизненного цикла вируса, в то время как с эпидемиологической точки зрения больший интерес представляют протеины вируса, ответственные за его литические процессы.

В настоящей работе представлены результаты изучения вариабельности гена *BLLF1*, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350, обеспечивающий взаимодействие ВЭБ с клетками хозяина и являющийся одной из основных мишеней вируснейтрализующих антител. Это определяет интерес анализа данного гена в рамках молекулярно-генетического мониторинга, направленного на изучение гетерогенности популяции вируса.

На современном этапе молекулярно-генетический мониторинг за ВЭБ в Российской Федерации не организован. В клинической практике лабораторная диагностика ограничивается качественной идентификацией ДНК ВЭБ в крови и слюне методом ПЦР. Количественное определение в рамках рутинных исследований, как правило, не проводится. Изучение изменчивости возбудителя на современном этапе осуществляется исключительно в рамках научных работ, при этом исследования, проводимые в нашей стране, являются единичными и сконцентрированы на выявлении основных генотипов ВЭБ по гену *EBNA2* и вариантов по гену, кодирующему латентный мембранный белок (*LMPI*). Какой-либо связи указанных геновариантов вируса с уровнями заболеваемости ВЭБ - инфекцией на текущий момент не выявлено.

В ходе настоящей работы впервые в результате сопоставления последовательностей gp350 российских образцов с таковыми из других стран и регионов мира выявлены особенности ВЭБ, циркулирующего среди коренных жителей нашей страны. Полученные сведения могут стать отправной точкой в организации молекулярно-генетического мониторинга за ВЭБ, который в последующем позволит получить достаточно данных для выявления взаимосвязей между генетическими особенностями циркулирующего возбудителя и развитием эпидемического процесса ВЭБ - инфекции в стране и в отдельных ее регионах, оценить эффективность проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий, своевременно их скорректировать и разработать прогнозные сценарии. Выбор данного гена для проведения мониторинговых исследований актуален также в связи с использованием гликопротеина gp350 для разработки кандидатных препаратов для специфической профилактики ВЭБ - инфекции, что позволит в перспективе проводить оценку соответствия циркулирующих и вакцинных вариантов вируса и корректировать тактику иммунизации.

Одной из причин, предопределяющих неудачи в расшифровке нуклеотидных последовательностей ДНК, является низкая концентрация генетического материала в биологических жидкостях и секретах больного с первичной или реактивированной ВЭБ - инфекцией. Настоящая работа показала, что наиболее

оптимальным материалом для исследования в рамках молекулярно-генетического мониторинга может стать слюна, что обусловлено простотой отбора проб и присутствием в них ДНК возбудителя в концентрациях, позволяющих провести секвенирование.

Перспективным представляется формирование биологических коллекций образцов, содержащих ВЭБ, для проведения в последующем углубленных исследований в рамках полногеномного секвенирования. Кроме того, для сбора и хранения информации о расшифрованных геномах потребуются специальные программные продукты, позволяющие накапливать, систематизировать, а в дальнейшем и анализировать данные. В нашей стране на базе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» создана Российская платформа агрегации информации о геномах вирусов. Представляется целесообразным использование указанной платформы для обработки данных, собранных в рамках молекулярно-генетического мониторинга ВЭБ.

Таким образом, в данный момент в Российской Федерации на фоне острой необходимости внедрения молекулярно-генетического мониторинга за ВЭБ как единственно доступного способа слежения за возбудителем, имеются все необходимые условия для его организации и последующего развития. Интеграция данного вопроса в нормативно-правовое поле даст толчок в развитии этого вида мониторинга и позволит получить исчерпывающую информацию о популяции ВЭБ, циркулирующего среди населения нашей страны.

Резюмируя изложенное необходимо отметить, что информационная подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией в Российской Федерации на настоящий момент не сформирована. Общей проблемой организации всех видов мониторингов является отсутствие утвержденных методических подходов, регламентирующих их реализацию, при разработке которых обязательным представляется:

- введение стандартного определения случая отдельных форм ВЭБ - инфекции;

- корректировка форм официального статистического учета инфекционных заболеваний с введением дополнительных строк, включающих первичную ВЭБ - инфекцию и реактивацию ВЭБ-инфекции;
- утверждение и внедрение в практику клинической работы предложенных алгоритмов диагностики ВЭБ-инфекции;
- включение модуля сбора, хранения и передачи информации о случаях инфекционных болезней в единую медицинскую информационно-аналитическую систему (ЕМИАС), функционирующую в медицинских организациях Российской Федерации;
- выделение в качестве целевого гена для организации молекулярно-биологического мониторинга *BLLF1*, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350;
- создание материальной базы для проведения секвенирования полного генома ВЭБ и формирование биологических коллекций образцов ВЭБ, выделенного от пациентов с различной патологией и условно здоровых индивидуумов из разных регионов страны;
- депонирование результатов молекулярно-генетических исследований с использованием Российской платформы агрегации информации о геномах вирусов;
- обеспечение доступа к сведениям о демографической структуре и миграции населения, результатам специальной оценки условий труда в рамках межведомственного взаимодействия;
- введение дополнительного раздела по профилактике ВЭБ-инфекции, в санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

## **7.2. Диагностическая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией**

Основу диагностической подсистемы эпидемиологического надзора составляет эпидемиологический анализ, результаты которого строятся на сведениях, собранных в ходе различных мониторингов, а также скринингов и

отдельных специально организованных выборочных эпидемиологических исследованиях.

Отсутствие на современном этапе действующей системы мониторингов не позволяет использовать их для выявления основных особенностей эпидемического процесса ВЭБ-инфекции. В настоящей работе для восполнения недостающих данных был предложен подход, основанный на комплексной оценке сведений о заболеваемости инфекционным мононуклеозом, частоте выявления специфических иммуноглобулинов к белкам ВЭБ и генетического материала вируса среди лиц, относящихся к разным социально-возрастным группам. Внедрение описанного опыта в практику позволит проводить ретроспективный анализ эпидемического процесса ВЭБ - инфекции - оценивать тенденции его развития, выявлять территории, группы и периоды риска, устанавливать основные условия и причины ухудшения ситуации, определять эффективность проводимых мероприятий, осуществлять их корректировку, составлять прогноз.

Для оценки тенденций развития эпидемического процесса ВЭБ - инфекции недостаточно ограничиваться только показателем заболеваемости. Хроническое течение болезни с постоянным присутствием вируса в организме инфицированных лиц требует обязательного расчета показателя распространенности (превалентности) ВЭБ - инфекции в разрезе территорий и социально-возрастных групп, а также анализа его изменений во времени.

Ухудшение эпидемической ситуации, проявляющееся в превышении показателей заболеваемости и превалентности расчетного порогового значения для конкретной территории или возрастной группы, должно являться причиной проведения оперативного эпидемиологического анализа. Поводом для перехода к данному виду анализа также может стать выявление предвестников эпидемического неблагополучия, к которым применительно к ВЭБ - инфекции следует отнести:

- рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом, острым тонзиллофарингитом, инфекциями верхних дыхательных путей;

- изменение иммунологической структуры здорового населения в сторону увеличения числа неинфицированных ВЭБ лиц и снижения показателя превалентности по IgG EBNA;

- появление геновариантов вируса ранее не циркулировавших на данной территории.

При переходе на оперативную оценку эпидемической ситуации ВЭБ - инфекции необходимо провести корректировку параметров сбора данных в рамках описанных в настоящей главе мониторингов. Если для ретроспективного анализа достаточно компоновать данные по годам и месяцам, то в рамках оперативного анализа целесообразен еженедельный или ежедневный сбор информации.

Отдельным направлением оперативного эпидемиологического анализа должна стать работа в очагах ВЭБ - инфекции. По аналогии с другими инфекционными болезнями, очагом ВЭБ - инфекции следует считать место постоянного или длительного пребывания больного, в котором возможна реализация механизмов передачи возбудителя с последующим инфицированием других людей и развитием у них заболевания. Границы очагов ВЭБ - инфекции необходимо определять исходя из сведений, собранных в результате мониторингов.

В зависимости от фазы течения ВЭБ - инфекции можно выделить два типа очагов – активные очаги – те, где есть источники ВЭБ-инфекции и латентные очаги, в которых присутствуют индивидуумы с латентной ВЭБ - инфекцией. Дополнительно следует ранжировать очаги ВЭБ - инфекции в зависимости от места их формирования - домашние очаги, очаги в медицинских, детских образовательных организациях, организациях социального обслуживания и т.д. При этом, наибольшую эпидемиологическую значимость представляют активные очаги ВЭБ - инфекции, сформированные в организациях медицинского профиля и социального обслуживания, а также в детских коллективах. Оперативный эпидемиологический анализ в латентных очагах ВЭБ - инфекции проводить не целесообразно.

При работе в активном очаге ВЭБ - инфекции необходимо установить его границы, выявить все возможные источники инфекции, определить перечень контактных лиц, к которым необходимо отнести как индивидуумов, не имевших ранее встречи с данным вирусом, так и лиц с латентной инфекцией. За активным очагом должно устанавливаться динамическое наблюдение на срок инкубационного периода ВЭБ - инфекции (42 дня), а всех выявленных контактных лиц необходимо обследовать в соответствии с алгоритмом, указанным в Таблице 49 (Глава 6), в момент выявления очага, а также по необходимости на протяжении периода его существования. В очагах, сформированных в детских коллективах, медицинских и социальных организациях, в рамках оперативного эпидемиологического анализа должна проводиться оценка объема и качества дезинфекционных мероприятий.

Результаты ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа составляют основу эпидемиологического диагноза, который должен содержать краткую характеристику обстановки по ВЭБ - инфекции в определенный период времени на конкретной территории или в отдельном очаге.

Эпидемиологический диагноз для отдельно взятой территории должен включать следующие позиции:

- характер заболеваемости (спорадическая, очаговая, вспышечная, эпидемический подъем);
- уровень превалентности ВЭБ - инфекции в целом среди населения территории, в отдельных населенных пунктах и их частях, а также в разрезе возрастных групп;
- перечень территорий риска – населенных пунктов или их частей с наиболее высокими показателями заболеваемости первичной и реактивированной ВЭБ – инфекцией;
- перечень групп риска заболеваемости первичной и реактивированной ВЭБ – инфекцией по полу, возрасту, социальной принадлежности;
- основные причины, способствовавшие эпидемическому неблагополучию.

Эпидемиологический диагноз для очага ВЭБ - инфекции формулируется исходя из следующих характеристик:

- очаг с единичным или множественными случаями болезни (при наличии нескольких больных в одном очаге необходимо указать одновременно или последовательно произошло заражение или развитие реактивации ВЭБ-инфекции);

- активный или латентный;

- домашний или в организованном коллективе;

- ограничен пределами квартиры, подъезда, жилого дома, группы, класса, детской дошкольной организацией, школой и т.п.;

- продолжительность существования очага в сутках – очаг локализован или нет (отсчет ведется с момента выявления очага, учитывается весь период нахождения в очаге источника (источников) инфекции и 42 дня после его изоляции или прекращения у него выделения вируса со слюной);

- источник инфекции (выявлен или нет, выявлен при каких обстоятельствах, больной какой формой ВЭБ - инфекции является источником инфекции в данном очаге);

- число контактных лиц и их характеристика в зависимости от возраста, пола, социальной принадлежности, наличия или отсутствия у них ВЭБ - инфекции;

- механизм, пути и факторы передачи ВЭБ, задействованные в данном очаге.

Корректно сформулированный эпидемиологический диагноз позволит составить достоверный прогноз развития ситуации с учетом проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий. Для построения прогноза в эпидемиологии принято использовать различные подходы, основанные на экстраполяции выявленных закономерностей на предстоящий период времени. При этом, адекватность прогноза будет зависеть от качества предшествовавшего ему эпидемиологического анализа. В ходе настоящего исследования разработана математическая модель, на основе которой построен прогноз развития эпидемического процесса ВЭБ - инфекции как на этапе отсутствия мер специфической профилактики, так и при введении потенциальной вакцинации в разных возрастно-половых группах населения.

Таким образом, диагностическая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией должна включать в себя ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ, результаты которого позволяют сформулировать эпидемиологический диагноз и составить прогноз развития ситуации (Рисунок 68). Ранее комплексный эпидемиологический анализ ситуации по ВЭБ - инфекции в Российской Федерации не проводился и впервые представлен в настоящей работе. Результаты исследования позволили сформулировать перечень основных предвестников эпидемиологического неблагополучия по исследуемой инфекции, дать классификацию очагов и выделить очаги наибольшей эпидемической значимости, определить критерии формулировки эпидемиологического диагноза.

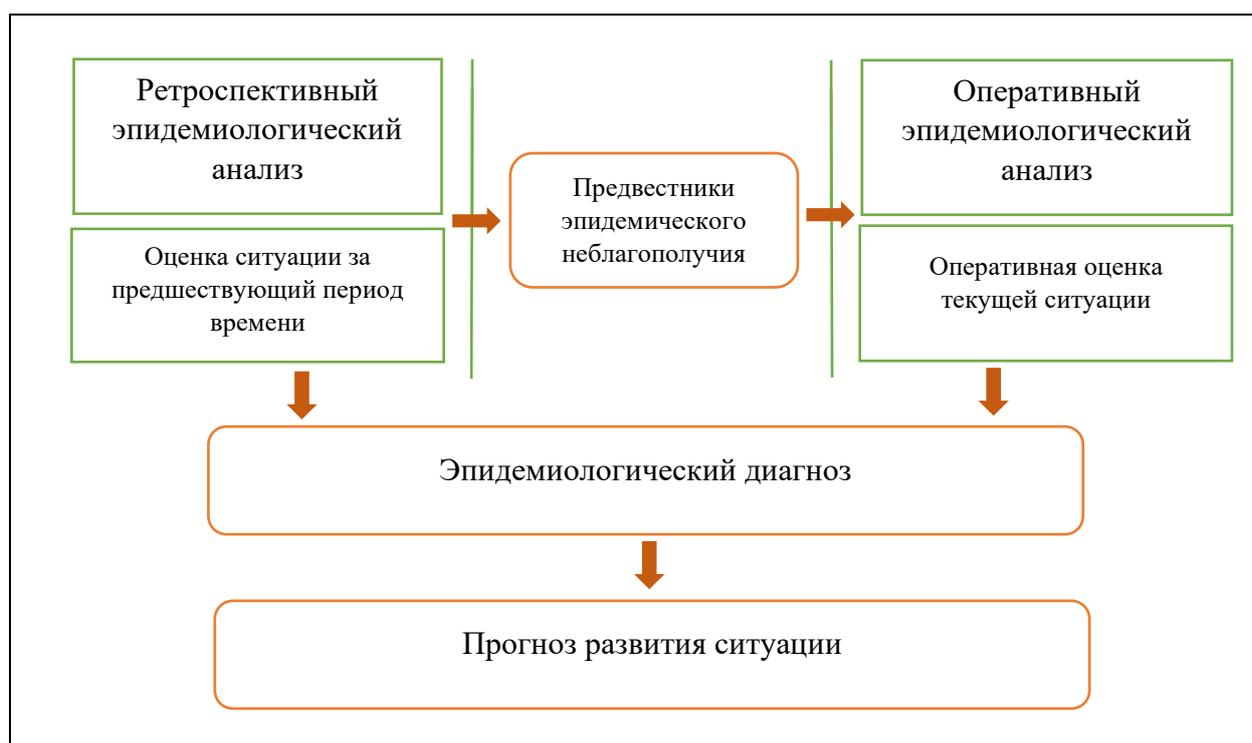


Рисунок 68 – Схема диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией

### 7.3 Управленческая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией

Управленческая подсистема эпидемиологического надзора должна быть нацелена на эффективное воздействие на эпидемический процесс ВЭБ - инфекции, являющийся непосредственным объектом управления (Рисунок 69). В качестве субъектов в данной подсистеме выступают органы административного управления, федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора, юридические лица и индивидуальные предприниматели, осуществляющие хозяйственную деятельность на заданной территории. Разделение сфер управления между данными субъектами определено федеральным законом от 30.03.1999 №52 - ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

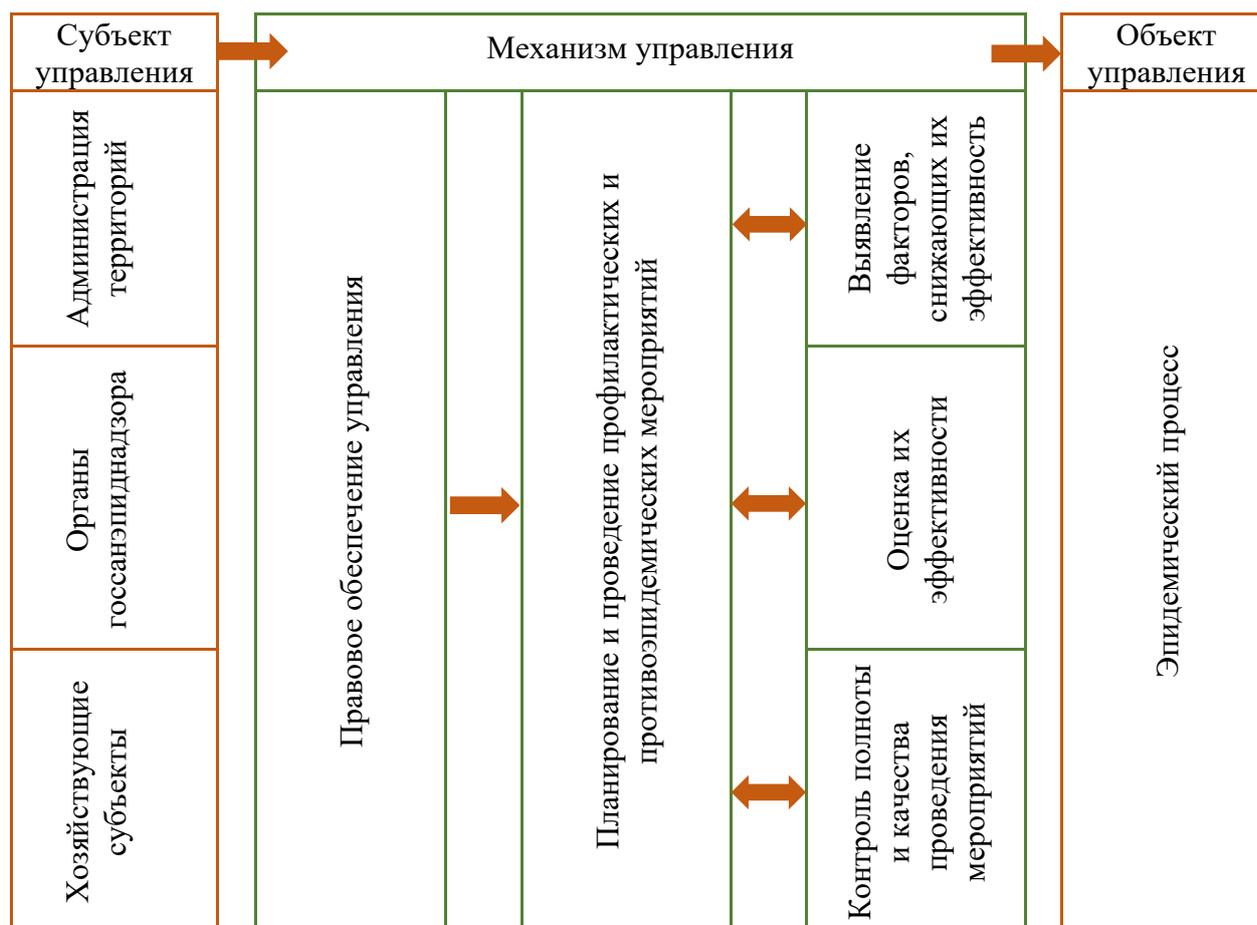


Рисунок 69 – Схема управленческой подсистемы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией

Управление осуществляется посредством механизма, в основе которого лежит правовое обеспечение – действующие законодательные и нормативные правовые акты. Так как основными силами и средствами воздействия на эпидемический процесс являются профилактические и противоэпидемические мероприятия, должно быть организовано их тщательное планирование.

Проведение мероприятий должно происходить при непосредственном контроле со стороны субъектов управления. Такой контроль осуществляется органами федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора в ходе мероприятий, предусмотренных федеральным законом от 31.07.2020 №248-ФЗ «О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации», а также хозяйствующими субъектами в рамках производственного контроля, требования к которому определены федеральным законом от 30.03.1999 №52 - ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

Основными задачами контроля должны стать анализ полноты и качества проводимых мероприятий, оценка их эффективности применительно к эпидемической обстановке на конкретной территории в заданный момент времени, выявление факторов, снижающих эффективность профилактической работы (недостаточное финансовое, техническое и кадровое обеспечение, отсутствие требуемого уровня подготовки персонала и др.). По результатам контроля необходимо принятие управленческих решений, направленных на повышение качества и эффективности воздействия на эпидемический процесс ВЭБ - инфекции.

На современном этапе на фоне выраженного эпидемического неблагополучия в Российской Федерации не сформирован механизм управления эпидемическим процессом ВЭБ - инфекции, действующие санитарно-эпидемиологические правила и нормы не содержат требований по ее профилактике. В ходе настоящего исследования впервые разработан комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий и предложен механизм управления эпидемическим процессом, которые могут быть использованы при

организации эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией. Для этого потребуется внесение дополнений в действующие нормативные правовые акты, разработка и финансирование программ, направленных на поиск и внедрение эффективных способов профилактики ВЭБ - инфекции, введение в программы всех уровней медицинского образования тематики, посвященной эпидемиологии, диагностике и профилактике данной инфекции.

### **Заключение к Главе 7**

Проведенное исследование выявило отсутствие в Российской Федерации целостной системы надзора за ВЭБ - инфекцией, позволяющей осуществлять эффективное воздействие на эпидемический процесс. На фоне выраженного эпидемического неблагополучия не разработан и не организован алгоритм сбора информации о популяциях возбудителя и его хозяина, а также о социальных и природных факторах. На современном этапе единственным источником сведений о проявлениях эпидемического процесса ВЭБ - инфекции остаются данные о регистрации случаев инфекционного мононуклеоза, что создает искаженное представление об интенсивности и динамике заболеваемости в виду отсутствия этиологической расшифровки диагноза, невозможности оценить частоту встречаемости иных форм болезни, а также не учитывает распространенность данной патологии среди населения. Недостаток достоверной информации не позволяет реализовать возможности диагностической и управленческой подсистем эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией.

Для создания и последующего развития системы эпидемиологического надзора за исследуемой инфекцией в настоящей работе сформулировано стандартное определение случая для отдельных форм ВЭБ - инфекции, а также алгоритмы лабораторной диагностики указанной патологии, проведены иммунологические и молекулярно-биологические исследования, результаты которых могут стать основой соответствующих мониторингов, выделен целевой ген для организации динамического наблюдения за популяцией вируса, сформулирован перечень основных предвестников эпидемического

неблагополучия, дана классификация очагов ВЭБ - инфекции с учетом их эпидемической значимости, определены критерии формулировки эпидемиологического диагноза, предложен механизм управления эпидемическим процессом, основанный на комплексе профилактических и противоэпидемических мероприятий.

В перспективе также потребуются корректировка форм официального статистического учета инфекционных заболеваний с введением дополнительных строк, включающих первичную ВЭБ-инфекцию и реактивацию ВЭБ-инфекции; включение модуля сбора, хранения и передачи информации о случаях инфекционных болезней в единую медицинскую информационно-аналитическую систему (ЕМИАС); создание материальной базы для проведения секвенирования полного генома ВЭБ; формирование биологических коллекций образцов ВЭБ, выделенного от пациентов с различной патологией и условно здоровых индивидуумов из разных регионов страны; депонирование результатов молекулярно-генетических исследований с использованием Российской платформы агрегации информации о геномах вирусов; обеспечение доступа к сведениям о демографической структуре и миграции населения, результатам специальной оценки условий труда в рамках межведомственного взаимодействия; введение дополнительного раздела по профилактике ВЭБ - инфекции, в санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Также необходимо отметить, что эффективное управление эпидемическим процессом ВЭБ - инфекции невозможно без введения финансируемых программ, направленных на продолжение научного поиска средств противодействия ВЭБ - инфекции, включая создание вакцин, а также разработку программных продуктов, позволяющих проводить системный анализ эпидемической ситуации. Не менее значимыми аспектами являются профессиональная подготовка медицинских работников различных специальностей и разработка современных наглядных методов и средств информирования населения по вопросам эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики ВЭБ - инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повсеместное широкое распространение ВЭБ среди населения нашей страны, большой перечень сопряженных с данным вирусом патологических состояний, обуславливающих стойкую и длительную утрату трудоспособности и приводящих к инвалидности и летальному исходу, определяют высокую социальную значимость исследуемой инфекции [56, 58, 87, 95].

Изучение особенностей эпидемического процесса ВЭБ - инфекции в ходе настоящего исследования позволило выявить признаки выраженного эпидемического неблагополучия, заключающиеся в росте заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации, высокой серопревалентности и частоте обнаружения IgM VCA и IgG EA среди различных групп населения, наличии риска внутрибольничной передачи возбудителя.

Ранее попытки комплексной оценки эпидемической ситуации по ВЭБ - инфекции в России и за рубежом не предпринимались. В научной литературе приводятся единичные публикации, описывающие уровни и динамику заболеваемости инфекционным мононуклеозом [14, 21, 64, 84], который является одной из клинических форм ВЭБ - инфекции, при этом данные о лицах со стертым и бессимптомным течением болезни остаются статистически не учтенными. В то же время, именно эти индивидуумы представляют важное эпидемическое значение, так как составляют когорту скрытых источников инфекции.

Несмотря на снижение показателей заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 2020-2021 гг., пандемия COVID-19 способствовала ухудшению эпидемической ситуации по ВЭБ - инфекции, что подтверждается данными научных публикаций [69, 174, 214, 224]. В ходе настоящего исследования впервые была установлена частота реактивации ВЭБ - инфекции у пациентов с COVID-19.

В ходе проведенного исследования установлено, что на современном этапе в стране имеют место существенные недостатки на этапах сбора и анализа информации о ВЭБ - инфекции, сопряженные с отсутствием утвержденных алгоритмов диагностики. Для восполнения имеющегося пробела был предложен исчерпывающий и достаточный перечень маркеров для выявления всех форм

ВЭБ - инфекции, сформулировано стандартное определение случая отдельных форм ВЭБ-инфекции, и на этой основе разработаны и утверждены практические рекомендации «Лабораторная диагностика Эпштейна-Барр вирусной инфекции».

Большое число источников инфекции, представленных лицами с первичной и реактивированной ВЭБ - инфекцией среди населения, отсутствие требований нормативно-правовых актов по обследованию на маркеры ВЭБ отдельных групп пациентов, медицинского персонала, доноров крови и ее компонентов, органов, тканей и клеток определяет риск заноса вируса в медицинские организации [7, 104]. При этом, до настоящего времени ВЭБ не рассматривался в качестве возбудителя инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Результаты настоящего исследования позволили выявить структурные подразделения медицинских организаций с высоким риском формирования внутрибольничных очагов данной инфекции – отделения оториноларингологии, стоматологии, неврологии, дерматовенерологии, а также стационары для лечения больных COVID-19. Установлено, что распространению ВЭБ в медицинских организациях способствуют низкая осведомленность медицинского персонала по вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции, теснота контакта между участниками эпидемического процесса и характер проводимых медицинских манипуляций.

В ходе настоящего исследования установлено, что реципиенты крови составляют группу высокого риска заражения ВЭБ, так как 10,6% (95% ДИ 7,2 – 14,0) обследованных доноров имеют маркеры первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции. Для обеспечения безопасности крови и ее компонентов предложено повсеместное внедрение методов лейкофильтрации и патогенредукции, которые на настоящий момент в Российской Федерации не относятся к числу обязательных. В то же время, эффективность указанных методов подтверждена результатами исследований, в которых показано, что внедрение их в практику трансфузиологии позволяет в сотни раз снизить частоту развития ВЭБ - инфекции у реципиентов [232, 271].

В доступных публикациях приводятся данные о присутствии маркеров ВЭБ - инфекции у пациентов с рядом онкологических и аутоиммунных болезней (лимфома Беркитта, рак желудка, назофарингеальная карцинома, ревматоидный артрит, рассеянный склероз) [33, 49, 133]. Проведенное исследование позволило оценить частоту выявления лиц с серологическими и молекулярно-биологическими маркерами ВЭБ-инфекции среди пациентов с нарушениями ритма сердца, дорсопатиями, атопическим дерматитом, острым тонзиллофарингитом, цереброваскулярной болезнью, псориазом.

Высокая социальная значимость ВЭБ - инфекции неразрывно сопряжена со значительным экономическим бременем данной патологии, однако ранее попытки оценки экономического ущерба не предпринимались, оценивались лишь потери государства в следствие инфекционного мононуклеоза [72]. Полученные в ходе настоящего исследования данные о частоте выявления маркеров ВЭБ позволили впервые разработать подход и определить экономический ущерб, включающий прямые и косвенные потери, от отдельных болезней, сопряженных с ВЭБ - инфекцией, который в 2022 году составил 146,51 млрд рублей.

Снижению социально-экономического бремени ВЭБ-инфекции должны способствовать профилактические мероприятия, направленные на все звенья эпидемического процесса [26, 105]. Проведенное исследование позволило систематизировать имеющиеся на современном этапе возможности неспецифической профилактики ВЭБ-инфекции, получить объективные данные о наличии особенностей вирусов, выделенных от российских граждан, которые могут сказаться на успехе потенциальной вакцинации, разработать действенные стратегии специфической иммунопрофилактики.

Полученные данные позволили предложить оптимальный алгоритм лабораторной диагностики, позволяющий выявить индивидуумов, представляющих эпидемическое значение в качестве источников ВЭБ - инфекции и определить порядок их изоляции. Выделены контингенты, подлежащие обязательному обследованию на наличие маркеров данной инфекции, для каждого из них обоснованы сроки и объем лабораторных исследований. В перечень

указанных контингентов вошли беременные женщины; не обследованные во время беременности роженицы и родильницы; новорожденные от матерей с маркерами первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции; доноры и реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей; медицинский персонал отделений стоматологии и оториноларингологии; пациенты с подозрением на инфекционный мононуклеоз, с инфекциями верхних дыхательных путей, острым тонзиллофарингитом, псориазом, атопическим дерматитом, цереброваскулярной болезнью, дорсопатиями при поступлении в стационар; контактные лица из домашних очагов и организованных коллективов (социальные, медицинские, детские образовательные организации).

На основе сведений о возможных механизмах передачи ВЭБ проведен анализ приоритетных способов их прерывания. Обобщены и систематизированы методы обработки, необходимые к применению для профилактики распространения ВЭБ в организациях различного профиля, в том числе медицинских, и домашних очагах (дезинфекция воздуха, лейкофльтрация и патогенредукция компонентов донорской крови, дезинфекция поверхностей, дезинфекция, предстерилизационная очистка и стерилизация медицинского инструментария), определена кратность применения каждого из них. Несмотря на то, что большинство перечисленных методов широко используются для предотвращения передачи многих патогенов [67, 94], в ходе эксперимента выявлено отсутствие эффективности рабочего раствора комбинированного дезинфицирующего средства на основе комплекса ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид) и N,N - бис(3 - аминопропил)додециламина в концентрации 0,1% при экспозиции 60 минут в отношении ВЭБ.

Наиболее эффективным методом профилактики инфекционных болезней считается вакцинация [40]. В настоящий момент в мире ведутся работы по созданию кандидатных препаратов для специфической иммунопрофилактики ВЭБ - инфекции, ни один из которых пока не прошел все стадии клинических испытаний и не зарегистрирован [128, 136, 163, 240]. В большинстве кандидатных препаратов за основу взят поверхностный гликопротеин ВЭБ gp350,

инициирующий проникновение вируса в клетки хозяина путем связывания с рецептором комплемента 2-го типа (CR2/CD21) и являющийся основной мишенью вируснейтрализующих антител. При этом, в преобладающем большинстве случаев, разработчики используют gp350 лабораторно адаптированных штаммов, которые могут существенно отличаться от таковых циркулирующих среди населения нашей страны.

В ходе настоящего исследования у россиян установлено наличие мутаций в N-концевом фрагменте gp350, содержащем сайт связывания с рецептором CR2/CD21 клетки хозяина, что может оказать влияние на эффективность потенциальной вакцинации препаратами, разработанными в других странах мира. Кроме того, проведенный филогенетический анализ предоставил убедительные доказательства наличия взаимосвязи изменений гена *EBNA2*, определяющего принадлежность ВЭБ к двум основным типам, и N-концевого фрагмента gp350, и позволил установить особенности аминокислотной последовательности данного гликопротеина, принадлежащего к разным генотипам. Полученные данные определяют необходимость поиска средств специфической профилактики ВЭБ - инфекции, основанного на результатах отечественных исследований.

Предложенные профилактические меры обеспечат эффективность управления эпидемическим процессом при их использовании с учетом особенностей ситуации по ВЭБ - инфекции на территории в конкретный период времени, однако на современном этапе система эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией отсутствует. В Российской Федерации не разработан и не внедрен мониторинг за популяциями возбудителя и хозяина, социальными и природными факторами, играющими в соответствии с положениями теории В.Д. Белякова, регулирующую роль в развитии эпидемического процесса [17]. Проведенный анализ показал, что для формирования действенной информационной подсистемы эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией в нашей стране необходимо принятие следующих управленческих решений.

Для обеспечения выявления, учета и регистрации ВЭБ - инфекции на основании предложенных в настоящей работе стандартного определения случая

ВЭБ-инфекции и алгоритма лабораторной диагностики требуется внесение изменений в статистическую форму №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в части введения дополнительных строк, включающих первичную ВЭБ-инфекцию и реактивацию ВЭБ - инфекции, а также включение модуля сбора, хранения и передачи информации о случаях инфекционных болезней в единую медицинскую информационно-аналитическую систему (ЕМИАС), функционирующую в медицинских организациях Российской Федерации.

Для слежения за популяцией возбудителя необходима организация и внедрение молекулярно-биологического мониторинга, где в качестве целевого гена целесообразно использовать *BLLF1*, кодирующий поверхностный гликопротеин gp350, с последующей интеграцией результатов на Российской платформе агрегации информации о геномах вирусов [3]. Кроме того, необходимо создание материальной базы для проведения секвенирования полного генома ВЭБ и формирование биологических коллекций образцов вируса, выделенного от пациентов с различной патологией и условно здоровых индивидуумов из разных регионов страны.

Отсутствие на современном этапе результатов мониторинга не позволяет организовать и провести эпидемиологический анализ ситуации и сформулировать эпидемиологический диагноз [4, 6]. В настоящем исследовании впервые проведенный комплексный эпидемиологический анализ ситуации по ВЭБ - инфекции в Российской Федерации позволил сформулировать перечень основных предвестников эпидемиологического неблагополучия по исследуемой инфекции. Так, об ухудшении эпидемической ситуации по ВЭБ - инфекции будут свидетельствовать рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом, острым тонзиллофарингитом, инфекциями верхних дыхательных путей; изменение иммунологической структуры здорового населения в сторону увеличения числа неинфицированных ВЭБ лиц и снижения показателя превалентности по IgG EBNA; появление геновариантов вируса ранее не циркулировавших на данной территории. Выявление перечисленных признаков должно являться поводом к переходу от

ретроспективной оценки ситуации к оперативному эпидемиологическому анализу. При изменении подходов статистического учета и регистрации ВЭБ - инфекции, об ухудшении эпидемической ситуации также будут свидетельствовать рост числа больных первичной и реактивированной ВЭБ - инфекцией, а также значимое увеличение показателя превалентности среди населения территории в целом или в отдельных возрастных группах.

Важным элементом системы эпидемиологического надзора является работа в очагах инфекции [5, 35, 43]. В настоящей работе впервые представлена классификация очагов ВЭБ - инфекции и выделены очаги наибольшей эпидемической значимости, сформированные в организациях медицинского профиля и социального обслуживания, а также в детских коллективах, в которых присутствуют больные первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией. Кроме того, результаты проведенного исследования позволили определить критерии формулировки эпидемиологического диагноза для характеристики ситуации на территории или в отдельно взятом очаге, что позволяет эффективно использовать результаты диагностики для построения прогноза развития ситуации.

В отечественной эпидемиологии для построения прогнозных сценариев широко используются математические модели, описывающие динамику групп восприимчивых, инфицированных и выздоровевших индивидов при острых инфекциях [15, 50, 57, 108, 120]. В то время как основной особенностью ВЭБ - инфекции является хронический характер течения болезни, что требует персонального подхода при создании математической модели эпидемического процесса. В рамках настоящего исследования разработана математическая модель, учитывающая все выявленные в ходе исследования особенности эпидемического процесса ВЭБ - инфекции, на основе которой определены прогнозныи сценарии его развития в исходных условиях и при использовании мер профилактики. Это позволяет выработать наиболее эффективную стратегию управления эпидемическим процессом исследуемой инфекции.

Управление эпидемическим процессом осуществляется посредством механизма, в основе которого лежит правовое обеспечение – действующие

законодательные и нормативные правовые акты [101, 106, 110]. Однако в действующих в Российской Федерации санитарно-эпидемиологических правилах и нормах отсутствуют требования к эпидемиологическому надзору и профилактике ВЭБ - инфекции. В связи с этим представляется необходимым дополнить санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686 - 21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» дополнительным разделом, посвященным профилактике ВЭБ-инфекции.

Кроме того, потребуется продолжение исследований по изучению эпидемического процесса ВЭБ – инфекции и разработке препаратов для специфической профилактики, повышение уровня компетенции медицинского персонала и населения по вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики данной инфекции.

Таким образом, совокупность полученных в настоящей работе результатов с одной стороны свидетельствует о высоком социально-экономическом значении ВЭБ-инфекции, с другой – формирует базу знаний по эпидемиологии исследуемой инфекции, современным возможностям эпидемиологического надзора и управления эпидемическим процессом, внедрение которых позволит внести значительный вклад в увеличение продолжительности жизни населения Российской Федерации.

## ВЫВОДЫ

1. Установлена тенденция к росту показателя заболеваемости инфекционным мононуклеозом совокупного населения Российской Федерации в 2010 - 2022 гг., исключение составили 2020-2021 гг., когда на фоне пандемии COVID-19 произошло его снижение. Средние многолетние уровни заболеваемости детей 1-2 и 3-6 лет ( $144,2^{0}/_{0000}$  и  $115,7^{0}/_{0000}$  соответственно) были достоверно выше таковых среди лиц 7-14 лет ( $37,6^{0}/_{0000}$ ) и старше ( $p < 0,05$ ). Достоверно более высокие показатели заболеваемости были установлены среди городских жителей ( $13,7^{0}/_{0000}$  (95% ДИ 9,0-18,4)) по сравнению с сельским населением ( $3,0^{0}/_{0000}$  (95% ДИ 1,2 - 4,2)),  $p < 0,05$ . В разных субъектах Российской Федерации средние многолетние уровни заболеваемости инфекционным мононуклеозом варьировали в диапазоне от  $0^{0}/_{0000}$  до  $44,8^{0}/_{0000}$ .

2. Средний многолетний уровень заболеваемости инфекционным мононуклеозом совокупного населения Москвы в 2010-2022 гг. ( $20,5^{0}/_{0000}$ ) был сопоставим с таковым в стране ( $16,7^{0}/_{0000}$ ),  $p > 0,05$ . Динамика показателя заболеваемости в мегаполисе характеризовалась наличием периодов его снижения (2010 - 2015 и 2020 гг.) и роста (2018-2019 гг. и 2021-2022 гг.), обусловленных изменениями свойств популяций возбудителя и хозяина, а также социальных факторов. Во внутригодовой динамике заболеваемости совокупного населения Москвы установлено наличие двухволнового осенне - весеннего сезонного подъема. Наиболее высокие средние многолетние уровни заболеваемости инфекционным мононуклеозом зарегистрированы в группах детей 1-2 и 3-6 лет ( $120,0^{0}/_{0000}$ ;  $127,3^{0}/_{0000}$  соответственно), что достоверно выше, чем среди детей до 1 года и взрослых 18 лет и старше ( $p < 0,05$ ) и сопоставимо с аналогичными показателями в стране ( $p > 0,05$ ).

3. Превалентность серологических маркеров ВЭБ-инфекции в Москве имеет существенные отличия в зависимости от возраста. У детей до 1 года частота выявления IgG VCA составляет 23,4%, IgG EBNA - 38,3%, что указывает на высокую вероятность внутриутробного инфицирования ВЭБ. В возрасте от 1 до 17 лет показатель превалентности постепенно увеличивается и в группе лиц 18 лет

и старше достигает максимальных значений - IgG VCA - 95,5% – 100%, IgG EBNA - 89,1% – 96,8%. Достоверное уменьшение частоты выявления IgG EBNA в возрасте 60 лет и старше по сравнению с группой 40 - 59 лет ( $p < 0,05$ ) может быть связано со снижением концентрации антител ввиду особенностей функционирования иммунной системы лиц пожилого возраста.

4. Установлено, что группой риска первичного инфицирования ВЭБ в Москве являются дети 0-17 лет, что подтверждается высокой частотой выявления IgM VCA. Группу риска реактивации ВЭБ - инфекции составляют взрослые 18 лет и старше, частота выявления IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA у которых достоверно выше, чем у детей 0 - 17 лет ( $p < 0,05$ ), а также женщины детородного возраста, у которых показатель обнаружения данных маркеров значимо превалирует над таковым у мужчин ( $p < 0,05$ ).

5. Выявлена высокая частота обнаружения серологических маркеров реактивации ВЭБ-инфекции у взрослых пациентов с атопическим дерматитом (20,5%), дорсопатиями (24,2%), острым тонзиллофарингитом (31,2%), цереброваскулярной болезнью (64,3%), псориазом (67,9%), COVID – 19 (80,0%), а также у медицинского персонала неврологических (19,5%) и стоматологических (20,0%) отделений, достоверно превышающая аналогичный показатель в группе условно здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Основными источниками ВЭБ являются больные инфекциями верхних дыхательных путей и острым тонзиллофарингитом, а также медицинский персонал стоматологических клиник, частота выявления ДНК ВЭБ в слюне которых (37,1%, 45,2% и 53,3% соответственно) была достоверно выше таковой среди условно здоровых индивидуумов ( $p < 0,05$ ), а концентрация генетического материала достигла  $10^5$  копий ДНК ВЭБ/мл и более.

6. Установлены экономические потери Российской Федерации от заболеваний, сопряженных с ВЭБ-инфекцией: инфекционного мононуклеоза, инфекций верхних дыхательных путей и острого тонзиллофарингита, которые в 2022 году составили 146,51 млрд рублей.

7. Разработан алгоритм диагностики ВЭБ-инфекции, основанный на сформулированном стандартном эпидемиологическом определении случая

различных форм болезни, и включающий оценку клинических проявлений и наличие у индивидуума серологических (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA, показатель авидности IgG VCA) и молекулярно-биологических (ДНК ВЭБ в крови и слюне) маркеров.

8. Разработана концепция неспецифической профилактики ВЭБ - инфекции, включающая выявление источников инфекции в группах лиц, представляющих наибольшую эпидемиологическую значимость; применение химических дезинфектантов с установленной эффективностью в отношении ВЭБ; введение обязательной процедуры патогенредукции при заготовке компонентов донорской крови; повышение осведомленности медицинских работников по вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции.

9. Выявлены отличия последовательностей гена, кодирующего поверхностный гликопротеид gp350 ВЭБ, циркулирующего среди населения Российской Федерации, и штамма B95-8, используемого для разработки вакцин за рубежом. На основе разработанной математической модели обосновано введение специфической иммунопрофилактики в группах детей в возрасте 1 года и женщин детородного возраста. Составленный прогноз свидетельствует о том, что 90% охват иммунизацией и пожизненная продолжительность поствакцинальной защиты позволят добиться снижения заболеваемости ВЭБ-инфекцией через 10 лет на 21,4%, а через 40 лет – на 66,4% от исходного уровня.

10. Научно обоснованы подходы к формированию системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией в Российской Федерации, основанные на реализации современных эпидемиологических, иммунологических и геномных технологий, изменении принципа статистического учета случаев заболеваний, введении разработанных в процессе исследования перечня предвестников эпидемического неблагополучия, классификации очагов ВЭБ – инфекции, критериев формулировки эпидемиологического диагноза и комплекса управленческих решений по реализации разработанной концепции профилактических мероприятий.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На современном этапе для объективной оценки ситуации и эффективного управления эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции необходимо:

- определить правовой статус эпидемиологического надзора за данной инфекцией в Российской Федерации, закрепив положения о нем в санитарных правилах и нормах;

- внести изменения в форму №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», дополнив ее строками «первичная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр» и «реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр»;

- для обеспечения корректного статистического учета перечисленных состояний внедрить в практику разработанное и сформулированное в ходе настоящего исследования стандартное эпидемиологическое определение случая ВЭБ-инфекции;

- для обеспечения своевременного и полного выявления источников инфекции проводить обследование на серологические и молекулярно-биологические маркеры ВЭБ-инфекции (определение ДНК ВЭБ в слюне и крови; IgM VCA, IgG EA, IgG EBNA, IgG VCA и показателя авидности IgG VCA в сыворотке крови) лиц из групп особой эпидемиологической значимости;

- внедрить в практику мониторинг, обеспечивающий динамическое слежение за популяциями возбудителя, его хозяина, а также за социальными и природными факторами;

- использовать для оценки циркулирующих вариантов ВЭБ данные о последовательностях гена, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350;

- депонировать результаты молекулярно-генетических исследований в Российскую платформу агрегации информации о геномах вирусов;

- при осуществлении эпидемиологического анализа использовать критерии «предвестников эпидемиологического неблагополучия» - рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом, острым тонзиллофарингитом, инфекциями верхних дыхательных путей; изменение иммунологической структуры здорового населения в сторону увеличения числа неинфицированных ВЭБ лиц и снижения

показателя превалентности по IgG EBNA, появление геновариантов ВЭБ ранее не циркулировавших на данной территории;

- проводить мероприятия, направленные на прерывание механизмов передачи с учетом наличия устойчивости ВЭБ к дезинфицирующим средствам на основе четвертичных аммониевых соединений (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорид) и N,N-бис(3-аминопропил) додециламина в концентрации 0,1% при экспозиции 60 минут;

- внедрить во все программы среднего, высшего и дополнительного профессионального образования медицинских работников вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции.

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Продолжить изучение превалентности ВЭБ-инфекции и частоты выявления серологических и молекулярно-биологических маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции среди населения и в отдельных его группах в динамике с целью выявления тенденций изменения интенсивности эпидемического процесса.

2. В рамках реализации концепции геномного эпидемиологического надзора создать материальную базу для реализации молекулярно-биологического мониторинга геновариантов ВЭБ.

3. Сформировать биологические коллекции образцов вируса и сывороток крови от лиц с патологией и условно здоровых индивидуумов из разных регионов страны для поиска территориальных различий, определяющих особенности течения эпидемического процесса ВЭБ - инфекции.

4. Создать материальную базу для разработки отечественных препаратов для специфической иммунопрофилактики ВЭБ-инфекции с учетом генетических особенностей ВЭБ, выделенного от российских граждан.

5. При регистрации и внедрении в практику отечественного здравоохранения вакцин против ВЭБ-инфекции применять прогнозные сценарии изменения эпидемической ситуации с использованием разработанной в ходе настоящего исследования математической модели.

6. Выявить приоритетные пути и факторы передачи, участвующие в поддержании эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в отделениях медицинских организаций с высоким риском инфицирования и в домашних очагах для проведения адресных мероприятий по прерыванию механизма передачи вируса.

7. При выявлении в ходе последующих исследований новых особенностей эпидемического процесса ВЭБ-инфекции вносить коррективы в предложенную систему эпидемиологического надзора.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	- антиген
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
ВГВ	- вирус гепатита В
ВГС	- вирус гепатита С
ВГЧ 6	- вирус герпеса человека 6 типа
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВПГ	- вирус простого герпеса
ВЭБ	- вирус Эпштейна-Барр
ГГТ	- гаммаглутамилтрансфераза
ДИ	- доверительный интервал
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИСМП	- инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
МКБ 10	- международная классификация болезней десятого пересмотра
мРНК	- матричная рибонуклеиновая кислота
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РНК	- рибонуклеиновая кислота
СанПиН	- санитарные правила и нормативы
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
СРБ	- С-реактивный белок
ФОМС	- фонд обязательного медицинского страхования
ЦМВ	- цитомегаловирус
ЧАС	- четвертичные аммониевые соединения
ЩФ	- щелочная фосфатаза
COVID-19	- новая коронавирусная инфекция
ЕА	- ранний антиген
ЕВНА	- нуклеарный антиген
gp 350, gp 42, gH/gL, gB	- поверхностные гликопротеины вируса Эпштейна-Барр
IgG	- иммуноглобулин G
IgM	- иммуноглобулин M
LMP 1	- латентный мембранный протеин 1
SARS-CoV-2	- новый коронавирус
VCA	- капсидный антиген

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агаева, М.И. Характерные особенности течения герпесвирусных инфекций во время беременности/ М.И. Агаева, З.А. Агаева // Клинический разбор в общей медицине. – 2022. - №1. – С. 49–55. doi: 10.47407/kr2022.3.1.00118
2. Аглямова, Т.А. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе/ Т.А. Аглямова, И.М. Хаертынова, Р.Т. Нугманов [и др.]//Практическая медицина. – 2017. - №4 (105). – С. 56-62
3. Акимкин, В.Г. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг/ В.Г. Акимкин, Т.А. Семенов, С.В. Углева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2022. - Т. 77, № 4. - С. 254-260. doi: 10.15690/vramn2121
4. Акимкин, В.Г. Молекулярно-генетический мониторинг и технологии цифровой трансформации в современной эпидемиологии/ В.Г. Акимкин, К.Ф. Хафизов, Д.В. Дубоделов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2023. - Т. 78, № 4. - С. 363-369. doi: 10.15690/vramn13672
5. Акимкин, В.Г. Формирование очагов COVID-19 в закрытых коллективах/ В.Г. Акимкин, Н.Г. Давидова, С.В. Углева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2022. Т. 12. № 2. С. 55-59. doi: 10.18565/epidem.2022.12.2.55-9
6. Акимкин, В.Г. Эпидемиология и диагностика COVID-19. Мониторинг эволюционных изменений вируса SARS-CoV-2 // Вестник Российской академии наук. - 2022. - Т. 92, № 7. - С. 647-653. doi: 10.31857/S0869587322070027
7. Антонова, Т.В. Реактивация цитомегаловирусной инфекции, инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6 типа и Эпштейна - Барр, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей/ Т.В. Антонова, О.Е. Побегалова, О.В. Горчакова [и др.] //Журнал инфектологии. - 2023. - Т. 15, № 4. - С. 62-69. doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-4-62-69
8. Асратян, А.А. Эпштейна-Барр вирусная инфекция: современная ситуация и клинико-эпидемиологические особенности у женщин детородного

возраста и новорожденных/ А.А. Асратян, Е.Г. Симонова, С.М. Казарян [и др.]// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. - №6. – С. 25 - 31.

9. Астрелина, Т.А. Значение определения герпесвирусов человека в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга и плаценты для клинического применения/ Т.А. Астрелина, М.В. Яковлева, Н.К. Шахпазян [и др.]// Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – Т. VII. - №4. – С. 68-72.

10. Афонасьева, Т.М. Значение Эпштейна-Барр вирусной инфекции в патологии беременности. Перинатальное инфицирование плода// Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. - №11. – С. 13-17. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-11-13-17.

11. Ахмедов, Ю.А. Серопозитивность в отношении вируса Эпштейна-Барр среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане/ Ю.А. Ахмедов, М.К. Мамедов, С.Н. Джавадзаде [и др.]//Биомедицина (Баку). – 2018. - №2. – С. 6-9.

12. Бажанова, И.Г. Генетическая изменчивость *Bordetella pertussis* и ее роль в вакцинопрофилактике коклюша/ И.Г. Бажанова, М.В. Брицина, Н.У. Мерцалова [и др.]// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2019. - № 4. - С. 98-105. doi: 10.36233/0372-9311-2019-4-98-105

13. Бархатова, Т.В. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при хронической патологии почек у детей/ Т.В. Бархатова, Н.Е. Сенягина, В.В. Краснов // Медицинский альманах. – 2011. - №6. – С. 196-199.

14. Баянова, Т.А. Изменение заболеваемости некоторыми герпесвирусными инфекциями в популяции с высокой превалентностью ВИЧ - инфекции/ Т.А. Баянова, Д.П. Кудрявцева, Ю.К. Плотникова [и др.] // ВИЧ - инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т.11, №3. – С. 75-84.

15. Белоусова, Е.П. Построение модели оценки уровня заболеваемости в период эпидемий. // Регион: системы, экономика, управление. – 2021. – Т. 52, №1. – С. 195-206. doi: 10.22394/1997-4469-2021-52-1-195-206

16. Беляков, В.Д. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека /В.Д. Беляков, Т.А. Семенов, М.Х. Шрага. – М.: Медицина, 2001.–264 с.
17. Беляков, В.Д. Общие закономерности функционирования паразитарных систем (механизмы саморегуляции)// Паразитология. – 1986. – Т. 20, №4. – С. 249–255.
18. Беляков, В.Д. Эпидемиология / В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев. – М.: Медицина, 1989. - 416 с.
19. Богданова, Е.В. Сопутствующие инфекции у детей, больных туберкулезом/ Е.В. Богданова, О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2008. - №7. – С. 59-65.
20. Бошьян, Р. Е. Лабораторное выявление Эпштейн-Барр вирусной инфекции у новорожденных/ Р.Е. Бошьян, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, М.Ю. Калугина, М.Н. Корниенко, Л.В. Феклисова, И.Б. Репина // Вестник гематологии. – 2014 г. - № 4. – С. 8-9.
21. Бурмагина, И.А. Инфекционный мононуклеоз в северном регионе/ И.А. Бурмагина, М.А. Поздеева, В.М. Агафонов //Санитарный врач. – 2014. - № 11. – С. 38-41.
22. Васюк, Т.С. Типы эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в республике Беларусь/ Т.С. Васюк, Г.Н. Чистенко // Медицинские новости. - 2020. - №12 (315). - С. 63-65.
23. Ватолина, Н.А. Проблемы применения дезинфекционных средств и внедрения контроля качества дезинфекционных мероприятий в эпидемических очагах на современном этапе/ Н.А. Ватолина, Ю.М. Шишкин, И.Г. Какучая // Дезинфекционное дело. - 2021. - № 2 (116). - С. 53-58.
24. Викулов, Г.Х. Герпесвирусные инфекции и ВИЧ (диагностика и клинические особенности)/ Г.Х. Викулов, И.В. Орадовская, Л.В. Колобухина [и др.] //Врач. - 2023. - Т. 34. - № 12. - С. 91-97. doi: 10.29296/25877305-2023-12-19
25. Викулов, Г.Х. Герпесвирусные инфекции у детей: распространенность, заболеваемость, клинические формы и алгоритм ведения/ Г.Х. Викулов,

И.В. Орадовская, Л.В. Колобухина // Вопросы практической педиатрии. - 2022. - Т. 17. - № 6. - С. 126-141. doi: 10.20953/1817-7646-2022-6-126-140

26. Вяльцин, С.В. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции в Оренбургской области в период с 2020 по 2022 год/ С.В. Вяльцин, Е.Г. Плотникова, Т.Н. Калинина [и др.] // Санитарный врач. - 2023. - № 6. - С. 341-352. doi: 10.33920/med-08-2306-01

27. Герасимов, А.Н. Математическое моделирование с целью прогнозирования заболеваемости корью/ А.Н. Герасимов, Н.И. Брико, С.А. Отвагин // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2006. - № 2. - С. 15-18.

28. Герасимов, А.Н. Модели и статистический анализ в эпидемиологии инфекционных заболеваний // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2019. - № 3 (77). - С. 80-83.

29. Герасимов, А.Н. Система "паразит-хозяин" с распределенным временем сохранения иммунитета/ А.Н. Герасимов, Н.В. Сычева, А.Э. Цыганкова, М.И. Шпитонков // Труды Института системного анализа Российской академии наук. - 2023. - Т. 73. - № 3. - С. 92-102.

30. Герасимов, А.Н. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в России – кажущееся благополучие и скрытые угрозы/ А.Н. Герасимов, И.В. Михеева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. - №3. – С.75 – 78

31. Гилязова, Ф.М. Диагностическая значимость вида биологической жидкости для диагностики ЭБВ-инфекции у детей разного возраста/ Гилязова Ф.М., Карасева Э.В., Колесникова Н.В. [и др.] // Достижения вузовской науки. – 2016. - №20. – С. 73-77.

32. Грешнякова, В.А. Инфекционный мононуклеоз: нетипичная манифестация/ В.А. Грешнякова, Л.Г. Горячева, А.О. Никифорова // Детские инфекции. – 2022. - Т. 21, №1. – С. 62-65. doi: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-62-65.

33. Гурцевич, В.Э. Вирус Эпштейна-Барр (Orthoherpesviridae: Lymphocryptovirus) у этносов России: распространенность типов ВЭБ (ВЭБ-1 И ВЭБ-2), варианты гена LMP1 и злокачественные опухоли/ В.Э. Гурцевич,

А.К. Лубенская, Н.Б. Сенюта [и др.] // Вопросы вирусологии. - 2024. - Т. 69, № 1. - С. 56-64. doi: 10.36233/0507-4088-214

34. Гурцевич, В.Э. Полиморфизм онкогена LMP-1 вируса Эпштейна–Барр в двух этнических группах России, татар и славян, и его влияние на развитие некоторых злокачественных опухолей/ В.Э. Гурцевич, К.В. Смирнова, И.В. Ботезату [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т.10, №2. – С. 347–358.

35. Давидова, Н.Г. Обзор эпидемиологической ситуации и факторов риска тяжелого течения COVID-19 в закрытых учреждениях долговременного ухода в мире и России/ Н.Г. Давидова, С.В. Углева, В.Г. Акимкин// Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. - 2023. - Т. 31, № 2. - С. 64-74. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-2-64-74

36. Демина, О.И. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса/ О.И. Демина, Т.А. Чеботарева, Л.Н. Мазанкова [и др.] // Инфекционные болезни. - 2020. - Т. 18, № 3. - С. 62-72.

37. Демина, О.И. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции/ О.И. Демина, Т.А. Чеботарева, Л.Н. Мазанкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, №1. – С. 37–44. doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–37–44

38. Джумабаева, Б.Т. Сочетанная герпесвирусная инфекция у реципиентов почечного трансплантата/ Б.Т. Джумабаева, Д.С. Тихомиров, Л.С. Бирюкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, №11. – С. 1264–1270. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201164

39. Дидковский, Н.А. Миалгический энцефаломиелит/ синдром хронической усталости: уровень репликации лимфотропных герпетических вирусов и иммунная защита/ Н.А. Дидковский, Д.П. Огурцов, С.А. Крынский [и др.] //Поликлиника. - 2016. - № 5-1. - С. 46-50.

40. Ералиева, Л.Т. Вакцинация населения в борьбе с гриппом в Республике Казахстан/ Л.Т. Ералиева, М.А. Смагул, А.М. Куатбаева [и др.] //Фармация Казахстана. - 2023. - № 5. - С. 1-16. doi: 10.53511/pharmkaz.2023.73.57.001
41. Ершов, Ф.И. Интерфероновый статус как метод определения неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека/ Ф.И. Ершов, Т.П. Оспельникова, А.Н. Наровлянский //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. - №3. – С. 91–99.
42. Жебрун, А.Б. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей и взрослых в Санкт-Петербурге по данным сероэпидемиологического исследования/ А.Б. Жебрун, Л.Б. Куляшова, К.Д. Ермоленко [и др.] //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. - №6. – С. 30-36.
43. Задорожный, А.В. Особенности клинического течения и эпидемического процесса COVID-19 в общежитиях различных типов планировочного устройства/ А.В. Задорожный, Н.Ю. Пшеничная, В.Г. Акимкин// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2022. - Т. 12, № 1. - С. 18-24. doi: 10.18565/epidem.2022.12.1.18-24
44. Иванов, А.А. Полипрагмазия при лечении инфекционного мононуклеоза: серия клинических случаев/ А.А. Иванов, Т.В. Куличенко // Педиатрическая фармакология. - 2022. - Т. 19, № 5. - С. 412-416. doi: 10.15690/pf.v19i5.2462
45. Кирьянов, Д.В. Mathcad 15/Mathcad Prime 1.0. – СПб.: БХВ-Петербург, 2012. – 432 с.
46. Климова, Р.Р. Сравнительный анализ частоты встречаемости маркеров герпесвирусных инфекций в клинических материалах у детей с различными инфекционными патологиями/ Климова Р.Р., Сотников И.А., Чичев Е.В. [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. - №4. – С. 33-38.
47. Ковалык, В.П. Цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса 6 типа в качестве инфекций, передаваемых половым путем: обзор литературы/ В.П. Ковалык, Е.В. Владимирова, Г.Л. Колиева [и др.] // Современные

проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2023. - № 2. - С. 50-65.  
doi: 10.24412/2312-2935-2023-2-50-65

48. Кожемяко, О.В. Деятельность учреждений службы крови Хабаровского края по заготовке донорской крови и её компонентов/ О.В. Кожемяко, Е.И. Зейлер, Н.В. Кривоносова [и др.] // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. - 2022. - № 2 (47). - С. 35-43.

49. Комарцова, Э.В. Патогенез канцерогенного действия вируса Эпштейн-Барр и вируса папилломы человека/ Э.В. Комарцова, О.В. Заворитная, Э.М. Магоян [и др.] // Научный аспект. - 2023. - Т. 27, № 12. - С. 3303-3311.

50. Кондратьев, М.А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний // Компьютерные исследования и моделирование. – 2013. – Т. 5, №5. – С. 863–882.

51. Котлова, В.Б. Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейн–Барр вирусной инфекции/ В.Б. Котлова, С.П. Кокорева, А.В. Макарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014 г. - №1. - С. 57-61.

52. Котлова, В.Б. Эпштейн-Барр вирусная инфекция и беременность/ В.Б. Котлова, С.П. Кокорева, А.В. Макарова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. - № 1. – С. 78.

53. Краснов, В.В. Состояние иммунитета к герпетическим инфекциям у детей, воспитывающихся в детских домах/ В.В. Краснов, М.А. Позднякова, Е.А. Кулова [и др.] // Практическая медицина. – 2008. - №6(30). – С. 64

54. Крюков, А.И. Инфекционный мононуклеоз в практике врача-оториноларинголога/ А.И. Крюков, Т.П. Бессараб, Г.Ю. Царапкин [и др.] // Вестник оториноларингологии. - 2021. - Т. 86, № 4. - С. 79-85.  
doi: 10.17116/otorino20218604179.

55. Кукушкина, Е.А. Изменение состояния интерфероновой защиты у детей, больных инфекционным мононуклеозом, в динамике заболевания/ Е.А. Кукушкина, С.И. Котелева, М.С. Бляхер [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, №1. – С. 157–164.

56. Кумар, В. Клинико-лабораторные особенности смешанного герпетического гепатита: вирус простого герпеса и вирус Эпштейна-Барр (клинический случай)/ В. Кумар, Л.А. Иманбаева // Бюллетень науки и практики. 2023. - Т. 9. - № 6. - С. 236-242. doi: 10.33619/2414-2948/91/31

57. Лопатин, А.А., Современное состояние проблемы математического моделирования и прогнозирования эпидемического процесса/ А.А. Лопатин, В.А. Сафронов, А.С. Раздорский [и др.] //Проблемы особо опасных инфекций. – 2010. - № 3. – С. 28-30.

58. Маннанова, Э.Ф. Эпштейна - Барра вирус - ведущая причина гипертрофии глоточной миндалины у детей/ Э.Ф. Маннанова, С.В. Халиуллина, Е.М. Покровская [и др.] //Практическая медицина. - 2023. - Т. 21, № 6. - С. 48-53. doi: 10.32000/2072-1757-2023-6-48-53

59. Марков, И.С. PCR-мониторинг основных ТОРСН-инфекций (токсоплазмоз, ЦМВ, ВПГ 1, 2, ВЭБ) в патологии новорожденных в Киеве/ И.С. Марков, Е.Е. Шунько, Н.Т. Муравьева [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2002 г. - №2. – С. 122–129.

60. Махмутов, Р.Ф. Клинико-лабораторно-инструментальные характеристики проявления первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, №2. – С. 30-36.

61. Махмутов, Р.Ф. Состояние иммуногенеза у детей при заболеваниях, протекающих с лимфопролиферативным синдромом. Дальневосточный медицинский журнал. - 2023. - № 1. - С. 22-26. doi: 10.35177/1994-5191-2023-1-3

62. Мескина, Е.Р. Пневмококковая инфекция: уроки в эпоху глобальной иммунизации и пандемии SARS-CoV-2/ Е.Р. Мескина// Поликлиника. - 2022. - № 1. - С. 61-66.

63. Михеева, М.А. Динамика рейтинга экономического ущерба от инфекционных болезней как критерий эффективности эпидемиологического контроля/ М.А. Михеева, И.В. Михеева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2020. - № 2. - С. 174-181. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-2-174-181

64. Михнева, С.А. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса/ С.А. Михнева, Ю.В. Мартынов, Е.В. Кухтевич [и др.] // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2018. – Т. 10, №307. – С. 50-54.

65. Михнева, С.А. Показатели функционального состояния печени при инфекционном мононуклеозе у взрослых/ С.А. Михнева, С.Л. Максимов, Н.Х. Сафиуллина [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 11. - № 2 (41). - С. 49-56. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-2-49-56

66. Мордык, А.В. Оценка проявлений ВИЧ-инфекции и результатов лечения пациентов от туберкулеза в специализированном стационаре/ А.В. Мордык, С.В. Ситникова, Л.В. Пузырева [и др.] //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, №1. – С. 69-75.

67. Набиева, А.С. Оценка микробиологической эффективности применения импульсных ультрафиолетовых установок в медицинской организации/ А.С. Набиева, Б.И. Асланов, Е.Н. Колосовская [и др.] // Медицинский алфавит. - 2023. - № 11. - С. 55-59. doi: 10.33667/2078-5631-2023-11-55-60

68. Наговицына, Е.Б. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр-вирусной этиологии// Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. - № 3. – С. 45-50.

69. Неверов, В.А. Модификация течения постковидного синдрома, ассоциированная с реактивацией хронической персистирующей Эпштейна - Барр-вирусной инфекции и обострением хронического ринофаринготонзиллита смешанной этиологии //Российский семейный врач. - 2023. - Т. 27, № 1 - С. 51-56.

70. Новицкий В.В., Лепехин А.В., Ильинских Н.Н. [и др.] Экогенетика описторхоза и персистенция вируса Эпштейна-Барр: моногр. Новосибирск.: Крокос, 2000. 268 с.

71. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.

72. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. - 364 с.

73. Палтышев, И.П., Методика определения сроков начала и окончания сезонных подъемов. Теоретические проблемы эпидемиологии и иммунологии/ И.П. Палтышев, А.Н. Герасимов //Тезисы докладов конференции. Нальчик, 1986. - С. 52–55

74. Пантелеева, Л.Г. Эпидемиологические основы дезинфектологической профилактики вирусных инфекций// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. - №1. – С. 109-112.

75. Парыгин, С.С. Клинический случай: микст инфицирование гепатитами А, В, D на фоне ВИЧ-инфекции с активацией вируса Эпштейн-Барр/ С.С. Парыгин, П.Л. Кузнецов //В сборнике: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы II Международной (72 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов, II Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов "За качественное образование". – 2017. – С. 294-299.

76. Пекарь, А.Ю. Особенности функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с Эпштейна-Барр вирусной инфекцией/ А.Ю. Пекарь, Р.М. Мицода //Запорожский медицинский журнал. - 2016. - № 1 (94). - С. 64-67.

77. Пермякова, А.В. Клинико-диагностические подходы и прогностические критерии определения фазы инфекционного процесса, вызванного герпесвирусами 4,5,6 типа у детей до 7 лет: специальность 3.1.22 «Инфекционные болезни»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ Пермякова Анна Владимировна; Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2022. – 232 с.

78. Платонова, Т.А. Математическое моделирование эпидемического процесса кори в крупном промышленном городе Среднего Урала на этапе элиминации инфекции/ Т.А. Платонова, В.Н. Обабков, С.Ю. Колесникова, А.А. Голубкова, С.С. Смирнова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2018. - № 4 S2 (64). - С. 100.

79. Понежева, Ж.Б. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна - Барр/ Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, Т.И. Попова // РМЖ. - 2019. - Т. 27, № 10. - С. 36-41.

80. Попкова, М.И. Генетическое разнообразие вируса Эпштейна-Барр: современный взгляд на проблему/ М.И. Попкова, О.В. Уткин //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. - № 99(1). – С. 93–108.

81. Попкова, М.И. Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в Нижегородской области в современный период/ М.И. Попкова, О.В. Уткин // Здоровье населения и среда обитания. - 2021. - № 4 (337). - С. 79–86.

82. Постоногова, Н.О. Распространенность инфекционного мононуклеоза среди детей Пермского края/ Н.О. Постоногова, Л.В. Софронова, Т.К. Рысинская //В сборнике: Актуальные вопросы педиатрии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. - 2017. – С. 188-191.

83. Потарская, Е.В. Клинические особенности течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей, перенёсших инфекционный мононуклеоз/ Е.В. Потарская, А.П. Помогаева, О.И. Уразова // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - №5. – С. 90 – 93.

84. Пузырева, Л.В. Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барра, у ВИЧ-инфицированных пациентов/ Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. - №6. – С. 108-116.

85. Романова, О.Н. Особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна - Барр, у детей/ О.Н. Романова, Н.Д. Коломиец, Л.И. Кастюкевич [и др.] // Педиатрия. Восточная Европа. - 2022. - Т. 10. - № 3. - С. 358-378.

86. Руженцова, Т.А. Герпесвирусные инфекции в формировании эпизодов ОРВИ у детей/ Т.А. Руженцова, Р.В. Попова, А.А. Гарбузов [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. - 2023. - Т. 6. - № 4. - С. 399-404.

87. Румянцев, А.Г. Патогенез, лечение и профилактика заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2023. - Т. 22, № 2. - С. 166-174.

88. Сененко, А.Ш. Результаты диспансеризации 2013-17 гг.: распределение обследованного населения по группам здоровья/ А.Ш. Сененко, Е.Д. Савченко, И.М. Сон [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2019. - №1. - С. 67-89

89. Сенюта, Н.Б. Структурно-функциональная характеристика онкогена LMP1 у больных с опухолями, ассоциированными и не ассоциированными с вирусом Эпштейна-Барр/ Н.Б. Сенюта, К.В. Смирнова, С.В. Дидук [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016; 2: 71-75.

90. Сеницын, М.В. Поражение центральной нервной системы у больных туберкулезом в современных эпидемических условиях/ М.В. Сеницын, Е.М. Богородская, О.В. Родина [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 1-24. – С. 111-120.

91. Скворцова, О.В. Анализ структуры и динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом у взрослых по Курской области за период с 2016 по 2018 гг. по данным ОБУЗ "Областной клинической инфекционной больницы им. Н.А. Семашко"/ О.В. Скворцова, С.О. Пирогова //В сборнике статей IX Международной научно-практической конференции: Инновационное развитие науки и образования. - 2020. - С. 191-196.

92. Смирнова, К.В. Вирус Эпштейна–Барр 1-го и 2-го типа (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*) и другие маркеры вируса у больных раком носоглотки в двух этнически и географически отличающихся регионах России/ К.В. Смирнова, А.К. Лубенская, Н.Б. Сенюта [и др.] //Вопросы вирусологии. – 2023. – Т. 68(4). – С. 291–301.

93. Смирнова, К.В. Вирус Эпштейна–Барр у этнических татар: инфицированность и сиквенсные варианты онкогена LMP1/ К.В. Смирнова, Н.Б. Сенюта, И.В. Ботезату [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. - 2018. – Т. 5, №3. – С. 65–74.

94. Смирнова, С.С. Дезинфекционные и стерилизационные мероприятия в медицинских организациях Уральского и Сибирского Федеральных Округов: результаты 2022 года и многолетняя рейтинговая оценка качества/ С.С. Смирнова, Н.Н. Жуйков, И.А. Егоров [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2023. - Т. 28, № 4 - С. 242-262.

95. Старостина, В.И. Спонтанный разрыв селезёнки у пациента с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр/ В.И. Старостина, Л.И. Валишина, Л.М. Мухаметдинова [и др.] //Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2023. - № 45 (45). - С. 79-84.

96. Стерликов, С.А. Динамика показателя заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации за последние 10 лет/ С.А. Стерликов, С.Н. Лисовский, Д.А.Кучерявая [и др.] //Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. - №3. – С. 86-87.

97. Сурхаева, С.А. Дифференциальная диагностика инфекционного мононуклеоза с фегинозом/ С.А. Сурхаева, Ю.С. Цека // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2019. - №9 (11). - С. 527.

98. Требухов, А.В. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей — жителей Алтайского края/ А.В. Требухов, В.Ю. Жижелева, М.В. Мальцева [и др.] //Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. - №4. – С. 30–40.

99. Триско, А.А. Особенности клеточного иммунитета при острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр/ А.А. Триско, Н.В. Колесникова, М.Г. Авдеева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. - № 4. – С. 13-16.

100. Трунова, О.А. Некоторые аспекты эпидемического процесса Эпштейна-Барр вирусной инфекции/ О.А. Трунова, Т.А. Романенко, О.В. Старенькова // Университетская клиника. – 2017. – Т.1, №3. – С. 204-209.

101. Тутельян, А.В. От внутрибольничных инфекций до инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: научное развитие проблемы/ А.В. Тутельян, В.Г. Акимкин, Г.Г. Марьин// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2019. - Т. 9, № 1. - С. 14-22.

102. Филатова, Е.Н. Характеристика сезонной компоненты многолетней заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Приволжском федеральном округе/ Е.Н. Филатова, Л.А. Солнцев, О.В. Уткин // Инфекция и иммунитет. - 2017. - № 5. - С. 171.

103. Хаирова, Я.Р. Оппортунистические инфекции при ВИЧ-инфекции/ Я.Р. Хаирова, М.И. Скорodelова, М.В. Никольская // Вестник Пензенского государственного университета. – 2021. - № 2 (34). – С. 69-72.

104. Халтурина, Е.О. Атипичные хронические активные герпесвирусные инфекции: этиологическая структура, распространённость, клинические синдромы, ассоциированные с ними/ Е.О. Халтурина, А.Ю. Миронов, Т.Г. Суранова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2023. - Т. 28, № 1. - С. 34-43.

105. Хейфец, Н.Е. Порядок оценки экономической эффективности программ иммунизации населения в условиях здравоохранения Республики Беларусь: использование стандартных подходов, применяемых при оценке медицинских технологий/ Н.Е. Хейфец, И.Н. Кожанова, М.М. Солтан [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. - 2023. - № 4 (117). - С. 46-57.

106. Хизгияев, В.И. К вопросу совершенствования правового регулирования профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний в Российской Федерации/ В.И. Хизгияев, Н.В. Пашкова, Л.В. Баранникова // Российская юстиция. - 2019. - № 9. - С. 60-63.

107. Хмилевская, С.А. Особенности функционального состояния печени при различных вариантах Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей/ С.А. Хмилевская, И.А. Зайцева, Е.В. Михайлова // Инфекционные болезни. 2010; 8 (2): 30-35.

108. Хорольская, И.В. Оптимальные математические модели в изучении эпидемических процессов заболеваний гриппом // Междисциплинарные исследования: опыт прошлого, возможности настоящего, стратегии будущего. – 2021. - № 3. – С. 5-9.

109. Храпунова, И.А. Роль дезинфекционных мероприятий в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (по материалам новых нормативных и методических документов)/И.А. Храпунова, Н.В. Шестопапов// Дезинфекционное дело. - 2022. - № 2 (120). - С. 30-37.

110. Цвиркун, О.В. Вопросы стандартизации в эпидемиологии// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2022. - Т. 21, № 5. - С. 147.

111. Цвиркун, О.В. Сопоставление результатов исследования состояния популяционного иммунитета к вирусу краснухи у населения Республики Беларусь и Российской Федерации/ О.В. Цвиркун, Е.О. Самойлович, Н.Т. Тихонова [и др.]// Инфекция и иммунитет. - 2022. - Т. 12. - № 5. - С. 909-918.

112. Чечеткин, А.В. Анализ показателей деятельности службы крови Российской Федерации в 2019 году/ А.В. Чечеткин, В.В. Данильченко, М.Ш. Григорьян [и др.] //Трансфузиология. - 2020. - Т. 21., № 3. - С. 200-210.

113. Чуйкова, К.И. Совершенствование терапии инфекционного мононуклеоза у детей/ К.И. Чуйкова, О.А. Попова //Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 48–51.

114. Шестопапов, Н.В. Пути совершенствования дезинфекционных мероприятий при ОРВИ/ Н.В. Шестопапов, Л.Г. Пантелеева, Л.В. Рубис, Н.К. Федутик // Дезинфекционное дело. - 2018. - № 4 (106). - С. 18-35.

115. Шестопапов, Н.В. Роль и значение дезинфектологической науки и практики в достижении противозидемических целей/ Н.В. Шестопапов, М.Г. Шандала // Дезинфекционное дело. - 2016. - № 4 (98). - С. 47-50.

116. Шибанов, А.М. Оппортунистические инфекции у больных туберкулезом органов дыхания на примере пневмоцистоза и герпесвирусной инфекции/ Шибанов А.М., Назарова Л.Д., М.Ю. Калугина [и др.] //Медицинский альянс. – 2015. - №1. – С. 227.

117. Ширина, Н.Ю. Математическое моделирование эпидемических процессов гриппа и ОРВИ в Ярославской области/ Н.Ю. Ширина, Т.А. Дружинина, Е.С. Ширина //Санитарный врач. - 2021. - № 12. - С. 47-58.

118. Шостакович-Корецкая, Л.Р. Течение ассоциированных с вирусом Эпштейна - Барр неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ при разных вариантах терапевтической тактики: клинические случаи/ Л.Р. Шостакович-Корецкая, К.Ю. Литвин, Е.А. Кушнерова [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. - №7 (4). – С. 508-517.

119. Якушина, С.А. Вирус Эпштейна-Барр (Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4): репликативные стратегии/ С.А. Якушина, Л.Б. Кистенева //Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65, №4. – С. 191-202.

120. Янчевская, Е.Ю. Математическое моделирование и прогнозирование в эпидемиологии инфекционных заболеваний/ Е.Ю. Янчевская, О.А. Меснянкина //Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2019. – Т. 23, №3. – С. 328-334.

121. Abrahamyan, S. German competence network multiple sclerosis (KKNMS); Other members of the KKNMS that acted as collaborators in this study. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis/ S. Abrahamyan, B. Eberspächer, M.M. Hoshi [et al]//J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2020 May 5. - jnnp-2020-322941

122. Acharya, R. Concomitant nephrotic syndrome and tubulointerstitial nephritis in a child with Epstein-Barr virus mononucleosis/ R. Acharya, X. Zeng, K. Upadhyay //BMJ Case Rep. – 2021. – V.14(2). - e240108.

123. Afrakhteh, H. Relative frequency of hepatitis B virus, human papilloma virus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex viruses in the semen of fertile and infertile

men in Shiraz, Iran: A cross-sectional study/ H. Afrakhteh, N. Joharinia, A. Momen [et al]//Int J Reprod Biomed. – 2021. – V. 19(8). – P. 699-706.

124. Alfieri, C. Epstein-Barr virus transmission from a blood donor to an organ transplant recipient with recovery of the same virus strain from the recipient's/ C. Alfieri, J. Tanner, L. Carpentier [et al]//Blood. – 1996. – V. 87(2). – P. 812-817.

125. Ashoor, I.F. Effect of pre-emptive rituximab on EBV DNA levels and prevention of post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric kidney transplant recipients: A case series from the pediatric nephrology research consortium/ I.F. Ashoor, S. Al-Akash, S. Kizilbash [et al]//Pediatr Transplant. – 2024. – V. 28(3). - e14743.

126. Attaianese, F. Benign acute children myositis: 5 years' experience in a tertiary care pediatric hospital/ F. Attaianese, A. Costantino, C. Benucci [et al]//Eur J Pediatr. - 2023.- V.182(10). – P. 4341-4349.

127. Avgil, M. Epstein- Barr virus infection in pregnancy--a prospective controlled study/ M. Avgil, O. Diav-Citrin, S. Shechtman [et al]//Reprod Toxicol. – 2008. – V. 25(4). – P. 468-71.

128. Barbier, A.J. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies/ A.J. Barbier, A.Y. Jiang, P. Zhang [et al]//Nat Biotechnol. – 2022. – V. 40(6). – P. 840-854.

129. Barendregt, J.J. Meta-analysis of prevalence/ J.J. Barendregt, S.A. Doi, Y.Y. Lee //Journal of epidemiology and community health. – 2013. – V. 67(11). – P. 974-978.

130. Belder, N. Seroepidemiological study of Epstein-Barr Virus in different population groups in Croatia/ N. Belder, B. Kolarić, D. Slaćanac [et al]// Isr Med Assoc J. – 2018. – V. 20(2). – P. 86-90.

131. Blazquez, A.C. Comprehensive evolutionary analysis of complete Epstein–Barr virus genomes from Argentina and other geographies/ A.C. Blazquez, A.J. Berenstein, C. Torres [et al]//Viruses. – 2021. – V.13(6). – P. 1172.

132. Borenstein, M. Basics of meta-analysis: I(2) is not an absolute measure of heterogeneity/ M. Borenstein, J.P. Higgins, L.V. Hedges [et al]//Res Synth Methods. – 2017. – V. 8(1). – P. 5-18.

133. Borghol, A.H. The role of Epstein-Barr virus in autoimmune and autoinflammatory diseases/ A.H. Borghol, E.R. Bitar, A. Hanna [et al] //Crit Rev Microbiol. – 2024. - Apr 18. – P. 1-21. [Online ahead of print].
134. Borozan, I. Analysis of Epstein-Barr Virus Genomes and Expression Profiles in Gastric Adenocarcinoma/ I. Borozan, M. Zapatka, L. Frappier [et al] //J Virol. – 2018. – V. 92(2). - e01239-17.
135. Brodley, C.E. Open meta-analyst. 2012/ C.E. Brodley, J. Lau, C.H. Schmid // URL: [http://www.cebm.brown.edu/openmeta/downloads/open\\_meta\\_analyst\\_win8.zip](http://www.cebm.brown.edu/openmeta/downloads/open_meta_analyst_win8.zip). (дата обращения: 25.11.2020). - Режим доступа: для зарегистрированных пользователей
136. Bu, W. Immunization with components of the viral fusion apparatus elicits antibodies that neutralize Epstein-Barr virus in B cells and epithelial cells/ W. Bu, M.G. Joyce, H. Nguyen [et al] //Immunity. – 2019. – V. 50(5). – P. 1305-1316.
137. Bunchorntavakul, C. Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus infections of the liver/ C. Bunchorntavakul, K.R. Reddy //Gastroenterol Clin North Am. – 2020. – V. 49(2). – P. 331-346.
138. Buschle, A. Epigenetic lifestyle of Epstein-Barr virus/A. Buschle, W. Hammerschmidt //Semin Immunopathol. – 2020. - V. 42(2). – P. 131-142.
139. Byrne, A. Limited utility of serology and heterophile test in the early diagnosis of Epstein-Barr virus mononucleosis in a child after renal transplantation / A. Byrne, R. Bush, F. Johns [et al] //Medicines (Basel). – 2020. – V. 7(4). – P. 21.
140. Byrne, C.M. Examining the dynamics of Epstein-Barr virus shedding in the tonsils and the impact of HIV-1 coinfection on daily saliva/ C.M. Byrne, C. Johnston, J. Orem [et al] //PLoS Comput Biol. – 2021. – V. 17(6). - e1009072.
141. Cannon, M.J. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection/ M.J. Cannon, D.S. Schmid, T.B. Hyde //Rev Med Virol. – 2010. – V. 20(4). – P. 202-213.
142. Cantan, B. Influenza Infections and emergent viral infections in intensive care unit/ B. Cantan, C.E. Luyt, I. Martin-Loeches //Semin Respir Crit Care Med. – 2019. – V. 40(4). – P. 488-497.

143. Casco, A. EBV reactivation from latency is a degrading experience for the host/ A. Casco, E. Johannsen //Viruses. – 2023. – V. 15(3). – P. 726.
144. Chaillon, A. Subclinical Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus shedding is associated with increasing HIV DNA molecular diversity in peripheral blood during suppressive antiretroviral therapy/ A. Chaillon, M. Nakazawa, S.A. Rawlings [et al] //J Virol. – 2020. – V. 94(19). - e00927-20.
145. Chakravorty, S. EBV-associated diseases: current therapeutics and emerging technologies/ S. Chakravorty, B. Afzali, M. Kazemian //Front Immunol. – 2022. – V. 13. – P. 1059133.
146. Chan, K.H. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infancy/ K.H. Chan, J.S. Tam, J.S. Peiris [et al] //J Clin Virol. – 2001. – V. 21(1). – P. 57-62.
147. Chen, X. Cardiovascular involvement in Epstein-Barr virus infection/ X. Chen, Y. Li, L. Deng [et al] //Front Immunol. – 2023. – V. 14. – P. 1188330.
148. Cloutier, M. Residual risks of bacterial contamination for pathogen-reduced platelet components. ISBT Transfusion-transmitted infectious diseases working party, subgroup on bacteria/ M. Cloutier, D. De Korte //Vox Sang. – 2022. – V. 117(7). – P. 879-886.
149. Cohen, J.I. Vaccine development for Epstein-Barr Virus. AdvExp Med Biol. Author manuscript; available in PMC 2019/ J.I. Cohen//Published in final edited form as: AdvExp Med Biol. – 2018. – V. 1045. – P. 477–493.
150. Correia, S. Natural Variation of Epstein-BarrVirus Genes, Proteins, and Primary MicroRNA/ S. Correia, A. Palser, C. Elgueta Karstegl [et al] //J Virol. – 2017. – V. 91(15). – P. e00375-17.
151. Correia, S. Sequence variation of Epstein-Barr virus: viral types, geography, codon usage, and diseases/ S.Correia, R. Bridges, F. Wegner [et al] //J Virol. – 2018. – V. 92(22). – P. e01132-18.
152. Cui, J. Anti-Epstein-Barr virus antibodies in Beijing during 2013-2017: What we have found in the different patients/ J. Cui, W. Yan, S. Xu [et al] //PLoS One. – 2018. – V. 13(3). - e0193171.

153. Cui, X. Epstein Barr Virus: Development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases/ X. Cui, C.M. Snapper //Front Immunol. – 2021. – V. 12. – P. 734471.

154. Cui, X. Rabbits immunized with Epstein-Barr virus gH/gL or gB recombinant proteins elicit higher serum virus neutralizing activity than gp350/ X. Cui, Z. Cao, Q. Chen [et al]//Vaccine. – 2016. – V. 34(34). – P. 4050-4055.

155. Darriba, D. ProtTest 3: fast selection of best-fit models of protein evolution/ D. Darriba, G.L. Taboada, R. Doallo [et al] //Bioinformatics. – 2011. – V. 27 (8). – P. 1164–1165

156. Delecluse, H.J. Episomal and integrated copies of Epstein-Barr virus coexist in Burkitt lymphoma cell lines/ H.J. Delecluse, S. Bartnizke, W. Hammerschmidt [et al] //J Virol. – 1993. – V. 67(3). – P.1292-1299.

157. Diak, D.M. Palmer station, Antarctica: a ground-based spaceflight analog suitable for validation of biomedical countermeasures for deep space missions/D.M. Diak, S. Krieger, C. Gutierrez [et al] //Life Sci Space Res (Amst). – 2024. - V. 40. – P. 151-157.

158. Dunmire, S.K. Primary Epstein-Barr virus infection/ S.K. Dunmire, Verghese P.S., H.H. Jr. Balfour //J Clin Virol. – 2018. – V. 102. – P. 84-92.

159. Dunmire, S.K. The incubation period of primary Epstein-Barr virus infection: viral dynamics and immunologic events/ S.K. Dunmire, J.M. Grimm, D.O. Schmeling [et al] //PLoS Pathog. – 2015/ - V. 11. - e1005286.

160. Dzhumabaeva, B.T. Herpesviruses in patients after renal transplantation/ B.T. Dzhumabaeva, D.S. Tikhomirov, L.S. Biryukova [et al] //Ter Arkh. – 2021. – V. 93(11). – P. 1264-1270.

161. Eladwy, R.A. The fight against the carcinogenic Epstein Barr virus: gut microbiota, natural medicines, and beyond/ R.A. Eladwy, H.T. Vu, R. Shah [et al] //Int J Mol Sci. – 2023. – V. 24(2). – P.1716.

162. Enok Bonong, P.R. Transfusion-related Epstein-Barr virus (EBV) infection: A multicenter prospective cohort study among pediatric recipients of hematopoietic stem

cell transplants (TREASuRE study)/ P.R. Enok Bonong, C. Buteau, G. Delage [et al] //Transfusion. – 2021. – V. 61(1). – P. 144-158.

163. Escalante, G.M. A pentavalent Epstein-Barr virus-like particle vaccine elicits high titers of neutralizing antibodies against Epstein-Barr virus infection in immunized rabbits/ G.M. Escalante, J. Foley, L.Z. Mutsvunguma [et al] //Vaccines. - 2020. – V. 8(169). – P. 1-18.

164. Fagin, U. L. Analysis of BZLF1 mRNA detection in saliva as a marker for active replication of Epstein-Barr virus/ U. Fagin, L. Nerbas, B. Vogl [et al] //J Virol Methods. – 2017. – V. 244. – P. 11-16.

165. Farisyi, M.A. Detection of Epstein-Barr virus DNA in saliva of HIV-1-infected individuals with oral hairy leukoplakia/ M.A. Farisyi, I. Sufiawati //Oral Dis. – 2020. – V. 26 Suppl 1. – P.158-160.

166. Fenfang, P. A chronic EBV infection causing persistent facial erythema multiforme and a retrospective literature review: A case report/ P. Fenfang, G. Hui //Medicine (Baltimore). – 2022. – V. 101(51). - e31865.

167. Finerty, S. J. Protective immunization against Epstein-Barr virus-induced disease in cottontop tamari using the virus envelope glycoprotein gp340 produced from a bovine papillomavirus expression vector/ S. Finerty, J. Tarlton, M. Macket [et al] //Journal of general Virology. – 1992. – V. 73. – P. 449-453.

168. Fong, P.Y. Concurrent chemoradiation in locally advanced primary middle ear lymphoepithelial carcinoma: an effective treatment modality case report/ P.Y. Fong, T.Y. Tan, K.L. Kiong //J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2021. - V. 50(1). – P. 1.

169. Forsell, S. Post-transplant lymphoproliferative disorders/ S. Forsell, N. Lang //Rev Med Suisse. – 2023. – V. 19(827). – P. 964-968.

170. Fourcade, G. R. Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000-2016/ G. R. Fourcade, Germe, F. Guerber [et al] //PLoS One. – 2017. – V. 12(4). - e0175574.

171. Fujiwara, S. Animal models for gammaherpesvirus infections: recent development in the analysis of virus-induced pathogenesis/ S. Fujiwara, H. Nakamura //Pathogens. – 2020. – V. 9(2). – P. 116

172. Gao, L. Metagenomic analysis of potential pathogens from blood donors in Guangzhou, China/ L. Gao, X. Rong, M. He [et al] //Transfus Med. – 2020. – V. 30(1). – P. 61-69.
173. García-Martínez, F.J. SARS-CoV-2 and EBV coinfection/ F.J. García-Martínez, E. Moreno-Artero, S. Jahnke//Med Clin (Engl Ed). – 2020. – V. 155(7). – P. 319-320.
174. Gold, J.E. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation/ J.E. Gold, R.A. Okyay, W.E. Licht [et al]//Pathogens. – 2021. – V. 10(6). – P. 763.
175. Hatayama, Y. Frequent co-reactivation of Epstein Barr virus in patients with cytomegalovirus viremia under immunosuppressive therapy and/or chemotherapy/ Y. Hatayama, Y. Hashimoto, T. Motokura //J Int Med Res. – 2020. – V. 48(11). – P. 300060520972880.
176. He, Y.Q. Association between environmental factors and oral Epstein-Barr virus DNA loads: A multicenter cross-sectional study in China/ Y.Q. He, X.Y. Liao, W.Q. Xue [et al] //J Infect Dis. – 2019. – V. 219(3). – P. 400-409.
177. Higgins, J.P. Measuring inconsistency in meta-analysis/ J.P. Higgins, S.G. Thompson, J.J. Deeks [et al] //British Medical Journal. – 2003. – V. 327(7414). – P. 557-560.
178. Houen, G. Epstein-Barr virus and systemic autoimmune diseases/ G. Houen, N.H. Trier //Front. Immunol. – 2021. – V. 11. – P. 587380.
179. Huang, Y. The impact of serological features in Chinese children with primary or past Epstein-Barr virus infections/ Y. Huang, C. Wei, K. Zheng [et al] //Virology J. – 2013. – V. 10. – P. 55.
180. Ikeda, S. Chronic active Epstein-Barr virus infection indistinguishable from autoimmune hepatitis: a case report/ S. Ikeda, T. Sugihara, T. Kihara [et al] //Yonago Acta Med. – 2022. – V. 65(2). – P. 160-165.
181. Jackson, C. Ending tuberculosis in risk groups in Europe: challenges from travel and population movement/ C. Jackson, I. Abubakar //Euro Surveill. – 2017. – V. 22(12). – P. 30489.

182. Jain, P. Prevalence of Epstein Barr virus and Herpes Simplex virus among human papillomavirus negative oral cancer patients: a cross-sectional study from South India/ P. Jain, N. Kumar, S.C. Shetty [et al]//*Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2024. – V. 76(1). – P. 414-421.
183. James, C. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016/ C. James, M. Harfouche, N.J. Welton [et al] //*Bull World Health Organ.* – 2020. – V. 98(5). – P. 315-329.
184. Janani, M.K. Genotypic detection of Epstein Barr virus in pediatric transplant recipients from India/ M.K. Janani, J. Malathi, M. Rela [et al] //*Indian Pediatr.* – 2015. – V. 52(11). – P. 946-50.
185. Jangra, S. Epstein-Barr virus and innate immunity: Friends or Foes?/ S. Jangra, K.-S. Yuen, M.G. Botelho [et al] //*Microorganisms.* – 2019. – V. 7(6). – P. 183.
186. Johannsen, E. Proteins of purified Epstein-Barr virus/ E. Johannsen, M. Luftig, M.R. Chase [et al]//*Proc Natl AcadSci U S A.* – 2004. – V. 101(46). – P.16286-91.
187. Junk, A.K. Disinfection of tonometers: a report by the American academy of ophthalmology/ A.K. Junk, P.P. Chen, S.C. Lin [et al]// *Ophthalmology.* – 2017. – V. 124(12). – P. 1867-1875.
188. Kawaguchi, A. The evolution of Epstein-Barr virus inferred from the conservation and mutation of the virus glycoprotein gp350/220 gene/ A.Kawaguchi K. Kanai, Y. Satoh [et al]//*Virus Genes.* – 2009. - V. 38(2). - P. 215-23.
189. Kempkes, B. Epstein-Barr virus latency: current and future perspectives/ B. Kempkes, E.S. Robertson //*Curr Opin Virol.* – 2015. – V. 14. – P. 138–144.
190. Kerr, J.R. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors//*J Clin Pathol.* – V. 2019. – V. 72(10). – P. 651-658.
191. Khan, G. Global burden of deaths from Epstein-Barr virus attributable malignancies 1990–2010/ G. Khan, M.J. Hashim //*Infect. Agents Cancer.* – 2014. – V. 9. – P. 38.
192. Kienka, T. Epstein-Barr virus, but not human cytomegalovirus, is associated with a high-grade human papillomavirus-associated cervical lesions among women in

North Carolina/ T. Kienka, M.G. Varga, J. Caves [et al] //J Med Virol. – 2019. – V. 91(3). – P. 450-456.

193. Klinke, O. Genetics of Epstein-Barr virus microRNAs/ O. Klinke, R. Feederle, H.J. Delecluse //Semin Cancer Biol. – 2014. – V. 26. – P. 52-59.

194. Klutts, J.S. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns/ J.S. Klutts, B.A. Ford, N.R. Perez [et al] //J Clin Microbiol. – 2009. – V. 47(10). – P. 3204-3210.

195. Kofahi, R.M. Prevalence of seropositivity of selected herpesviruses in patients with multiple sclerosis in the North of Jordan/ R.M. Kofahi, H.M. Kofahi, S. Sabaheen [et al] //BMC Neurol. – 2020. – V. 20(1). – P. 397.

196. Koshy, E. Epidemiology, treatment and prevention of zoster: A comprehensive review/ E. Koshy, L. Mengting, H. Kumar [et al] //Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2018. – V. 84(3). – P. 251-262.

197. Kozlov, A.M. RAxML-NG: a fast, scalable and user-friendly tool for maximum likelihood phylogenetic inference/ A.M. Kozlov, D. Darriba, T. Flouri [et al] //Bioinformatics. – 2019. – V. 35 (21). – P. 4453–4455.

198. Kuri, A. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom/ Kuri, A. B.M. Jacobs, N. Vickaryous [et al] //BMC Public Health. – 2020. – V. 20(1). – P. 912

199. Law, M. Antibody Responses in Hepatitis C Infection. Cold Spring Harb Perspect Med. – 2021. – V. 11(3). – P. a036962.

200. Li, H. Therapies based on targeting Epstein-Barr virus lytic replication for EBV-associated malignancies/ H. Li, J. Hu, X. Luo [et al] //Cancer Sci. – 2018. – V. 109(7). – P. 2101-2108.

201. Li, X. A mechanism-based targeted screen to identify Epstein-Barr virus-directed antiviral agents/ X. Li, I.A. Akinyemi, J.K. You [et al] //J Virol. – 2020. – V. 94(21). – P. e01179-20.

202. Li, X. The status of Epstein-Barr virus infection in intestinal mucosa of Chinese patients with inflammatory bowel disease/ Li, X. N. Chen, P. You [et al] //Digestion. – 2019. – V. 99(2). – P. 126-132.

203. Lindsay, J. Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disorder prevention strategies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation/ J. Lindsay, Yong M.K., Greenwood M. [et al]//Rev Med Virol. – 2020. - V. 30(4). – P. e2108.
204. Lindsey M. Hutt-Fletcher. Epstein-Barr virus entry // Journal of virology. – 2007. – V. 81 (15). – P. 7825–7832.
205. Lu, J.W. The role Epstein-Barr virus played in the outcome of skin diseases/ J.W. Lu, Y. Lu //Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2021. – V. 101. – P.1458–1462.
206. Ludvigsen, L.U.P. A prospective evaluation of the diagnostic potential of EBV-DNA in plasma and whole blood/ L.U.P. Ludvigsen, A.S. Andersen, S. Hamilton-Dutoit [et al] //J Clin Virol. – 2023. – V. 167. – P. 105579.
207. Luo, B. Characterization of Epstein-Barr virus gp350/220 gene variants in virus isolates from gastric carcinoma and nasopharyngeal carcinoma/ B. Luo, M. Liu, Y. Chao [et al] //Arch Virol. – 2012. – V. 157(2). – P. 207-216.
208. Lupo, J. Comparison of ELECSYS and Liaison immunoassays to determine Epstein-Barr virus serological status using further diagnostic approaches to clarify discrepant results/ J. Lupo, M. Tsougaev, S. Blachier [et al] //J Med Virol. – 2023. – V. 95(1). – P. e28166.
209. Lv, M. Targeting EBV-encoded products: Implications for drug development in EBV-associated diseases/ M. Lv, Y. Ding, Y. Zhang [et al] //Rev Med Virol. – 2024. – V.34(1). – P. e2487.
210. Martinovic, D. Low incidence and morbidity of Epstein-Barr virus reactivation following donor lymphocyte infusions/ D. Martinovic, J. Hasenkamp, W. Jung [et al]//EJ Haem. - 2023. – V. 4(2). – P. 563-565.
211. Mawanda, O.W. Clinical characteristics of Burkitt's lymphoma seen in Kenyan patients // East. Afr. Med. J. – 2004. – V. 8. – P. 78–89.
212. Maylin, S. Evaluation the Architect EBV VCA IgM, VCA IgG, and EBNA-1 IgG chemiluminescent immunoassays to assess EBV serostatus prior transplantation/ S. Maylin, L. Feghoul, M. Salmona [et al] //J Med Virol. – 2017. – V. 89(11). - P. 2003-2010.

213. Mehta, S.K. Reactivation of Latent Epstein-Barr virus: a comparison after exposure to gamma, proton, carbon, and iron radiation/ S.K. Mehta, D.C. Bloom, I. Plante [et al] //Int J Mol Sci. – 2018. – V. 19(10). - e2961.
214. Meng, M. COVID-19 associated EBV reactivation and effects of ganciclovir treatment/ M. Meng, S. Zhang, X. Dong [et al] //Immun Inflamm Dis. – 2022. – V. 10(4). – P. e597.
215. Moss, D.J. EBV-specific immune response: early research and personal reminiscences/ D.J. Moss, V.P. Lutzky //Curr Top Microbiol Immunol. – 2015. – V. 390(Pt 1). – P. 23-42.
216. Moutschen, M. Phase I/II studies to evaluate safety and immunogenicity of a recombinant gp350 Epstein-Barr virus vaccine in healthy adults/ M. Moutschen, P. Léonard, E.M. Sokal [et al] //Vaccine. – 2007. – V. 25(24). – P. 4697-4705
217. Murer, A. MicroRNAs of Epstein-Barr attenuate T-cell-mediated immune control *in vivo*/ A. Murer, J. Rühl, A. Zbinden [et al] //MBio. – 2019. – V. 10(1). - e01941-18.
218. Nagy, N. Establishment of EBV-Infected lymphoblastoid cell lines/N. Nagy//Methods Mol Biol. – 2017. – V. 1532. – P. 57-64.
219. Nakamura, T. Parallelization of MAFFT for large-scale multiple sequence alignments/ T. Nakamura, K.D. Yamada, K. Tomii [et al] // Bioinformatics. – 2018. - V. 34(14). P. 2490–2492.
220. Naumenko, V. Detection and quantification of herpes viruses types 4-6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory tract diseases/ V. Naumenko, Y. Tyulenev, L. Kurilo [et al] //Andrology. – 2014. – V. 2(5). – P. 687-694.
221. Neves, M. Epstein–Barr virus strains and variations: Geographic or disease-specific variants?/ M. Neves, J. Marinho-Dias, J. Ribeiro [et al] //J. Med. Virol. – 2017. – V. 89(3). – P. 373–87.
222. Newton, R. Determinants of Gammaherpesvirus shedding in saliva among Ugandan children and their mothers/ R. Newton, N. Labo, K. Wakeham [et al] //J Infect Dis. – 2018. – V.218(6). – P. 892-900.

223. Ogolla, S. Reduced transplacental transfer of a subset of Epstein-Barr virus-specific antibodies to neonates of mothers infected with plasmodium falciparum malaria during pregnancy/ S. Ogolla, I.I. Daud, A.S. Asito [et al] //Clin Vaccine Immunol. – 2015. – V. 22(11). – P. 1197-1205.
224. Paolucci, S. COVID-19 Task Force. EBV DNA increase in COVID-19 patients with impaired lymphocyte subpopulation count/ S. Paolucci, I. Cassaniti, F. Novazzi [et al] //Int J Infect Dis. – 2021. – V. 104. – P. 315-319.
225. Pembrey, L. Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study/ L. Pembrey, P. Raynor, P. Griffiths [et al] //PLoS One. – 2013. – V. 8(11). – P. e81881.
226. Pena-Francesch, M. The autophagy machinery interacts with EBV capsids during viral envelope release/ M. Pena-Francesch, L.D. Vanoaica, G.F. Zhu [et al] //Proc Natl Acad Sci U S A. – 2023. – V. 120(34). - e2211281120.
227. Pennisi, R. Update of natural products and their derivatives targeting Epstein-Barr infection/ R. Pennisi, P. Trischitta, M. Costa [et al] //Viruses. – 2024. – V.16(1). – P. 124.
228. Pérez Aliaga, A.I. Aranda Improvement of blood processing and safety by automation and pathogen reduction technology/ Pérez Aliaga, A.I. G. Labata, A. [et al] //Transfus Med Hemother. – 2021. – V. 48(5). – P. 290-297.
229. Perez, E.M. J. Foley, T. Tison [et al] Novel Epstein-Barr virus-like particles incorporating gH/gL-EBNA1 or gB-LMP2 induce high neutralizing antibody titers and EBV-specific T-cell responses in immunized mice/ E.M. Perez, J. Foley, T. Tison [et al] //Oncotarget. – 2017. – V. 8(12). – P. 19255-19273.
230. Pförringer, D. Novel method for reduction of virus load in blood plasma by sonication/ D. Pförringer, K.F. Braun, H. Mühlhofer [et al] //Eur J Med Res. – 2020. – V. 25(1). – P. 12.
231. Pimienta, G. Proteomics and transcriptomics of BJAB cells expressing the Epstein-Barr virus noncoding RNAs EBER1 and EBER2/ G. Pimienta, V. Fok, M. Haslip [et al] //PLoS One. – 2015. – V. 10(6). – P. e0124638.

232. Qu, L. Effect of storage and leukoreduction on lymphocytes and Epstein-Barr virus genomes in platelet concentrates/ L. Qu, D.T. Rowe, A.D. Donnenberg [et al] //Transfusion. – 2009. – V. 49(8). – P. 1580—1583.
233. Quintanilla-Martinez, L. New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders/ Quintanilla-Martinez, L. S.H. Swerdlow, T. Tousseyn [et al] //Virchows Arch. – 2023. – V. 482(1). – P. 227-244.
234. Rampersad, C. Safety and efficacy of a reduced frequency viral monitoring strategy for Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and BK polyomavirus post-kidney transplant: A quality assurance initiative/ C. Rampersad, W. Kong, C. Wiebe [et al] //Clin Transplant. - 2024. – V. 38(4). – P. e15292.
235. Reynaldi, A. Modeling of EBV infection and responses in Kenyan infants with different levels of malaria exposure shows decay is a major determinant of early EBV infection/ A. Reynaldi, T.E. Schlub, E. Piriou [et al] //J Infect Dis. – 2016. – V. 214(9). – P. 1390-1398.
236. Rød, B.E. Humoral response to Epstein-Barr virus in patients with multiple sclerosis treated with B cell depletion therapy/ B.E. Rød, S. Wergeland, Bjørnevik K. [et al] //Mult Scler Relat Disord. – 2023. – V. 79. – P. 105037.
237. Rosseto, J.H.F. Epstein-Barr virus oral shedding and viremia and their association with oral hairy leukoplakia in HIV+ individuals/ J.H.F. Rosseto, J.R.Tenório, A.C. Mamana [et al] //Oral Dis. – 2023. – V. 29(2). – P. 796-802.
238. Rostgaard, K. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis/ K. Rostgaard, H.H. Jr. Balfour, R. Jarrett [et al] //PLoS One. – 2019. – V. 14(12). – P. e0226436.
239. Ruiss, R. S. Jochum, G. Wanner [et al] A Virus-like particle-based Epstein-Barr virus vaccine. J. Virol. – 2011. – V. 85(24). - 13105-13.
240. Rzymiski, P. mRNA: the future of prevention of viral infections?/ Rzymiski, P. A. Szuster-Ciesielska, T. Dzieciatkowski [et al] //J Med Virol. – 2023. – V. 95(2). – P. e28572.

241. Samayoa-Reyes, G. Effect of malaria infection on Epstein-Barr virus persistence in Kenyan children/ G. Samayoa-Reyes, Weigel C., Koech E. [et al] //J Infect Dis. – 2024. – V. 229(1). – P. 73-82.
242. Santa Maria, F. Inactivation of SARS-CoV-2 in all blood components using amotosalen/ultraviolet a light and amustaline/ glutathione pathogen reduction technologies/ F. Santa Maria, Y.S. Huang, D.L. Vanlandingham [et al] //Pathogens. – 2022. – V. 11(5). – P. 521.
243. Santpere, G. Genome-wide analysis of wild-type Epstein-Barr virus genomes derived from healthy individuals of the 1,000 genomes project/ G. Santpere, F. Darre, S. Blanco [et al] //Genome Biol Evol. – 2014. – V. 6(4). – P. 846-860.
244. Seemann, T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. Bioinformatics/ T. Seemann, A. Notes //2014. – V. 30 (14). – P. 2068-2069.
245. Shareena, G. Epigenetics of Epstein Barr virus - A review. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis/ G. Shareena, D. Kumar //2023. – V. 1869(8). – P. 166838.
246. Sharifipour, S. Seroprevalence of Epstein-Barr virus among children and adults in Tehran, Iran/ S. Sharifipour, K. Davoodi Rad //New Microbes New Infect. – 2020. – V. 34. – P. 100641.
247. Shi, J. Prevalence of Epstein-Barr virus infection and mismatch repair protein deficiency and the correlation of immune markers in Tibetan patients with gastric cancer/ J. Shi, X. Yang, X. Wang [et al] //Biomed Res Int. – 2022. – V. 2022. – P. 2684065.
248. Shi, T. Characteristics of primary Epstein-Barr virus infection disease spectrum and its reactivation in children, in Suzhou, China/ T. Shi, L. Huang, Z. Chen [et al] //J Med Virol. – 2021. – V. 93(8). – P. 5048-5057.
249. Shimozuma, Y. Reactivation of Epstein Barr virus in B cells of patients with chronic hepatitis C/ Y. Shimozuma, T. Ito, M. Inokuchi [et al]//J Med Virol. – 2010. – V. 82(12). – P. 2064-72.
250. Smarz-Widelska, I. The importance of Toll-like receptor 9 expression on monocytes and dendritic cells in the context of Epstein-Barr virus infection in the

Immunopathogenesis of primary glomerulonephritis/ I. Smarz-Widelska, S. Mertowski, P. Mertowska [et al]//Int J Mol Sci. – 2022. – V. 23(19). – P. 11796.

251. Smatti, M.K. Epstein–Barr virus epidemiology, serology, and genetic variability of LMP-1 oncogene among healthy population: an update/ M.K. Smatti, D.W. Al-Sadeq, N.H. Ali [et al]//Front. Oncol. – 2018. – V. 8. – P. 211.

252. Smatti, M.K. Prevalence and molecular profiling of Epstein Barr virus (EBV) among healthy blood donors from different nationalities in Qatar/ M.K. Smatti, H.M. Yassine, R. Abu Odeh [et al] //PLoS One. – 2017. – V. 12(12). – P. e0189033.

253. Smatti, M.K. Epstein–Barr virus epidemiology, serology, and genetic variability of LMP-1 oncogene among healthy population: an update front/ M.K. Smatti, D.W. Al-Sadeq, N.H. Ali [et al] //Oncol. - 2018. – V.8. – P.211

254. Smith, N.A. Differences in the Epstein-Barr virus gp350 IgA antibody response are associated with increased risk for coinfection with a second strain of Epstein-Barr Virus/ N.A. Smith, P.C. Baresel, C.L. Jackson [et al] //J. Infect. Dis. – 2019. – V. 219 (6). – P. 955-963.

255. Sokal, E.M. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults/ E.M. Sokal, K. Hoppenbrouwers, C. Vandermeulen [et al]//J Infect Dis. – 2007. – V. 196(12). – P. 1749-1753.

256. Soukup, O. The wide-spectrum antimicrobial effect of novel N-alkyl monoquatary ammonium salts and their mixtures; the QSAR study against bacteria/ O. Soukup, M. Benkova, R. Dolezal [et al] //Eur J Med Chem. – 2020. – V. 206. – P. 112584.

257. Stowell, J.D. Cytomegalovirus survival and transferability and the effectiveness of common hand-washing agents against cytomegalovirus on live human hands/ J.D. Stowell, D. Forlin-Passoni, K. Radford [et al] //Appl Environ Microbiol. – 2014. – V. 80(2). – P. 455-461.

258. Styczynski, J. Prevalence, management, and new treatment modalities of EBV-DNA-emia and EBV-PTLD after allo-HCT: survey of infectious diseases

working party EBMT/ J. Styczynski, G. Tridello, L. Wendel [et al] //Bone Marrow Transplant. – 2024. – V. 59(1). – P. 59-65.

259. Suarez, F. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven/ F. Suarez, O. Lortholary, O. Hermine [et al] //Blood. – 2006. – V. 107(8). – P. 3034-3044.

260. Sufiawati, I. Detection of Human Herpesviruses in sera and saliva of asymptomatic HIV-infected individuals using multiplex RT-PCR DNA Microarray/ I. Sufiawati, R. Harmiyati, N. Nur'aeny [et al] //Pathogens. – 2023. – V. 12(8). – P. 993.

261. Sullivan, K. Epstein-Barr virus latent gene EBNA-1 genetic diversity among transplant patients compared with patients with infectious mononucleosis / K. Sullivan, S. Isabel, N. Khodai-Booran [et al] //Clin Transplant. – 2019. – V. 33(4). – P. e13504.

262. Telford, M. Expanding the geographic characterisation of Epstein–Barr virus variation through gene-based approaches. Microorganisms/ M. Telford, D.A. Hughes, D. Juan [et al] //2020. – V. 8(11). – P. 1686.

263. Trottier, H. Transfusion-related Epstein-Barr virus infection among stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study in children/ H. Trottier, C. Buteau, N. Robitaille [et al]//Transfusion. – 2012. – V. 52(12). – P. 2653-2663.

264. Truszevska, A. EBV load is associated with cfDNA fragmentation and renal damage in SLE patients/ A. Truszevska, A. Wirkowska, K. Gala [et al] //Lupus. – 2021. – V. 30(8). – P. 1214-1225.

265. Tzellos, S. Epstein-Barr virus sequence variation-biology and disease/ S. Tzellos, P.J. Farrell //Pathogens. – 2012. – V. 1(2). – P. 156-74.

266. Ueno, T. One year of preemptive valganciclovir administration in children after liver transplantation/ T. Ueno, T. Kodama, Y. Noguchi [et al] //Transplant Proc. – 2020. – V. 52(6). – P. 1852-1854.

267. van den Heuvel, D. Transient reduction+ memory in young EBV-seropositive children: the generation R study/ D. van den Heuvel, M.A. Jansen, A.I. Bell [et al] //J Leukoc Biol. – 2017. – V. 101(4). – P. 949-956.

268. van Zyl, D.G. Immunogenic particles with a broad antigenic spectrum stimulate cytolytic T cells and offer increased protection against EBV infection ex vivo

and in mice/ D.G. van Zyl, M.H. Tsai, A. Shumilov [et al] //PLoS Pathog. – 2018. – V. 14(12). – P. e1007464.

269. van Zyl, D.G. Progress in EBV vaccines/ D.G. van Zyl, J. Mautner, H.J. Delecluse //Front Oncol. – 2019. – V. 9. – P. 104.

270. Ville, S. Impact of antiviral prophylaxis in adults Epstein-Barr Virus-seronegative kidney recipients on early and late post-transplantation lymphoproliferative disorder onset: a retrospective cohort study/ S. Ville, B-M. Imbert-Marcille, M. Coste-Burel [et al] //Transpl Int. – 2018. – V. 31(5). – P. 484-494.

271. Wagner, H.J. Determination of the number of Epstein-Barr virus genomes in whole blood and red cell concentrates/ H.J. Wagner, H. Klüter, A. Kruse [et al] // Transfus Med. – 1995. –V. 5(4). – P.297-302.

272. Wei, H.T. Positive correlation between latent Epstein-Barr virus infection and severity of illness in inflammatory bowel disease patients/ H.T. Wei, X.W. Xue, Q. Ling [et al] //World J Gastrointest Surg. – 2023. – V. 15(3). – P. 420-429.

273. Weiss, E.R. Epstein-Barr virus load and genomic diversity are associated with generation of gp350-specific neutralizing antibodies following acute infectious mononucleosis/ E.R. Weiss, G. Alter, J.G. Ogembo [et al] //J Virol. – 2016. – V. 91(1). – P. e01562-16.

274. Wood, A. The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses/ A. Wood, D. Payne //J Hosp Infect. – 1998.- V. 38(4). – P. 283-295.

275. Wu, D. Epidemiological characteristics of Epstein-Barr virus infection in children and distribution of disease spectrum in hospitalized patients in shandong province/ D. Wu, J. Wang, Q. Zeng [et al] //J Med Virol. – 2024. – V. 96(3). – P. e29561.

276. Xiong, G. Epstein-Barr virus (EBV) infection in Chinese children: a retrospective study of age-specific prevalence/ G. Xiong, B. Zhang, M.Y. Huang [et al] //PLoS One. – 2014. – V. 9(6). – P. e99857.

277. Xiong, G. Epstein-Barr virus (EBV) infection in chinese children: a retrospective study of age-specific prevalence/G. Xiong, B. Zhang, Mu-yun Huang [et al]//*PLoS One*. – 2014. – V. 9(6). – P. e99857.
278. Xu, Sh. Ggtree extra: compact visualization of richly annotated phylogenetic data/ Sh. Xu, Z. Dai, P. Guo [et al] // *Molecular biology and evolution*. – 2021. – V. 38 (9). – P. 4039–4042.
279. Yagami, K. Studies on viral respiratory disease in laboratory cats. I. Isolation of feline herpesvirus and choice of proper disinfectant/ K. Yagami, S. Ando, Y. Omata [et al] // *Jikken Dobutsu*. – 1982. – V. 31(1). – P. 27-35.
280. Yamada, M. Distinct association between chronic EBV infection and T cell compartments from pediatric heart, kidney, and liver transplant recipients/ M. Yamada, C. Macedo, K. Louis [et al] // *Am J Transplant*. – 2023. – V. S. – P. 1600-6135(23)00468-9.
281. Yao, Y. Immunity and immune evasion mechanisms of Epstein Barr virus/ Y. Yao, Kong W., Yang L. [et al] // *Viral Immunol*. – 2023. – V. 36(5). – P. 303-317.
282. Yin, H. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis/ H. Yin, J. Qu, Q. Peng [et al] // *Med Microbiol Immunol*. – 2019. – V. 208(5). – P. 573-583.
283. Young, L.S. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises/ L.S. Young, L.F. Yap, P.G. Murray // *Nat. Rev. Cancer*. – 2016. – V. 16. – P. 789–802
284. Yu, G. Using ggtree to visualize data on tree-like structures. *Bioinformatics*. - 2020.
285. Yu, H. Epstein-Barr virus history and pathogenesis/ H. Yu, E.S. Robertson // *Viruses*. – 2023. – V. 15(3). P. 714.
286. Yurlov, K.I. Human Herpesviruses increase the severity of hepatitis/ K.I. Yurlov, O.V. Masalova, L.B. Kisteneva [et al] // *Biology (Basel)*. – 2021. – V. 10(6). – P. 483.

287. Zaffiri, L. Evaluation of host cellular responses to Epstein-Barr virus (EBV) in adult lung transplant patients with EBV-associated diseases/ L. Zaffiri, J.E. Messinger, E.J. Bush [et al] //J Med Virol. – 2023. – V. 95(4). – P. e28724.
288. Zając, P.W. Prevalence and molecular epidemiology of CMV and EBV among nurses working in pediatrics, transplantology, and primary health care/ P.W. Zając, B. Czarkowska-Pączek, A. Wyczałkowska-Tomasik//J Occup Health. – 2020. – V. 62(1). – P. e12112.
289. Zanella, L. A reliable Epstein-Barr Virus classification based on phylogenomic and population analyses/ L. Zanella, I. Riquelme, K. Buchegger [et al]// Sci Rep. – 2019. – V. 9(1). – P. 9829.
290. Zhang, H. Impact of Epstein-Barr virus infection in patients with inflammatory bowel disease/ H. Zhang, S. Zhao, Z. Cao //Front Immunol. – 2022. – V. 13. – P. 1001055.
291. Zhang, N. Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases/ N. Zhang, Y. Zuo, L. Jiang [et al] //Front Mol Biosci. – 2022. – V. 8. – P. 816098.
292. Zhang, W. Clinical significance and different strategies for re-elevation of plasma EBV-DNA during treatment in pediatric EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis/ W. Zhang, Y. Peng, Y. Qiu [et al] //J Pediatr (Rio J). – 2024. – V. S0021-7557(24)00036-6.
293. Zheng, X.H. Saliva biopsy: detecting the difference of EBV DNA methylation in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma/ X.H. Zheng, C.M. Deng, T. Zhou [et al] //Int J Cancer. – 2023. – V. 153(4). – P. 882-892.