

СОЛОМАЙ ТАТЬЯНА ВАЛЕРЬЕВНА

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

3.2.2. Эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный консультант:

Семененко Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Фельдблюм Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цвиркун Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, руководитель отдела эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Башкина Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, и.о. проректора по международной деятельности, заведующий кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2025 года в _____ на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние годы отмечается рост числа исследований, посвященных клиническим и иммунологическим аспектам инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), при этом вопросы эпидемиологии остаются практически не изученными. Результаты единичных эпидемиологических исследований указывают на убиквитарное распространение ВЭБ (маркеры присутствия выявляются у 90-100% взрослого населения разных стран мира) [Yao Y. et al, 2023] и рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом на протяжении последних лет [Кистенева Л.Б. с соавт., 2021; Kofahi R.M. et. al, 2020].

Заражение ВЭБ преимущественно происходит внутриутробно или в детском возрасте. При проникновении вируса 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 [Бобровицкая А.И. с соавт., 2022].

Инфекционный мононуклеоз является наиболее изученной клинической формой ВЭБ - инфекции, характеризующейся длительной (в течение нескольких месяцев) и стойкой астенизацией и изменением иммунологической реактивности с присоединением вторичных инфекций [Домонова Э.А., Шипулина О.Ю., 2018; Постановова Н.О. с соавт., 2017; Демина О.И. с соавт., 2020; Иванов А.А., Куличенко Т.В., 2022].

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 [Попкова М.И. с соавт., 2023].

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 [Khan G., Hashim M.J., 2014; Young L.S. et. al, 2016].

На настоящий момент доказана роль ВЭБ в развитии лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы и рака желудка [Yin H. et. al, 2019]. Установлено, что

ВЭБ - инфекция связана с рядом аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз и системную красную волчанку [Houen G., Trier N.H., 2021]. 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 [Викулов Г.Х. с соавт., 2023; Викулов Г.Х. с соавт., 2022], 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 для распространения возбудителя и способствуют ухудшению эпидемической ситуации [Касымова Е.Б., Башкина О.А., Руденко Г.Г., 2022; Афонасьева Т.М., 2017; Ковалык В.П. с соавт., 2023; Крюков, А.И. с соавт., 2021; Пекарь А.Ю., Мицода Р.М., 2016; Enok Bonong, P.R. et. al, 2021].

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 [Касымова Е.Б., Башкина О.А., Петрова О.В., 2023; Романова О.Н. с соавт., 2022]. Ситуация также осложняется отсутствием в мире средств специфической профилактики ВЭБ-инфекции, разработка которых ведется в разных государствах, но пока не увенчалась успехом [Pennisi R. et. al, 2024; Lv M. et. al, 2024; van Zyl D.G. et. al, 2019].

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 [Кумар В., Иманбаева Л.А., 2023; Руженцова Т.А. с соавт., 2023]. Из всех клинических форм исследуемой инфекции в Российской Федерации официально учету подлежат только случаи инфекционного мононуклеоза, регистрация которого позволяет дать косвенную характеристику эпидемического процесса [Михнева С.А. с соавт., 2018; Романова О.Н. с соавт., 2022]. 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). 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.

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 методов исследования для выявления 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). 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

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).

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 Аprobационного Совета ФБУН «Центрального НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора 17 декабря 2024 г.

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 заключение, 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. Семеновко, 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. Семеновко, 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 г.).

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».

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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Лабораторные исследования также проводились на базе ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова и ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

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, 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., Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

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, представленные в Таблице 1.

Таблица 1 – 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

Продолжение Таблицы 1

№	Материалы	Период	Количество
4	Российский статистический ежегодник	2016-2022 гг.	7
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 (https://infotables.ru/statistika/31-rossijskaya-federatsiya/910-plotnost-naseleniya-rf)	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 клинко-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
8	Результаты лабораторных исследований, выполненных в рамках настоящей работы	2010-2024 гг.	Всего исследован биологический материал (кровь, слюна) от 1763 человек

Анализ осведомленности 1023 медицинских работников неинфекционных отделений г. Москвы по вопросам эпидемиологии, клиники, профилактики и диагностики ВЭБ – инфекции проведен в 2019 - 2023 гг. с использованием специально разработанной анкеты.

Обнаружение специфических IgM и IgG к белкам ВЭБ (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA) и определение avidности IgG VCA осуществлялось методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (Россия). При обнаружении IgM VCA и/или IgG EA, в том числе в сочетании с IgG VCA с индексом avidности менее 60% состояние расценивалось как первичная ВЭБ - инфекция. Выявление на фоне этих маркеров IgG EBNA указывало на наличие реактивации ВЭБ-инфекции. Характеристика обследованных контингентов и объем иммунологических исследований представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – 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

Выделение ДНК ВЭБ из плазмы крови и слюны с последующей количественной идентификацией проводили методом ПЦР 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). 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 [Дидковский Н.А. с соавт., 2016; Пермякова А.В., 2022]. Характеристика обследованных контингентов и объем исследований на наличие ДНК ВЭБ представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – 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
4	Лица, обследованные в рамках мониторинга гриппа и ОРВИ	226	1	226

В 31 образце слюны медицинского персонала стоматологических клиник с концентрацией ДНК более 500 копий/мл проведено определение генотипов ВЭБ 1(А) и 2 (В) по гену *EBNA2* методом гнездовой ПЦР и полной последовательности гена, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350, модифицированным методом Сенгера [Correia S., et al, 2018]. Расшифрованные последовательности использованы для филогенетического анализа, в который также включено 222 сборки генома ВЭБ из базы данных NCBI.

Эффективность средств химической дезинфекции в отношении инфицированной ВЭБ (штамм В95-8 № 1924 в Государственной коллекции вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) культуры В-клеток оценивалась методом ПЦР с использованием набора реагентов «АмплиСенс» EBV-скрин/монитор-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Всего было исследовано шесть образцов (5 образцов в течение 60

минут подвергались воздействию 0,1% рабочих растворов дезинфектантов, имеющих разный химический состав, 1 образец являлся контрольным). Отсутствие выявления ДНК ВЭБ в образце после воздействия дезинфицирующего средства указывало на эффективность последнего.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием приложения Microsoft Office – Microsoft Excel 19.0 (2018) и on-line калькулятора math.semestr.ru. Оценивались репрезентативность выборки при бесповторном отборе и нормальность распределения ее вариант с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении использовались методы параметрической статистики, в остальных случаях – непараметрические методы. Рассчитывались показатели заболеваемости инфекционным мононуклеозом, их средние многолетние уровни, верхний предел фонового значения для внутригодичной заболеваемости [Палтышев И.П., Герасимов А.Н., 1986], показатели относительного прироста и среднего темпа прироста заболеваемости. Ранжирование субъектов Российской Федерации по средним многолетним уровням заболеваемости инфекционным мононуклеозом осуществлялось методом среднеквадратических (сигмальных) отклонений. Для оценки результатов лабораторных исследований производился расчет частоты выявления специфических и неспецифических маркеров, средних уровней коэффициентов позитивности (КП) специфических IgG, средних концентраций генетического материала (копий/мл). Достоверность различий показателей оценивалась при помощи доверительных интервалов (ДИ). Различия считались достоверными при доверительной вероятности 95% и доверительной значимости $p < 0,05$. Для обнаружения связи между явлениями использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). При проведении метаанализа применялась арксинус-трансформация, гетерогенность обобщенных оценок оценивалась с помощью критерия Хиггинса-Томпсона (I^2).

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 не прямых финансовых потерь, связанных с выбытием индивидуума из трудовых отношений на период болезни или в связи с уходом за больным [Твердохлебова Т.И. с соавт., 2020; Лобзин Ю.В. с соавт., 2024].

Для реализации возможности прогнозирования развития эпидемического процесса ВЭБ-инфекции использован метод математического моделирования. Математическое описание модели представлено системой обыкновенных линейных дифференциальных уравнений [Голубкова А.А. с соавт., 2020; Арефьева Е.В. с соавт., 2021]. Расчеты проведены в системе компьютерной математики Mathcad 15/Mathcad Prime 1.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень, динамика и структура заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации и Москве

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».

Многолетняя динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации характеризовалась ростом показателей с 1990 по 2019 гг., их снижением на фоне пандемии COVID-19 в 2020-2021 гг. с последующим подъемом в 2022 г. Наиболее высокие показатели заболеваемости имели место среди детей 1-2 и 3-6 лет (144,2⁰/0000 и 115,7⁰/0000 соответственно), различия с показателями в других возрастных группах достоверны ($p < 0,05$). Заболеваемость городского населения значимо превалировала над таковой сельского ($p < 0,05$). Выявлено неравномерное распределение средних многолетних уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом между субъектами Российской Федерации, не имеющее связи 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. 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. Данные различия обусловлены, в первую очередь, отсутствием единых подходов к постановке диагноза. 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. (Рисунок 1).

Данные особенности могут быть обусловлены разными подходами к выявлению и регистрации случаев заболевания в столице по сравнению с другими субъектами Российской Федерации и интенсивностью течения эпидемического процесса. 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.



Рисунок 1 – Заболеваемость инфекционным мононуклеозом совокупного населения Российской Федерации и Москвы в 2010-2022 гг. (‰/0000)

В 2010-2022 гг. внутригодовая динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве характеризовалась наличием двух периодов превышения расчетного значения верхнего предела фонового уровня с максимумами в октябре ($2,1^{0/0000}$ (95% ДИ -1,9 – 6,0)) и апреле ($1,9^{0/0000}$ (95% ДИ -1,7 – 5,5)).

В эпидемический процесс в столице вовлекались все категории населения, однако наиболее высокие средние многолетние уровни установлены среди детей 1-2, 3-6, 7-14 и 15-17 лет. Показатели в каждой из перечисленных возрастных групп были значимо выше таковых у детей до 1 года и взрослых 18 лет и старше ($p < 0,05$), Рисунок 2. 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.

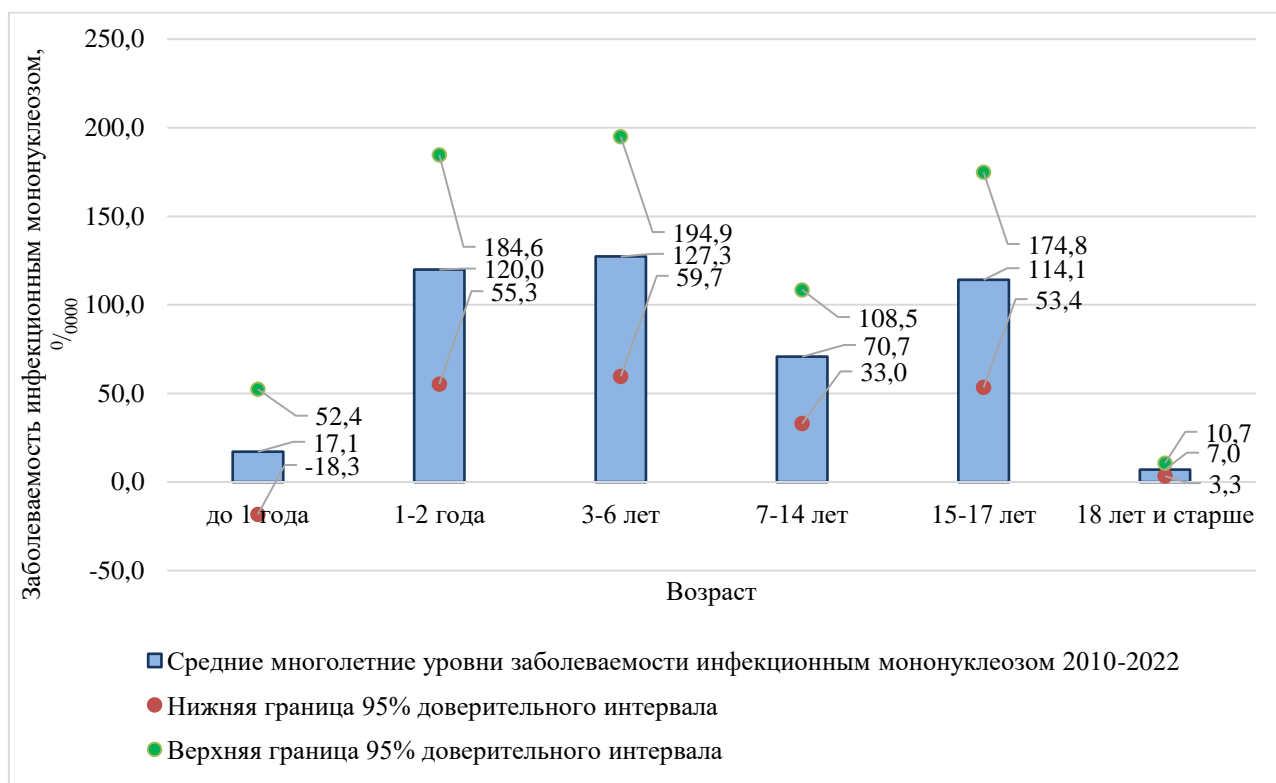


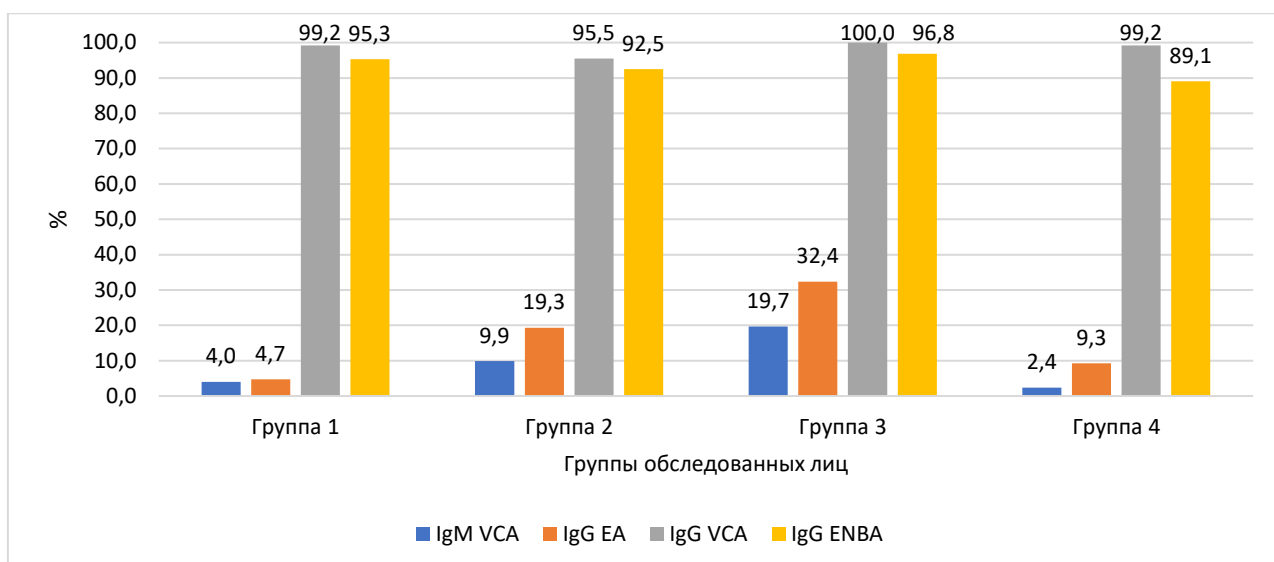
Рисунок 2 – Средние многолетние уровни заболеваемости инфекционным мононуклеозом в разных возрастных группах в Москве в 2010-2022 гг. (0/0000)

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.

Сероэпидемиологические особенности ВЭБ - инфекции в разных группах населения Москвы

Анализ частоты выявления специфических иммуноглобулинов IgM VCA, IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA и показателя авидности IgG VCA (%) на территории г. Москвы проведен в группах условно здоровых лиц, лиц без признаков острого инфекционного заболевания, обратившихся в клинику-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования, пациентов и персонала медицинских организаций.

В ходе сероэпидемиологического анализа впервые установлено, что важную роль в эпидемическом процессе ВЭБ-инфекции играют пациенты медицинских организаций 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 3.



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

Наиболее высокая частота обнаружения серологических маркеров реактивации ВЭБ - инфекции выявлена среди пациентов с атопическим дерматитом (20,5%), дорсопатиями (24,2%), острым тонзиллофарингитом (31,2%), цереброваскулярной болезнью (64,3%), псориазом (67,9%), COVID – 19 (80,0%).

Дополнительный вклад в эпидемический процесс ВЭБ - инфекции вносят взрослые лица без признаков острого инфекционного заболевания, обратившиеся в клиничко-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 ($p < 0,05$).

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 клиничко-диагностическую лабораторию для амбулаторного обследования, и пациентов медицинских организаций ($p < 0,05$).

Оценка частоты выявления IgM VCA и IgG EA позволила установить причины изменения заболеваемости инфекционным мононуклеозом на фоне развития пандемии COVID-19. 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.

Впервые в ходе настоящего исследования определены показатели превалентности серологических маркеров ВЭБ – инфекции и особенности их изменения в зависимости от возраста обследованных лиц (Рисунок 4).

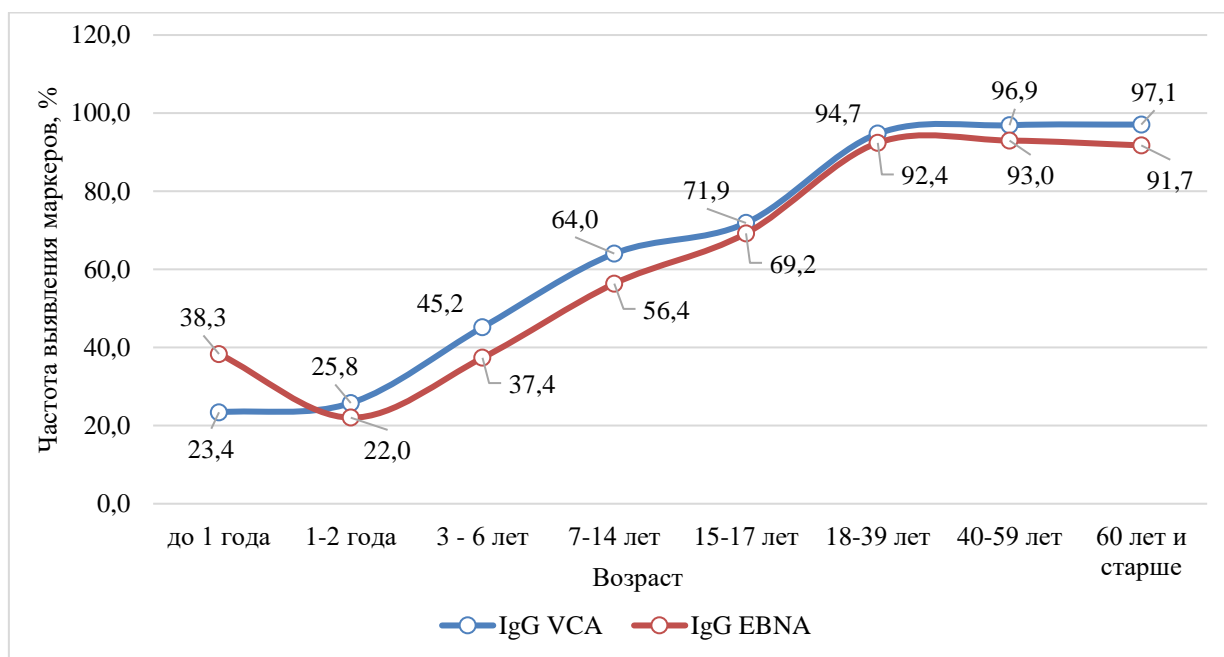


Рисунок 4 – Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA в 2010 – 2022 гг. в зависимости от возраста обследованных лиц (%)

Показано, что 23,4 – 38,3% детей в возрасте до 1 года имеют IgG VCA и/или IgG EBNA, что может быть связано, в том числе, с внутриутробным инфицированием, требующим 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.

Ущерб, причиненный ВЭБ-инфекцией экономике Российской Федерации

Высокие показатели распространенности ВЭБ среди населения нашей страны, заболеваемости инфекционным мононуклеозом, частоты выявления серологических маркеров, 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.

Ежегодно в государственных докладах Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» публикуются данные об ущербе, причиненном экономике страны инфекционным мононуклеозом, около 90% случаев которого обусловлены ВЭБ. При этом инфекционный мононуклеоз является одной из клинических форм ВЭБ-инфекции, которая также может протекать с симптомами инфекции верхних дыхательных путей или острого тонзиллофарингита (Таблица 4).

Дифференциальная диагностика этих состояний 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 предусмотрена клиническими рекомендациями Минздрава России.

Суммарный ущерб, причиненный экономике Российской Федерации только тремя сопряженными с ВЭБ-инфекцией болезнями, составил 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.

Таблица 4 – Частота выявления маркеров первичного инфицирования и реактивации ВЭБ - инфекции у лиц с отдельными 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

Значимый вклад в суммарные экономические потери государства внесли сопряженные с ВЭБ инфекции верхних дыхательных путей – 96,4%. 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.

Реальные потери государства от ВЭБ-инфекции будут значительно выше за счет неучтенных в настоящем исследовании в виду отсутствия данных непрямых потерь, связанных со смертностью и инвалидностью, а также прямых и непрямых потерь от иных сопряженных с ВЭБ болезней (онкологическая, аутоиммунная и другая соматическая патология), конкретный вклад в развитие которых исследуемого патогена на настоящий момент не определен.

Концепция профилактики ВЭБ-инфекции

В связи с отсутствием на современном этапе средств этиотропной терапии и специфической иммунопрофилактики ВЭБ-инфекции профилактические мероприятия носят неспецифический характер.

Анализ частоты обнаружения ДНК ВЭБ и ее концентрации в плазме крови и слюне условно здоровых индивидуумов, пациентов и персонала медицинских организаций в возрасте 18 лет и старше выявил преобладание данных показателей в слюне пациентов и медицинского персонала по сравнению с плазмой крови ($p < 0,05$), что определяет приоритетный механизм

и пути передачи возбудителя. Частота выявления генетического материала вируса в слюне условно здоровых индивидуумов составила 7,9%; персонала неврологических, отоларингологических отделений и стоматологических клиник – 27,6%, 30,4% и 53,3% соответственно; пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей неврологических и отоларингологических отделений – 37,1%, 48,8% и 45,2% соответственно. В группах условно здоровых лиц и персонала неврологических отделений концентрация ДНК ВЭБ в слюне была менее 10^4 копий ДНК ВЭБ/мл (низкий уровень). Средние значения (от 10^4 до 10^5 копий ДНК ВЭБ/мл) были установлены для больных инфекциями верхних дыхательных путей, пациентов неврологических отделений, персонала оториноларингологических отделений и стоматологических клиник. Высокий уровень вирусной нагрузки в слюне ($> 10^5$ копий ДНК ВЭБ/мл) выявлен в группах больных инфекциями верхних дыхательных путей и пациентов оториноларингологических отделений.

Частота выявления ДНК ВЭБ в плазме крови варьировала от 1,1% до 9,7% и была сопоставима во всех группах за исключением пациентов оториноларингологических отделений, где показатель достоверно превышал таковой среди пациентов и персонала неврологических отделений ($p < 0,05$). Группа пациентов оториноларингологических отделений была единственной, где концентрация ДНК ВЭБ в плазме крови находилась в интервале от 10^4 до 10^5 копий/мл. В остальных группах этот показатель составил менее 10^4 копий/мл. Полученные данные указывают на то, что для гемоконтактной передачи ВЭБ необходимы особые условия, которые могут быть реализованы при переливании донорской крови и ее компонентов, заготовленных от условно здоровых лиц с бессимптомной первичной или реактивированной ВЭБ-инфекцией с наличием ДНК ВЭБ в крови.

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о необходимости выявления источников ВЭБ-инфекции. Для этого были выделены контингенты, имеющие особую эпидемиологическую значимость и подлежащие обследованию на наличие серологических и молекулярно-биологических маркеров данной инфекции, а также определены сроки их обследования. Обязательное обследование на маркеры ВЭБ-инфекции должны проходить: беременные женщины - в третьем триместре беременности; не обследованные во время беременности роженицы и родильницы - при поступлении в акушерский стационар; новорожденные от матерей с маркерами первичной и реактивированной ВЭБ-инфекции - в акушерском стационаре и повторно через 6 месяцев; доноры крови и ее компонентов - при каждой донации при отсутствии применения методов лейкофильтрации и патогенредукции; доноры органов, тканей, спермы - при каждой донации или каждом взятии донорского материала; реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей - при развитии у них клинических проявлений, не исключаящих наличие

ВЭБ - инфекции; 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; медицинский персонал отделений стоматологии и оториноларингологии - при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно - по показаниям; пациенты с инфекционным мононуклеозом, инфекциями верхних дыхательных путей, острым тонзиллофарингитом, псориазом, атопическим дерматитом, цереброваскулярной болезнью, дорсопатиями - при поступлении на стационарное лечение. При получении дополнительных сведений о роли ВЭБ в развитии патологических состояний данный перечень может быть дополнен.

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 лейкофльтрации 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.

Перечень мероприятий, направленных на прерывание механизмов и путей передачи ВЭБ должен включать дезинфекцию воздуха в медицинских организациях и иных общественных зданиях и сооружениях с использованием разрешенных в Российской Федерации методов и устройств; обязательную лейкофльтрацию и патогенредукцию компонентов донорской крови; дезинфекцию поверхностей, изделий медицинского назначения (предметы, инструменты, оборудование) и стерилизацию с использованием разрешенных химических или физических

методов; антисептическую обработку рук медицинского персонала и применение средств индивидуальной защиты (маски, перчатки и др.).

В рамках данной работы впервые проведена оценка эффективности средств химической дезинфекции, разрешенных к использованию в Российской Федерации для обработки медицинского инструментария, в отношении штамма ВЭБ В95-8, в ходе которой установлено, что рабочие растворы химических дезинфектантов на основе альдегидов, гуанидинов, хлора эффективны в отношении исследуемого вируса, в то время как что 0,1% раствор комбинированного дезинфицирующего средства (четвертичные аммониевые соединения и третичный амин) при экспозиции 60 минут не разрушает ДНК ВЭБ, что ограничивает его применение в отношении данного патогена.

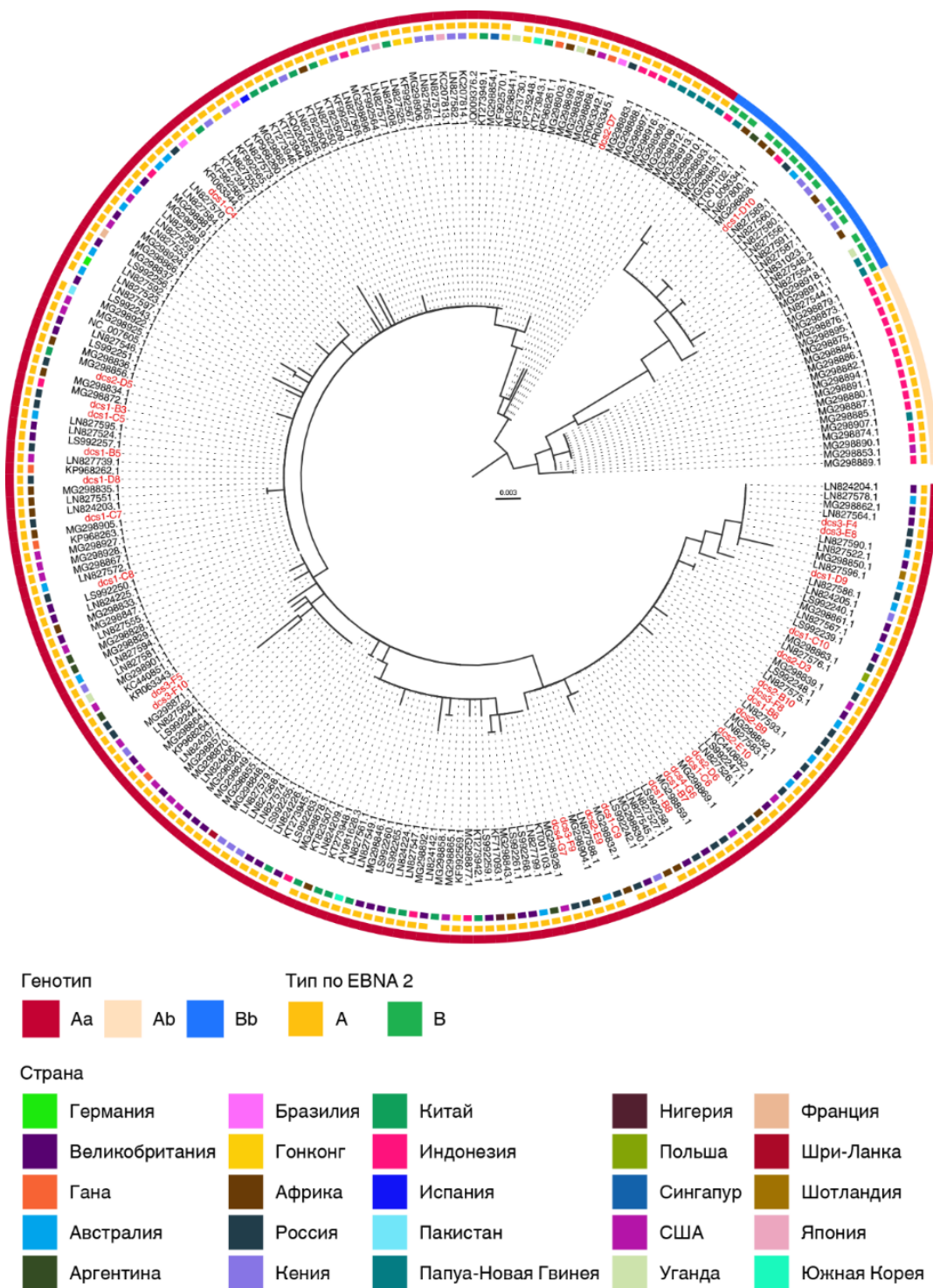
Реализация мероприятий, направленных на источник инфекции и механизм передачи, позволит снизить интенсивность эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, однако наибольшего эффекта можно добиться в результате применения средств специфической иммунопрофилактики, разработка которых ведется за рубежом. Основным компонентом кандидатных вакцин является поверхностный гликопротеин gp350, инициирующий проникновение ВЭБ в клетки хозяина путем связывания с рецептором комплемента 2-го типа (CR2/CD21). Данный белок является основной мишенью для вируснейтрализующих антител. В превалирующем большинстве случаев разработчики используют белок gp350 лабораторно адаптированных штаммов, которые могут существенно отличаться от таковых циркулирующих среди населения разных регионов мира.

В ходе настоящего исследования впервые изучена вариабельность гликопротеина gp350 ВЭБ, выделенного от российских граждан (31 образец), и проведен филогенетический анализ в который также включены 222 сборки генома ВЭБ из двадцати четырех стран и регионов мира, информация о которых содержится в базе данных National Center for Biotechnology Information (NCBI), Рисунок 5.

Установлено, что для ВЭБ, циркулирующего среди населения Российской Федерации, характерно наличие большого числа уникальных мутаций в гене, кодирующем поверхностный гликопротеин gp350, в том числе в его сайте связывания с рецепторами В-клеток человека, что может повлиять на формирование иммунной защиты при вакцинации зарубежными препаратами и определяет необходимость разработки отечественных средств специфической профилактики.

Появление в обозримом будущем вакцин для профилактики ВЭБ - инфекции требует проведения оценки влияния потенциальной иммунизации на развитие эпидемического процесса. Для решения этой задачи была разработана математическая модель, представленная

комплексом дифференциальных уравнений, диаграмма состояний которой представлена на Рисунке 6.



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.

Рисунок 5 – Филогенетическое дерево максимального правдоподобия, основанное на выравнивании N-концевых фрагментов белка gp350 (n = 253)

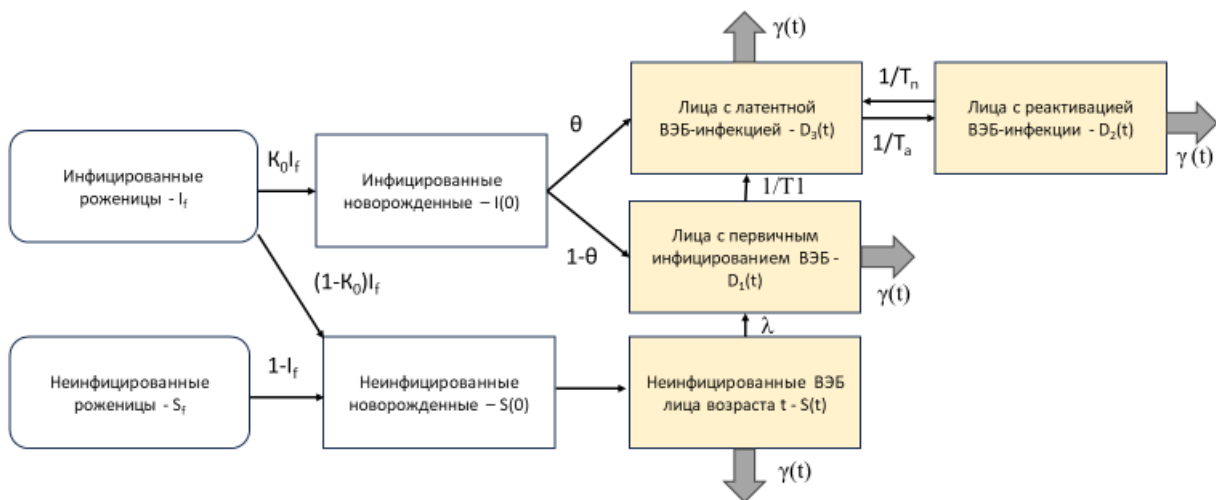


Рисунок 6 – Диаграмма состояний математической модели эпидемического процесса ВЭБ - инфекции

Результаты моделирования показали, 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 (Рисунок 7).

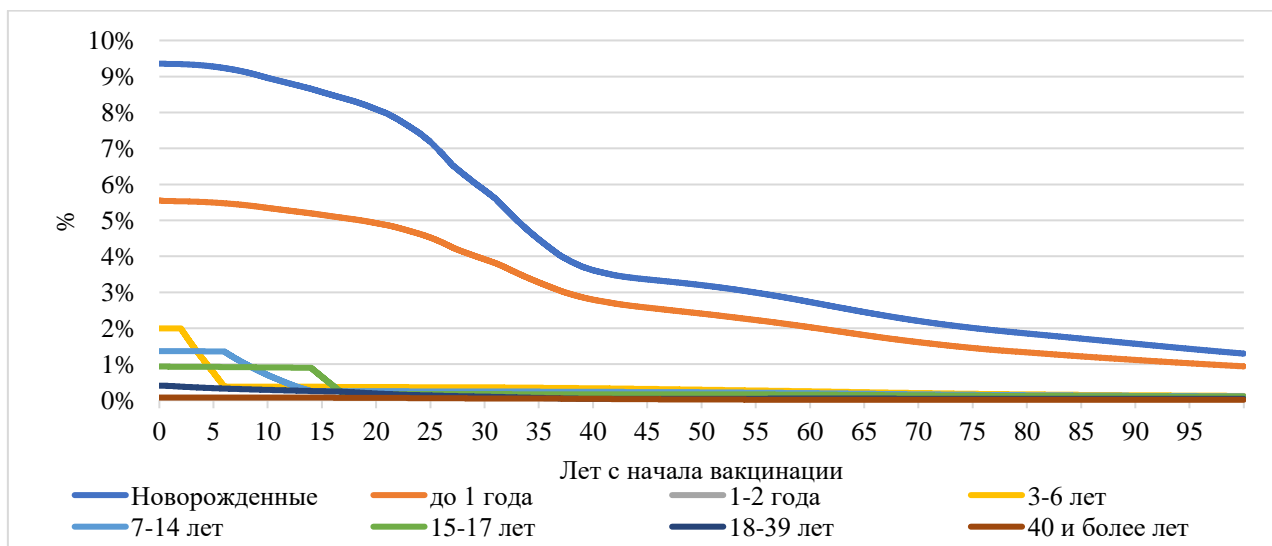


Рисунок 7 – Динамика изменения удельного веса лиц с маркерами первичной ВЭБ - инфекции при вакцинации детей 1 года и женщин детородного возраста и пожизненной иммунной защите

Успех реализации профилактических мероприятий будет во многом зависеть от приверженности медицинских работников к данной проблеме. Проведенное анкетирование медицинских работников отделений различного профиля (n=1023) обнаружило их низкую осведомленность по вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции. Менее всего специалисты ориентировались в вопросах лабораторной диагностики ВЭБ - инфекции (только 2,2% опрошенных назвали исчерпывающий перечень маркеров инфицирования ВЭБ), вероятных способах заражения ВЭБ (на наличие одновременно нескольких путей передачи вируса указали всего 15,1% респондентов) и выборе мероприятий, направленных на снижение интенсивности распространения вируса среди персонала и пациентов медицинских организаций (только 7,6% опрошенных указали на необходимость выявления и изоляции источников инфекции и проведение мероприятий по прерыванию путей передачи). Отсутствие выраженной связи в получении правильных ответов на вопросы анкеты с возрастом респондентов ($p>0,05$) указывает на пробелы как при получении высшего профессионального образования, так и постдипломной подготовки и требует введения дополнительных образовательных модулей по описанной тематике, предназначенных для врачей разного профиля.

Научное обоснование создания и перспективы развития системы эпидемиологического надзора за ВЭБ – инфекцией

Проведенное исследование показало, что на современном этапе ВЭБ - инфекция в нашей стране представляет глобальную социально-экономическую проблему, при этом эпидемиологический надзор за данной инфекцией отсутствует. Результатом работы стало научное обоснование подходов к формированию системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией в Российской Федерации, состоящей из информационной, диагностической и управленческой подсистем.

Для формирования **информационной подсистемы** эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией определены основные направления ее реализации, включающие эпидемиологический, клинический, иммунологический и молекулярно-биологический мониторинг (Рисунок 8).

Предложено введение дополнительных строк в форму №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» для обеспечения статистического учета первичной и реактивированной ВЭБ – инфекции в рамках эпидемиологического мониторинга.

Сформулировано стандартное определение случая ВЭБ-инфекции для обеспечения корректной диагностики ее отдельных форм на основании данных, полученных в ходе настоящего исследования. Установлено, что случай первичной ВЭБ-инфекции включает

клинические проявления инфекционного мононуклеоза или лимфопролиферативного синдрома; присутствие ДНК ВЭБ в биологических жидкостях (кровь, слюна); наличие IgM VCA и/или IgG EA, в том числе в сочетании с IgG VCA с индексом авидности < 60%, при отсутствии IgG EBNA. Отличием случая реактивации от первичной ВЭБ-инфекции является наличие IgM VCA и/или IgG EA в сочетании с IgG VCA с индексом авидности > 70%, и IgG EBNA. При стертых и бессимптомных формах диагноз должен устанавливаться на основании результатов лабораторных исследований: наличие ДНК ВЭБ и/или соответствующего стандартному определению серологического профиля.

Основным условием организации иммунологического и молекулярно-биологического мониторинга должна стать его непрерывность, обеспечивающая обследование репрезентативной выборки через четко заданные интервалы времени. При этом мониторинговые исследования должны носить многоцентровой характер и проводиться в разных возрастных группах и на различных территориях.

Для формирования **диагностической подсистемы** эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией разработаны подходы к проведению эпидемиологического анализа, построенного на сведениях, собранных в ходе мониторинга, скрининга и отдельных специально организованных выборочных эпидемиологических исследований (Рисунок 9).

По результатам проведенного исследования сформулированы основные признаки ухудшения эпидемической ситуации по ВЭБ-инфекции и предвестники эпидемиологического неблагополучия, при выявлении которых предложена корректировка параметров информационной и диагностической подсистем: переход от ретроспективного сбора и анализа данных по годам и месяцам к оперативному – еженедельному и ежедневному.

Для реализации оперативного эпидемиологического анализа в очагах ВЭБ-инфекции на основании полученных результатов разработана их классификация. Установлено, что наибольшую эпидемиологическую значимость представляют активные очаги ВЭБ - инфекции, сформированные в организациях медицинского профиля и социального обслуживания, а также в детских коллективах.

Показана необходимость проведения противоэпидемических мероприятий в активном очаге ВЭБ – инфекции, включающих установление границ очага; выявление источников инфекции (больных первичной и реактивированной ВЭБ – инфекцией); определение перечня контактных лиц, к которым необходимо отнести как индивидуумов, не имевших ранее встречи с данным вирусом, так и лиц с латентной инфекцией; установление динамического наблюдения за очагом на срок инкубационного периода ВЭБ - инфекции (42 дня); обследование на маркеры инфицирования ВЭБ всех выявленных контактных лиц в момент выявления очага, а также по необходимости на протяжении периода его существования;

проведение оценки объема и качества дезинфекционных мероприятий в очагах, сформированных в детских коллективах, медицинских и социальных организациях.

Выявленные в ходе настоящего исследования эпидемиологические характеристики ВЭБ-инфекции легли в основу предложений по формулировке эпидемиологического диагноза и позволили построить прогноз эпидемического процесса ВЭБ – инфекции, показавший эффективность введения потенциальной вакцинации населения.

Для обеспечения **управленческой подсистемы** эпидемиологического надзора за ВЭБ - инфекцией определены объект, механизм и субъекты управления (Рисунок 10). Предложено дополнить санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» разделом «Профилактика ВЭБ-инфекции»; разработать и обеспечить финансирование программ, направленных на поиск и внедрение эффективных способов профилактики ВЭБ – инфекции; ввести в программы всех уровней медицинского образования обучающие модули посвященные эпидемиологии, диагностике и профилактике ВЭБ-инфекции; внедрить разработанную в ходе настоящего исследования концепцию неспецифической профилактики ВЭБ-инфекции, обеспечить контроль полноты и качества проведения профилактических мероприятий и возможность их корректировки при недостаточной эффективности.

Внедрение в практику органов и организаций государственного санитарно-эпидемиологического надзора, медицинских организаций, испытательных лабораторных центров и клинико-диагностических лабораторий предложенных в ходе настоящего исследования подходов к организации и осуществлению эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией, концепции ее профилактики, алгоритмов лабораторной диагностики, стандартного определения случая позволит расширить базу знаний по эпидемиологии исследуемой инфекции, создаст возможность управления эпидемическим процессом и внесет весомый вклад в увеличение продолжительности жизни населения Российской Федерации.

Информационная подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией

Мониторинг

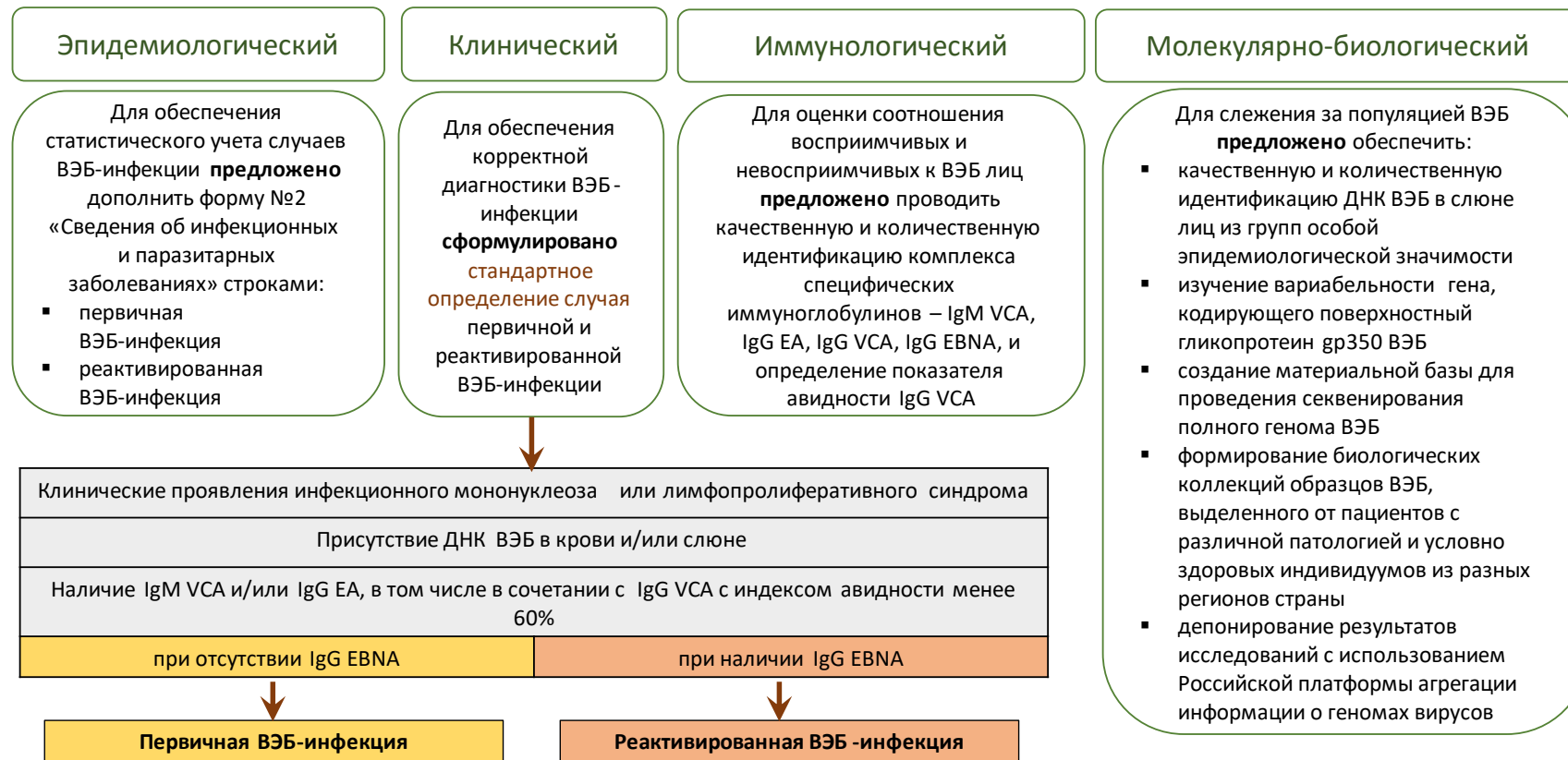


Рисунок 8 – Информационная подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией

Диагностическая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией

Ретроспективный эпидемиологический анализ

Определены критерии перехода от ретроспективного к оперативному эпиданализу:

- а) ухудшение эпидемической ситуации по ВЭБ-инфекции, проявляющееся в превышении показателей заболеваемости и превалентности расчетного порогового значения для конкретной территории или возрастной группы
- б) выявление одного или нескольких предвестников эпидемического 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 вируса ранее не циркулировавших на данной территории

Оперативный эпидемиологический анализ

Разработана классификация очагов ВЭБ-инфекции:

- а) в зависимости от фазы течения инфекции:
 - активные, где присутствуют больные первичной и реактивированной ВЭБ - инфекцией
 - латентные, в которых присутствуют индивидуумы с латентной ВЭБ - инфекцией
- б) в зависимости от места формирования очага:
 - домашние очаги
 - очаги в организованных коллективах (медицинских, детских образовательных организациях, организациях социального обслуживания и т.д.)

Эпидемиологический диагноз

Определены характеристики, которые необходимо отразить при формулировке эпидемиологического диагноза:

- а) для ВЭБ-инфекции на территории:
 - характер заболеваемости первичной и реактивированной ВЭБ-инфекцией
 - уровень превалентности ВЭБ-инфекции
 - перечень территорий риска
 - перечень групп риска первичного инфицирования и реактивации ВЭБ-инфекции
 - причины эпидемического неблагополучия
- б) для очага ВЭБ-инфекции:
 - очаг активный или латентный
 - сформирован по месту жительства или в организованном коллективе
 - число больных разными формами ВЭБ-инфекции в очаге
 - границы очага
 - продолжительность существования очага
 - источник инфекции
 - число контактных лиц, их поло-возрастная и иммунологическая характеристика
 - механизм, пути и факторы передачи

Рисунок 9 – Диагностическая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией

Управленческая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией



Рисунок 10 – Управленческая подсистема эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией

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 atopическим 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 avidности 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 avidности 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Соломай Т.В. Осведомленность врачей об инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т.В. Соломай, М.М. Куликова // Санитарный врач. – 2019. - №7. – С. 30 - 41.**

2. **Соломай Т.В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 186-192.**

3. **Соломай Т.В. Роль Эпштейна-Барр вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии печени / Т.В. Соломай, Т.А. Семеновко, М.Ю. Иванова // Вопросы вирусологии. – 2019. – Т. 64, №5. – С. 215-220.**

4. **Соломай Т.В. Вирусные гепатиты В, С и инфекционный мононуклеоз: эпидемиологическое сходство и различия/ Т.В. Соломай, Т.А. Семеновко // Вопросы вирусологии. 2020. – Т. 65, №1. - С. 27-34.**

5. **Куликова М.М. Оценка эпидемической ситуации при диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, у лиц 15 лет и старше с описанием клинического случая/ М.М. Куликова, Т.В. Соломай //Санитарный врач. – 2020. - №2. – С. 20-27.**

6. **Соломай Т.В. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов / Т.В. Соломай, Т.А. Семеновко, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, М.Н. Корниенко, Р.Е. Бошнян, С.А. Голосова, И.В. Иванова // Анализ риска здоровью. – 2020. - №2. – С. 135-142.**

7. **Соломай Т.В. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Санитарный врач. – 2020. - №9. – С. 30-42.**

8. **Соломай Т.В. Патология желудочно-кишечного тракта при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Инфекционные болезни. Новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, №3 (34). – С. 74-78.**

9. **Соломай Т.В. Роль детей и взрослых как резервуара возбудителей в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей / Т.В.**

Соломай, Т.А. Семенов, Н.Н. Филатов, К.Б. Колбутова, Д.Ю. Олейникова, Н.В. Каражас // *Детские инфекции*. – 2020. – Т. 19, №3. – С. 5-11.

10. Соломай Т.В. Вирус Эпштейна-Барр: разработка вакцин/ Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, Н.Н. Филатов, М.П. Костинов, Н.И. Ильина // *Иммунология*. – 2020. - Т.41, №4. – С. 381-390.

11. Соломай Т.В. Сезонность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т.В. Соломай, Н.Н. Филатов // *Журнал инфектологии*. – 2020. - Т.12, №4. - С. 93 - 100.

12. Соломай Т.В. Сходство проявлений эпидемических процессов инфекционного мононуклеоза и инфекций верхних дыхательных путей / Т.В. Соломай, Н.Н. Филатов, А.Н. Каира, В.Ф. Лавров, А.А. Кузин, Е.В. Ланцов // *Вестник российской военно-медицинской академии*. – 2020. – Т. 71, №3. – С. 46-51.

13. Соломай Т.В. Предотвращение передачи в медицинских организациях инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (обзор литературы) / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов // *Гигиена и санитария*. – 2021. – Т.100, №1. – С. 36-41.

14. Соломай Т.В. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, П.А. Веселовский, Н.Л. Пульнова, Т.П. Готвянская, С.А. Голосова, И.В. Иванова, Р.Е. Бошнян, Д.Ю. Кулаков // *Пермский медицинский журнал*. – 2021. – Т.38, №1. – С. 46-63.

15. Соломай Т.В. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, Н.Н. Филатов, С.Л. Ведунова, В.Ф. Лавров, Д.И. Смирнова, А.В. Грачёва, Е.Б. Файзулов // *Вопросы вирусологии*. – 2021. – Т.66, №2. – С.152 - 161.

16. Соломай Т.В. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, Е.И. Исаева, Е.Н. Ветрова, А.И. Чернышова, Э.В. Роменская, Н.В. Каражас // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. - 2021. - Т.11, №2. — С. 55-62.

17. Соломай Т.В. Распространённость антител к вирусу Эпштейна-Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор и метаанализ / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, А.И. Блох // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2021. – Т.65, №3. – С. 276-286.

18. Соломай Т.В. Оценка эффективности средств химической дезинфекции в отношении вируса Эпштейна-Барр / Т.В. Соломай, Е.И. Исаева, Е.Н. Ветрова, А.И.

Чернышова, Т.А. Семенов, Л.Г. Пантелеева // Дезинфекционное дело. – 2021. - №3. – С. 40-48.

19. **Соломай Т.В.** Риск развития болезней системы кровообращения на примере нарушений ритма сердца у пациентов с серологическими маркерами Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, Н.Н. Филатов, Р.И. Хабазов, Н.В. Дупик, Д.П. Дундуа, Н.А. Колышкина, А.В. Конев // Анализ риска здоровью. – 2021. - № 3. – С. 150-159.

20. **Соломай Т.В.** Роль С-реактивного белка, неоптерина и мелатонина в диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, Т.П. Готвянская, М.В. Коноплева, С.А. Давтян, А.П. Суслов, Н.И. Ильина // Иммунология. – 2021. – Т.42, №5. – С. 502–510.

21. **Соломай Т.В.** Территориальные особенности эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, С.Н. Кузин, В.Г. Акимкин // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2021. - Т. 10, № 4. - С. 81–89.

22. **Соломай Т.В.** Обоснование стратегии неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, Н.И. Ильина // Иммунология. – 2021. – Т. 42, №6. – С. 686-696.

23. **Соломай Т.В.** Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, А.В. Тутельян, М.В. Боброва // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2021. – Т. 98, №6. – С. 685-696.

24. **Соломай Т.В.** Научное обоснование создания и перспективы развития системы эпидемиологического надзора за инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т.В. Соломай, Е.Г. Симонова, Т.А. Семенов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, №1. – С. 21-31.

25. Куликова М.М. Клинико-лабораторные особенности первичной острой и реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей (систематический обзор и метаанализ) / М.М. Куликова, **Т.В. Соломай**, Т.А. Семенов // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, №1. – С. 49-55.

26. **Соломай Т.В.** Роль активной герпес-вирусной инфекции в формировании atopического дерматита и псориаза / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, С.Л. Ведунова, Е.И. Исаева, Е.Н. Ветрова, Н.В. Каражас // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42, №3. – С. 94–102.

27. **Соломай Т.В.** Роль активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции в развитии цереброваскулярных болезней / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, Е.И. Исаева, Е.Н. Ветрова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. - № 2. – С. 34-41.
28. **Соломай Т.В.** Эпштейна-Барр вирусная инфекция – глобальная эпидемиологическая проблема / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов // Вопросы вирусологии. – 2022. Т. 67, №4. – С. 265-277.
29. **Соломай Т.В.** Вирус Эпштейна-Барр: оценка вариабельности генов gp350 и EBNA2 / Т.В. Соломай, М.В. Малахова, Е.А. Шитиков, Д.А. Беспярых, В.А. Веселовский, Т.А. Семенов, Д.И. Смирнова, А.В. Грачева, Е.Б. Файзулов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2022. – Т. 40, №3. – С. 32-40.
30. **Соломай Т.В.** Прогнозные сценарии развития эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, на этапе отсутствия мер специфической профилактики и при их внедрении / Т.В. Соломай, А.В. Семенов, Г.Ю. Никитина, А.Н. Шувалов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, №1. – С. 60–69.
31. Тутельян А.В. Инфекционный мононуклеоз: эпидемиологические последствия диагностических ошибок / А.В. Тутельян, **Т.В. Соломай**, С.Н. Кузин, А.Н. Каира, Т.А. Семенов // Здоровье населения и среда обитания. - 2023. - Т. 31, № 6. - С. 57-63.
32. **Соломай Т.В.** Особенности саморегуляции эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4) / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, В.Г. Акимкин // Вопросы вирусологии. – 2023. – Т. 68, №4. – С. 343–354.
33. Куликова М.М. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: от информированности медицинского персонала к организации противоэпидемических мероприятий / М.М. Куликова, Г.Ю. Никитина, **Т.В. Соломай**, Э.В. Жукова, А.В. Семенов, Т.П. Готвянская // Санитарный врач. – 2023. - № 10. – С. 618-629.
34. Свитич О.А. Возможности банка биологических образцов для серологического мониторинга инфекционной заболеваемости / О.А. Свитич, В.В. Зверев, **Т.В. Соломай**, Т.А. Семенов, А.В. Ноздрачева, Т.П. Готвянская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – С. 618-629.
35. **Соломай, Т.В.** Экономическое бремя инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в Российской Федерации/ Т.В. Соломай, Е.М. Воронин, Т.А. Семенов,

Е.В. Лаврухина, С.Н. Кузин, А.В. Тутельян, В.Г. Акимкин // *Здоровье населения и среда обитания*. - 2024. - Т. 32, № 3. - С. 7-14.

36. **Линок, А.П.** Современные тенденции развития эпидемического процесса внебольничных пневмоний и их связь с инфекциями верхних дыхательных путей/ **А.П. Линок, М.М. Куликова, Т.В. Соломай, А.В. Линок, А.В. Семененко, Г.Ю. Никитина** // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 13–20.

37. **Семененко, Т.А.** Роль возбудителей вирусных инфекций верхних дыхательных путей в формировании эпидемического подъема заболеваемости в сезон 2022-2023 гг. в Москве/ **Т.А. Семененко, Е.И. Бурцева, А.В. Ноздрачева, Т.В. Соломай, С.В. Углева, Т.П. Готвянская, Е.А. Мукашева, О.Е. Латышев, Е.Н. Ветрова, Н.А. Никитенко, Е.М. Бурмистров, А.В. Тутельян, С.Н. Кузин, В.Г. Акимкин** // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 21–30.

38. **Семененко, Т.А.** Банк данных геномных последовательностей патогенных микроорганизмов и его роль в осуществлении эпидемиологического надзора/ **Т.А. Семененко, В.Г. Акимкин, Т.В. Соломай** // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024. – Т. 23, № 11 – С. 4185.

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