

СЕЗОННОСТЬ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР

Т.В. Соломай¹, Н.Н. Филатов^{2,3}

¹Межрегиональное управление № 1 ФМБА России, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Seasonality of infection caused by Epstein – Barr virus

T.V. Solomay¹, N.N. Filatov^{2,3}

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

²Research Institute of vaccines and sera named after I. I. Mechnikov, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

В литературе приводятся противоречивые данные о наличии сезонности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр.

Цель: оценка внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве.

Материалы и методы: анализ проведен по данным официальной статистики и результатам лабораторных исследований (иммуноглобулины М к капсидному и G к раннему антигенам, ДНК вируса Эпштейна – Барр в крови и слюне), проведенным в филиалах ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО» за период 2014–2018 гг. Для статистической обработки использовали общепринятые методы.

Результаты. Выявлены: сезонный подъем заболеваемости инфекционным мононуклеозом в холодное время года с двумя пиками осенью и весной; наличие сильной прямой корреляционной связи между внутригодовой заболеваемостью и частотой выявления ДНК вируса в крови, иммуноглобулинов М к капсидному и G к раннему антигенам на 100 тыс. населения; распределение выявляемости маркеров на 100 обследованных от максимальной к минимальной (ДНК вируса в слюне, иммуноглобулины G к раннему антигену, иммуноглобулины М к капсидному антигену, ДНК вируса в крови); достоверное превышение выявляемости иммуноглобулинов G к раннему, М к капсидному и ДНК вируса в крови на 100 обследованных в теплое время года; наличие во внутригодовой динамике частоты выявления ДНК вируса в слюне на 100 тыс. населения сезонного подъема с октября по июнь, отражающего наличие источников инфекции в популяции.

Заключение. Использование показателей частоты выявления маркеров острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, позволило с высокой долей вероятности определить наличие двухволнового сезонного подъема заболеваемости, что не позволяли сделать данные официальной статистики, не учитывающие результаты лабораторных исследований.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр, внутригодовая динамика заболеваемости, инфекционный мононуклеоз, сезонность.

Abstract

The literature provides conflicting data on the presence of seasonality of infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV). The aim of the work was to assess the annual dynamics of the incidence of infectious mononucleosis in Moscow. Materials and methods. The analysis was carried out according to the official statistics and the results of laboratory studies (IgM VCA, IgG EA, EBV DNA in blood and saliva), conducted in the branches of LLC "Independent laboratory INVITRO" for the period 2014-2018. Were used conventional statistical methods. Results. Identified: seasonal rise in the incidence of infectious mononucleosis in the cold season with two peaks in autumn and spring; the presence of a strong direct correlation between the annual incidence and the frequency of detection of EBV DNA in the blood, IgM VCA, IgG EA per 100 thousand population; the distribution of detectability of markers per 100 examined from the maximum to the minimum (EBV DNA in saliva, IgG EA, IgM VCA, EBV DNA in the blood); a significant excess of detectability IgG EA, IgM VCA and EBV DNA in blood per 100 examined in the warm season; the presence in the annual dynamics of the frequency of detection of EBV DNA in saliva per 100 thousand population seasonal rise from October to June, reflecting the presence of sources of infection in the population. Conclusion. The use of indicators of the frequency of detection of markers of acute EBV infection allowed with a high probability to determine the presence of two seasonal wave rise in morbidity, which did not allow making official statistics that do not take into account the results of laboratory studies.

Key words: Epstein-Barr virus, annual dynamics of morbidity, infectious mononucleosis, seasonality.

Введение

Для большинства инфекционных нозологий сезонность является характерным признаком внутригодовой динамики заболеваемости. Знание особенностей изменения интенсивных показателей по месяцам позволяет планировать и своевременно проводить профилактические и противоэпидемические мероприятия, снижая тем самым потенциальный экономический ущерб.

В то же время есть ряд инфекций, для которых на настоящий момент наличие сезонности является спорным. К таким заболеваниям относится инфекционный мононуклеоз, возбудителем которого в преобладающем большинстве случаев является вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) – герпес-вирус четвертого типа.

Инфекция, вызванная ВЭБ, относится к хроническим рецидивирующим заболеваниям человека. Первая встреча с возбудителем происходит внутриутробно или в детском возрасте [11 – 16]. Более старшие возрастные группы также вовлекаются в эпидемический процесс. Для них характерна реактивация ВЭБ-инфекции. Первичная инфекция у взрослых развивается крайне редко, поскольку у лиц старше 18 лет маркеры перенесенной Эпштейна – Барр-вирусной инфекции, по данным разных авторов, определяются в 80 – 100% случаев [9, 10, 13].

Сведения о наличии сезонности инфекционного мононуклеоза описаны в незначительном числе работ. Например, о том, что наиболее высокие показатели внутригодовой заболеваемости приходятся на зимне-весенний период, свидетельствуют результаты исследования, проведенного в Белгороде, где, по данным официальной статистики за 2002 – 2004 гг., пиковые значения показателей были зарегистрированы в феврале – мае [6].

В Нижнем Новгороде проведено изучение влияния климатических факторов (температура и влажность воздуха, инсоляция, количество осадков) на внутригодовую динамику заболеваемости в различных возрастных группах по данным официальной статистики. О подтверждении диагноза результатами лабораторных исследований не сообщается. Установлено, что для всех возрастов в 2010 – 2015 гг. имели место два сезонных подъема, приходящиеся на раннюю весну и позднюю осень. Период снижения заболеваемости отмечался в летние месяцы и ранней осенью. Влияние климатических факторов на динамику заболеваемости было неоднозначным. Во всех возрастных группах обратная зависимость внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом выявлена только для температуры воздуха [1].

В другом исследовании, проведенном в Северной Шотландии, напротив, изучали сезонные коле-

бания частоты выявления положительных результатов лабораторных исследований на протяжении 16 лет с 1997 по 2012 г. При этом авторы отмечают, что использованная тест-система Monospot обладает достаточно низкой чувствительностью (85%), а результаты более чувствительных серологических исследований анализу не подвергались. Оценивался процент положительных проб от числа обследованных, который был наиболее высоким в феврале и наиболее низким в августе [2].

Еще одна попытка оценить сезонность инфекционного мононуклеоза была предпринята израильскими учеными. Анализу были подвергнуты архивные данные заболеваемости этой инфекцией молодых людей, проходящих службу в вооруженных силах страны, за период с 1978 по 2009 г. Установлено, что многолетний среднемесячный уровень заболеваемости был достоверно выше летом (максимум в августе), нежели зимой (минимум в феврале). Сопоставление с заболеваемостью совокупного населения не приводится [3].

В Санкт-Петербурге по результатам наблюдения за 207 детьми в возрасте от 1 до 17 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом инфекционного мононуклеоза в 2006 – 2008 гг. установлено, что среди лиц дошкольного возраста 54,5% случаев заболевания приходилось на весенний период, в то время как случаи заболевания школьников равномерно регистрировались осенью, зимой и весной. Только летом отмечено меньше всего случаев инфекционного мононуклеоза (6% от общего числа зарегистрированных) [7]. Представленные данные отражают структуру сезонного распределения инфекционного мононуклеоза, но не показатели заболеваемости.

В ряде работ сообщается об отсутствии выраженных внутригодовых изменений заболеваемости инфекционным мононуклеозом. Так, в Турции среди 44 детей, поступивших в одну и ту же детскую больницу в период с 2000 по 2006 г., статистически значимых различий в сезонном распределении больных не выявлено [4]. Аналогичные данные были получены при анализе историй болезни 23 взрослых пациентов в Республике Мордовия, обратившихся за медицинской помощью по поводу инфекционного мононуклеоза за период с 2009 по 2013 г. Показано, что, несмотря на то, что наибольшее число пациентов наблюдалось в мае, январе и августе, выраженная сезонность не определялась [5]. Результаты приведенных исследований также только свидетельствуют о структуре внутригодового распределения случаев заболевания, но не отражают интенсивные показатели.

Анализ литературных данных показал, что при изучении сезонности были использованы разные подходы:

– изучение структуры распределения пациентов с подтвержденным диагнозом инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии по месяцам;

– оценка интенсивных показателей заболеваемости по данным официальной статистики методом сплошной выборки без учета лабораторного подтверждения диагноза;

– оценка интенсивных показателей заболеваемости в отдельно взятой группе молодых лиц мужского пола;

– анализ выявляемости положительных результатов лабораторных исследований (в % от обследованных) на отдельно взятой территории методом сплошной выборки за продолжительный период времени.

Отсутствие общности подходов в оценке сезонности инфекционного мононуклеоза, а также географические различия изучаемых территорий не позволяют сопоставить результаты ранее проведенных исследований. Для сравнительного анализа общепринятым является использование интенсивных показателей заболеваемости. Однако для такой нозологии, как инфекционный мононуклеоз, этого может быть недостаточно. Многообразие клинических проявлений данной инфекции затрудняет постановку диагноза, что может приводить к «ложному» снижению или росту показателей. В большинстве случаев диагноз ставится без лабораторного подтверждения [8]. Только в последние годы лабораторные методы диагностики получили широкое распространение и позволяют с высокой точностью выявлять острые формы ВЭБ-инфекции. Лучше всего лабораторная диагностика налажена в крупных городах.

Цель исследования — оценка внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве по данным официальной статистики и результатам лабораторных исследований, проведенных в филиалах ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО» на данной территории.

Материалы и методы

Для оценки внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом были использованы данные официальной статистики по форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (утв. приказом Росстата от 28.01.2014 г. № 52). Рассчитывались средние многолетние интенсивные показатели заболеваемости для каждого месяца за период с 2014 по 2018 г. За сезонный подъем принимались показатели, превышающие верхний предел фоновой заболеваемости, рассчитанный в соответствии с методикой И.П. Палтышева, А.Н. Герасимова [17]. Всего анализу было подвергнуто 11 627 случаев инфекционного мононуклеоза.

Результаты лабораторных исследований, предоставленных ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО» (далее — ИНВИТРО), оценивали за период с 2014 по 2018 г. Методом иммуноферментного анализа проводилось выявление маркеров острой фазы ВЭБ-инфекции — иммуноглобулинов М (IgMVCA) к капсидному антигену (обследовано 98 082 чел.) и иммуноглобулинов G (IgGЕА) к раннему антигену (обследовано 54 289 чел.). Идентификация ДНК ВЭБ в слюне (обследовано 11 057 чел.) и крови (обследовано 17 022 чел.) пациентов проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). На протяжении всего периода наблюдения использовались тест-системы одного производителя, чувствительность которых более 95%.

Для каждого показателя определялась стандартная ошибка среднего (m). Для оценки достоверности полученных результатов использовался критерий Стьюдента (t). Оценка связи двух явлений проводилась методом расчета коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты и обсуждение

Анализ внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве за период 2014–2018 гг. позволил выявить сезонный подъем в холодный период года (рис. 1). Превышение верхнего предела фоновой заболеваемости отмечено с октября по май (продолжительность 8 месяцев). Интенсивный рост заболеваемости начинается в сентябре и достигает максимума в октябре: различия между средними многолетними уровнями в сентябре и августе ($t = 2,38$; $p < 0,05$), а также в октябре и сентябре ($t = 4,3$; $p < 0,01$) достоверны. В ноябре — январе наблюдается снижение показателей, достоверные различия установлены между значениями декабря и ноября ($t = 2,24$; $p < 0,05$). В феврале и апреле выявлены два незначительных пика, после чего с мая по август отмечается плавное снижение заболеваемости (различия между соседними месяцами недостоверны).



Рис. 1. Внутригодовая динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве: средние многолетние уровни за период 2014–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

Учитывая отсутствие нормативно-правовых актов, устанавливающих требования к обязательному лабораторному подтверждению диагноза «инфекционный мононуклеоз», можно предположить, что в ряде случаев диагноз был выставлен на основании только клинических данных. Схожесть отдельных проявлений инфекции, вызванной ВЭБ, с другими нозологиями, может приводить к необоснованному завышению или занижению числа случаев инфекционного мононуклеоза и искажать картину «сезонности».

Согласно данным литературы, лабораторными признаками острой ВЭБ-инфекции является обнаружение у больного иммуноглобулинов М к капсидному антигену (IgM VCA), иммуноглобулинов G к раннему антигену (IgG EA), а также генетического материала вируса в крови. Выявление ДНК ВЭБ в слюне также может характеризовать острый процесс, но в ряде случаев положительные результаты исследования могут быть выявлены у лиц с отсутствием характерных клинических проявлений инфекционного мононуклеоза [13, 16, 18, 19]. Тем не менее, результаты этого исследования имеют эпидемиологическое значение, поскольку отражают действие наиболее характерного для инфекции воздушно-капельного пути передачи.

По данным, предоставленным ИНВИТРО, за 2014 – 2018 гг. была проанализирована частота выявления IgM VCA, IgG EA, ДНК ВЭБ в крови и слюне. Частоту выявления рассчитывали на 100 тысяч населения исследуемой территории для каждого маркера по средним многолетним уровням в динамике по месяцам (рис. 2, 3) и проводили корреляционный анализ с внутригодовой заболеваемостью инфекционным мононуклеозом в Москве.

Изучение внутригодовой динамики частоты выявления маркеров острой ВЭБ-инфекции выявило наличие сезонного подъема преимущественно в холодный период года. Превышение верхнего предела фонового значения для ДНК ВЭБ в слюне (с октября по июнь), IgM VCA (с сентября по июнь),

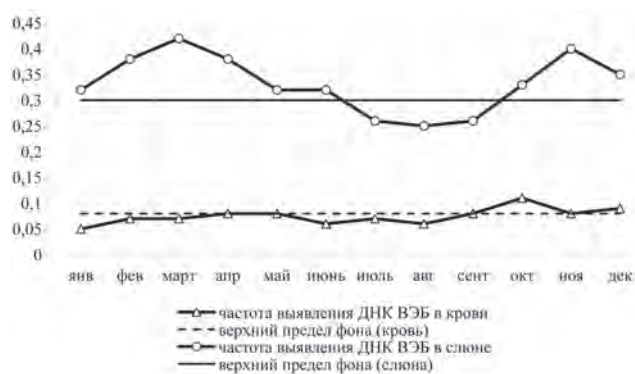


Рис. 2. Частота выявления ДНК ВЭБ в крови и слюне (на 100 тысяч населения территории) и верхний предел фоновых значений для этих показателей

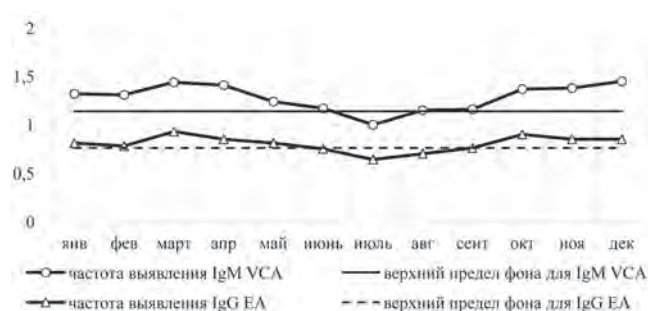


Рис. 3. Частота выявления IgM VCA и IgG EA (на 100 тысяч населения территории) и верхний предел фоновых значений для этих показателей

IgG EA (с октября по май) имело два пика. Первый приходился на конец года (ДНК ВЭБ в слюне – ноябрь; IgM VCA – декабрь; IgG EA – октябрь), второй – на март. Внутригодовой динамика изменения показателя частоты выявления ДНК ВЭБ в крови характеризовалась более коротким сезонным подъемом: превышение верхнего предела фонового значения отмечено только в октябре и декабре. В то же время в апреле и мае показатели выявления ДНК ВЭБ в крови достигают верхнего предела фона по сравнению с соседними месяцами (март и июнь).

Корреляционный анализ частоты выявления каждого маркера острой ВЭБ-инфекции с внутригодовой заболеваемостью инфекционным мононуклеозом в Москве выявил наличие сильной прямой связи ($r \geq 0,7$) для частоты выявления ДНК ВЭБ в крови, IgM VCA и IgG EA. Между частотой выявления ДНК ВЭБ в слюне и внутригодовой заболеваемостью установлено наличие прямой связи средней силы.

Также проведена оценка выявляемости маркеров на 100 обследованных в динамике по месяцам (рис. 4). Данный показатель показывает, насколько точно и своевременно был выставлен диагноз ВЭБ-инфекции, и не зависит от сезонных колебаний заболеваемости. Исследование выявляемости маркеров в динамике по месяцам позволит выявить периоды года, когда диагноз устанавливается с большей точностью.

Самая высокая выявляемость за исследуемый период установлена для ДНК ВЭБ в слюне (35,26 на 100 обследованных). Различия с аналогичными показателями для IgG EA (17,33), IgM VCA (15,33) и ДНК ВЭБ в крови (4,17) достоверны ($t = 37,54; 42,79; 65,54$ при $p \leq 0,01$ соответственно). Выявляемость IgG EA заняла второе ранговое место и была достоверно выше следующих за ней показателей выявляемости IgM VCA ($t = 10,0; p \leq 0,01$) и ДНК ВЭБ в крови ($t = 60,0; p \leq 0,01$). В свою очередь, различия между выявляемостью IgM VCA и ДНК ВЭБ в крови также были достоверны ($t = 58,10; p \leq 0,01$).

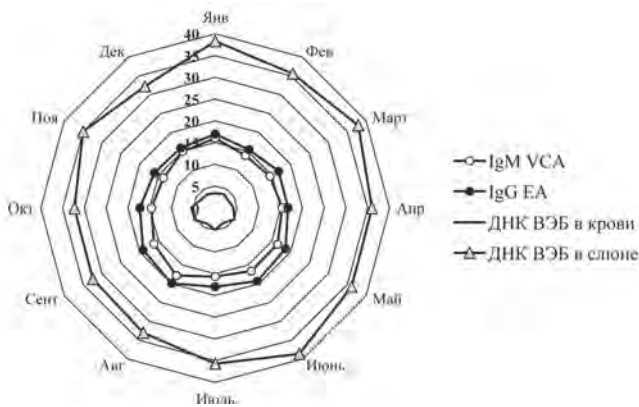


Рис. 4. Выявляемость маркеров острой формы ВЭБ-инфекции в 2014 – 2018 гг. по месяцам на 100 обследованных

При сравнении показателей выявляемости в теплое (май – октябрь) и холодное (ноябрь – апрель) время года выявлено достоверное превышение выявляемости ДНК ВЭБ в крови, IgM VCA и IgG EA в теплый период ($t = 3,63; 6,27$ и $7,08$ при $p \leq 0,01$ соответственно). Показатели выявляемости ДНК ВЭБ в слюне не имели достоверных отличий в зависимости от периода года ($t = 1,22; p > 0,05$).

Отличием настоящего исследования от ранее проведенных [1 – 7] стало совмещение нескольких подходов в изучении сезонности ВЭБ-инфекции. Впервые параллельному анализу подвергнуты данные официальной статистики и результаты лабораторных исследований на маркеры острой ВЭБ-инфекции на одной территории.

Ввиду того, что ИНВИТРО не является монополистом на рынке, и аналогичные исследования на выбранной территории проводятся в других лабораториях разных форм собственности, частота встречаемости острой ВЭБ-инфекции в популяции по лабораторным данным не изучалась. В то же время формат выборки и наличие сильной прямой корреляционной связи между внутригодовой динамикой заболеваемости и частотой выявления IgM VCA, IgG EA и ДНК ВЭБ в крови позволил оценить изменение показателей по месяцам, а по частоте выявления ДНК ВЭБ в слюне можно судить о числе источников инфекции в популяции в разные периоды времени и использовать данный показатель для сравнительного анализа.

Благодаря сопоставлению внутригодовой динамики показателей заболеваемости и частоты выявления IgM VCA, IgG EA и ДНК ВЭБ в крови выдвинуто предположение о наличии более выраженного сезонного подъема заболеваемости инфекционным мононуклеозом в весенние месяцы, чем тот, который отображают данные официальной статистики. Вероятной причиной недоучета

заболеваемости в этот период года может служить регистрируемый в указанные месяцы сезонный подъем заболеваемости ОРВИ.

Подтверждением данному предположению стала достоверно более высокая выявляемость на 100 обследованных IgG EA, IgM VCA и ДНК ВЭБ в крови в период отсутствия сезонного подъема заболеваемости ОРВИ (теплое время года), свидетельствующая о точности оценки клинических проявлений инфекции при назначении лабораторного обследования. О прохождении диагноза «Инфекционный мононуклеоз» под маской ОРВИ говорят и результаты других исследователей [8, 20].

Полученные данные о ранжировании выявляемости маркеров острой ВЭБ-инфекции на 100 обследованных по убыванию (ДНК ВЭБ в слюне, IgG EA, IgM VCA, ДНК ВЭБ в крови) отображают продолжительность времени, в течение которого каждый маркер присутствует в организме пациента и могут быть использованы практикующими врачами для определения сроков проведения обследования. Так, по данным литературы, самой продолжительной является персистенция возбудителя в лимфоидной ткани верхних дыхательных путей, а генетический материал вируса с высокой частотой выявляется не только у пациентов с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, но и у практически здоровых лиц [18, 19, 24, 25]. Период циркуляции IgG EA начинается от нескольких недель с момента развития острой ВЭБ-инфекции и может продолжаться до года. До 3 месяцев продолжается циркуляция в крови IgM VCA [21]. Наиболее кратковременным является нахождение вируса в крови – в продроме и самом начале острой фазы инфекции, что обуславливает его низкую выявляемость [22, 23].

Выводы

1. Проведенное исследование позволило установить наличие продолжительного сезонного подъема ВЭБ-инфекции в Москве в холодное время года с двумя пиками осенью и весной.

2. По данным официальной статистики весенний подъем заболеваемости был менее выражен, нежели при изучении сезонности с использованием показателей частоты выявления IgM VCA, IgG EA и ДНК ВЭБ в крови. Это свидетельствует о недоучете заболеваемости инфекционным мононуклеозом в весенний период на фоне сезонного подъема ОРВИ.

3. Подтверждением высокой вероятности прохождения инфекционного мононуклеоза под маской ОРВИ является достоверно более высокая выявляемость на 100 обследованных IgG EA, IgM VCA и ДНК ВЭБ в крови в теплое время года – в период отсутствия сезонного подъема заболеваемости ОРВИ.

4. Наличие сильной прямой корреляционной связи ($r \geq 0,7$) между частотой выявления ДНК ВЭБ в крови, IgMVCA, IgGЕА на 100 тыс. населения и внутригодовой динамикой заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве позволяет использовать показатели частоты выявления указанных маркеров для более точной оценки сезонности ВЭБ-инфекции, нежели данные официальной статистики, не обусловленные лабораторным подтверждением диагноза.

5. Отсутствие сильной корреляционной связи между частотой выявления ДНК ВЭБ в слюне на 100 тыс. населения и внутригодовой заболеваемостью инфекционным мононуклеозом в Москве не позволяет использовать данный показатель для оценки сезонности ВЭБ-инфекции. В то же время по частоте выявления ДНК ВЭБ в слюне можно судить о числе источников инфекции в популяции в разные периоды времени и использовать данный показатель для сравнительного анализа.

6. Установлено, что самая высокая выявляемость на 100 обследованных характерна для ДНК ВЭБ в слюне (35,26). Выявляемость IgGЕА (17,33), IgMVCA (15,33) и ДНК ВЭБ в крови (4,17) заняла второе, третье и четвертое место соответственно, различия между всеми показателями достоверны. Выявленная закономерность соотносится с продолжительностью присутствия каждого из указанных маркеров в организме пациента.

Литература

1. Филатова, Е.Н. Влияние сезонных факторов на динамику уровня заболеваемости инфекционным мононуклеозом в разных возрастных группах (на примере Нижнего Новгорода) / Е.Н. Филатова, Л.А. Солнцев, О.В. Уткин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2017. — №22(2). — С. 79–85.
2. Visser E., Milne D., Collacott I., McLernon D., Counsell C., Vickers M. The epidemiology of infectious mononucleosis in Northern Scotland: a decreasing incidence and winter peak. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 151.
3. Levine H., Mimouni D., Grotto I., Zahavi A., Ankol O., Huerta-Hartal M. Secular and seasonal trends of infectious mononucleosis among young adults in Israel: 1978–2009. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2012; 31 (5): 757–60.
4. Cengiz A.B., Cultu-Kantaroglu O., Seçmeer G., Ceyhan M., Kara A., Gürgey A. Infectious mononucleosis in Turkish children. *Turk. J. Pediatr.* 2010; 52 (3): 245–54.
5. Маркосьян, Н.С. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза в Республике Мордовия / Н.С. Маркосьян [и др.] // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». — 2014. — Т. 16 (12). — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskie-aspekty-infektsionnogo-mononukleoz-a-v-respublike-mordoviya>
6. Зарудский, А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика инфекционного мононуклеоза на современном этапе / А.А. Зарудский, А.В. Болдырев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2005. — №1 (21). — С. 209–212.
7. Баннова, С.Л. Сравнительная характеристика инфекционного мононуклеоза Эпштейна — Барр вирусной природы у детей дошкольного и школьного возраста / С.Л. Баннова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. — 2010. — Т. XVII, №2. — С. 43–45.
8. Арова, А.А. «Клинические маски» инфекционного мононуклеоза. Пути терапевтической коррекции / А.А. Арова [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 26–31.
9. Котлова, В.Б. Оптимизация лечения Эпштейна — Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей / В.Б. Котлова, С.П. Кокорева, А.В. Трушкина // Детские инфекции. — 2015. — № 3. — С. 43–48.
10. Исаева, Н.В. Диагностика заболеваний, связанных с вирусом Эпштейна — Барр в Хабаровском крае / Н.В. Исаева [и др.] // Дальневосточный Журнал Инфекционной патологии. — 2005. — №7. — С. 68–69.
11. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 343, no. 7, P. 481–492.
12. Yang, E. V. The chronic mononucleosis syndrome / E. V. Yang / *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 122, № 3. — P. 205–212.
13. Бошнян, Р.Е. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна — Барр: эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика : автореф. дисс.... канд. мед. наук / Р.Е. Бошнян. — 2009. — 25 с.
14. Антонова, М.В. Сравнительная характеристика клинического течения и лабораторных данных первичной Эпштейн-Барр вирусной инфекции и ее реактивации у детей различных возрастных групп / М.В. Антонова [и др.] // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. — 2016. — №3 (14), Т. 2. — С. 19–24.
15. Антонова, М.В. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза Эпштейн-Барр вирусной этиологии в возрастном аспекте / М.В. Антонова [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. — 2014. — №5 (54), Т.10. — С.65–67.
16. Минакова, Е.Ю. Герпесвирусные инфекции и токсоплазмоз в системе эпидемиологического надзора за оппортунистическими инфекциями : автореф. дисс ... канд. мед. наук / Е.Ю. Минакова. — Омск, 2011. — 23 с.
17. Палтышев, И.П. Методика определения сроков начала и окончания сезонных подъемов / И.П. Палтышев, А.Н. Герасимов // Теоретические проблемы эпидемиологии и иммунологии. Тезисы докладов конференции. — Нальчик, 1986. — С. 52–55.
18. Щубелко, Р.В. Этиологические факторы часто рецидивирующих воспалительных заболеваний ротоглотки — первый шаг к пониманию проблемы / Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2018. — №1. — С. 62–72.
19. Азнабаева, Л.Ф. Вирус Эпштейна — Барр при хронической воспалительной патологии верхних дыхательных путей / Л.Ф. Азнабаева, А.Х. Салахова, Н.А. Арефьева // Новости «Вектор-Бест». — 2013. — № 1 (67). — С. 12–14.
20. Азнабаева, Л.Ф. Ранняя лабораторная диагностика инфекционного мононуклеоза у детей / Л.Ф. Азнабаева, Н.В. Турукина, А.В. Жестков // Новости «Вектор-Бест». — 2011. — № 2 (60). — С. 7–10.
21. Астраханцева, И.В. Изучение профилей специфического иммунного ответа у детей при инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна — Барр / И.В. Астраханцева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2011 — № 4. — С. 40–44.
22. Hoshino Y, Nishikawa K, Ito Y, Kuzushima K, Kimura H. 2011. Kinetics of Epstein-Barr virus load and virus-specific CD8⁺ T cells in acute infectious mononucleosis. *J Clin Virol* 50: 244-246. doi:10.1016/j.jcv.2010.11.017.

23. Hochberg D, Souza T, Catalina M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Thorley-Lawson DA. 2004. Acute infection with Epstein-Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells. *J Virol* 78: 5194-5204. doi:10.1128/JVI.78.10.5194-5204.2004.

24. Fafi-Kremer S, Morand P, Brion JP, Pavese P, Baccard M, Germi R, Genoulaz O, Nicod S, Jolivet M, Ruigrok RW, Stahl JP, Seigneurin JM. 2005. Long-term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 191: 985-989. doi:10.1086/428097.

25. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, Vezina HE, Thomas W, Hogquist KA. 2013. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis* 207: 80-88. doi:10.1093/infdis/jis646.

References

1. Filatova E.N., Solncev L.A., Utkin O.V. Influence of seasonal factors on the dynamics of the incidence of infectious mononucleosis in different age groups (on the example of Nizhny Novgorod). *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*.2017; 22(2):79-85(in Russian).

2. Visser E., Milne D., Collacott I., McLernon D., Counsell C., Vickers M. The epidemiology of infectious mononucleosis in Northern Scotland: a decreasing incidence and winter peak. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 151.

3. Levine H., Mimouni D., Grotto I., Zahavi A., Ankol O., Huerta-Hartal M. Secular and seasonal trends of infectious mononucleosis among young adults in Israel: 1978 – 2009. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2012; 31 (5): 757 – 60.

4. Cengiz A.B., Cultu-Kantaroglu O., Seçmeer G., Ceyhan M., Kara A., Gürgey A. Infectious mononucleosis in Turkish children. *Turk. J. Pediatr.* 2010; 52 (3): 245 – 54.

5. Markos'jan N.S., Jurlova Ju.Ju., Ampleeva N.P., Al'mjasheva R.Z., Ignat'ev V.N. Clinical and epidemiological aspects of infectious mononucleosis in the Republic of Mordovia. *Jelektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik «Zdorov'e obrazovanie v XXI veke»*. 2014;16 (12): URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskie-aspekty-infekcionnogo-monomukleoz-a-v-respublike-mordoviya> (in Russian).

6. Zaruskiy A.A., Boldyrev A.V. Clinical and epidemiological characteristics of infectious mononucleosis at the present stage. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*.2005; 1 (21): 209-212 (in Russian).

7. Bannova S.L. Comparative characteristics of infectious mononucleosis of Epstein-Barr virus nature in children of pre-school and school age. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2010; XVII (2): 43-45 (in Russian).

8. Arova A. A., Kramar' L. V., Aljushin A. M., Karpuhina O. A. "Clinical masks" of infectious mononucleosis. Ways of therapeutic correction. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2011; 2: 26-31(in Russian).

9. Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Trushkin A.V. Optimization of the treatment of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. *Detskie infektsii* 2015. (3): 43-48 (in Russian).

10. Isayeva N. In. Reznik V. I., Lebedeva L. A., Pereskokova M. A. Diagnosis of diseases associated with the Epstein-Barr virus in the Khabarovsk territory. *Dal'nevostochnyy Zhurnal In-*

fektsionnoy patologii 2005. 7: 68-69 (in Russian).

11. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 343, no. 7, P. 481 – 492.

12. Yang, E. V. The chronic mononucleosis syndrome / E. V. Yang / *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 122, № 3. – P. 205 – 212.

13. Boshian R. E. Infection caused by Epstein-Barr virus: epidemiological manifestations and laboratory diagnostics. *Cand. Med.Sci [thesis]*.2009: 25. (in Russian).

14. Antonova M. V., Kashuba E. A., Drozdova T. G., Lyubimtseva O. A., Hanipova L. V., Ogoshkova N. In. Comparative characteristics of clinical course and laboratory data of primary Epstein-Barr virus infection and its reactivation in children of different age groups. *VestniksovetamolodykhuchenykhspetsialistovChelyabinskoyoblasti*.2016; 3 (14): 19-24 (in Russian).

15. Antonova M.V., Ljubimceva O.A., Kashuba E.A., Drozdova T.G., Bertram L.I., Molokova O.M., Mjasunova E.Ju. Clinical picture of infectious mononucleosis of Epstein-Barr viral etiology in the age aspect. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2014; 5(54): 65-67(in Russian).

16. Minakova E.Ju. Herpesvirus infections and toxoplasmosis in the system of epidemiological surveillance of opportunistic infections. *Cand. Med. Sci [thesis]*. 2011: 23 (in Russian).

17. Paltyshev I.P., Gerasimov A.N. Methods of determining the timing of the beginning and end of seasonal rises. *Teoreticheskie problem jepidemiologii i immunologii. Tezisy dokladov konferencii. Nal'chik*.1986: 52 – 55.(inRussian).

18. Shhubelko R.V., Zujkova I.N., Shul'zhenko A.E. Этиологические факторы часто рецидивирующих воспалительных заболеваний ротоглотки – первый шаг к пониманию проблемы. *Immunologija, allergologija, infektologija*. 2018; 1: 62-72 (in Russian).

19. Aznabaeva L.F., Salahova A.H., Aref'eva N.A. Epstein – Barr virus in chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Novosti «Vektor-Best»*.2013; 1 (67):12-14(in Russian).

20. Aznabaeva L.F., Turukina N.V., Zhestkov A.V. Early laboratory diagnosis of infectious mononucleosis in children. *Novosti «Vektor-Best»*. 2011; 2 (60): 7-10(in Russian).

21. Astrahanceva I. V., Kuvshinov M. V., Krasnov V. V., Ulanova T. I., Obrjadina A. P., Volova L. Ju. Study of specific immune response profiles in children with Epstein-Barr Virus infection. *Jepidemiologijainfekcionnyebolezni*.2011; 4: 40-44(in Russian).

22. Hoshino Y, Nishikawa K, Ito Y, Kuzushima K, Kimura H. 2011. Kinetics of Epstein-Barr virus load and virus-specific CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis. *J Clin Virol* 50: 244-246. doi:10.1016/j.jcv.2010.11.017.

23. Hochberg D, Souza T, Catalina M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Thorley-Lawson DA. 2004. Acute infection with Epstein-Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells. *J Virol* 78: 5194-5204. doi:10.1128/JVI.78.10.5194-5204.2004.

24. Fafi-Kremer S, Morand P, Brion JP, Pavese P, Baccard M, Germi R, Genoulaz O, Nicod S, Jolivet M, Ruigrok RW, Stahl JP, Seigneurin JM. 2005. Long-term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 191: 985-989. doi:10.1086/428097.

25. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, Vezina HE, Thomas W, Hogquist KA. 2013. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis* 207: 80-88. doi:10.1093/infdis/jis646.

Авторский коллектив:

Соломай Татьяна Валерьевна – заместитель руководителя Межрегионального управления № 1 ФМБА России, к.м.н.; тел.: 8(499)720-49-17, e-mail: solomay@rambler.ru

Филатов Николай Николаевич – заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)916-22-03, e-mail: n.n.filatov@yandex.ru