

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Соломай Т.В.¹, Семенов Т.А.^{2,3}, Иванова М.Ю.³

Роль Эпштейна–Барр вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии печени

¹Межрегиональное управление № 1 ФМБА России, 123182, г. Москва, Россия;²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия;³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Россия

Обзор данных научной литературы посвящён клинико-эпидемиологической характеристике вирусных гепатитов В, С и Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Для поиска необходимой литературы использованы базы данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ. Показано, что вирус Эпштейна–Барр наряду с вирусами гепатитов В и С играет существенную роль в развитии вирус-опосредованных и аутоиммунных заболеваний печени, а также других органов (кишечник, сердце, почки, щитовидная железа и др.). Сходство указанных нозологий проявляется и в характере течения болезни: наличие первичной инфекции, протекающей в манифестной форме или латентно, с возможной последующей хронизацией процесса и его периодической реактивацией. Широкое распространение возбудителей в популяции человека определяет возможность сочетанного инфицирования вирусами Эпштейна–Барр и гепатитами В и С, однако данная проблема не нашла должного отражения в научной литературе. В обзоре показано, что нельзя игнорировать роль вируса Эпштейна–Барр в развитии заболеваний печени и внепеченочной патологии, а сочетание данного возбудителя с вирусами гепатитов В и С требует отдельного углубленного исследования.

Ключевые слова: вирусные гепатиты; Эпштейна–Барр вирусная инфекция; эпидемиология; патология печени; обзор.

Для цитирования: Соломай Т.В., Семенов Т.А., Иванова М.Ю. Роль Эпштейна–Барр вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии печени. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(5): 215-220.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220>

Информация об авторах:

Соломай Т.В., <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>Семенов Т.А., <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>Иванова М.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8215-4609>

Для корреспонденции: Соломай Татьяна Валерьевна, канд. мед. наук, заместитель руководителя, Межрегиональное управление № 1 ФМБА России, 123182, г. Москва; <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>. E-mail: solomay@rambler.ru

Solomay T.V.¹, Semenenko T.A.^{2,3}, Ivanova M.Yu.

The role of Epstein-Barr viral infection and hepatitis B and C in liver pathology

¹Interregional Department № 1, Moscow, 123182, Russia;²National research center of epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia;³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119048, Russia

A review of scientific literature data on clinical and epidemiological characterization of viral hepatitis B, C and Epstein-Barr viral infection is presented. Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, PubMed, CyberLeninka, RSCI databases were used to find the necessary literature. It was shown that Epstein-Barr virus along with hepatitis B and C viruses plays a significant role in the development of virus-mediated autoimmune liver diseases, as well as other organs (intestine, heart, kidneys, thyroid gland, etc.). The similarity of these nosologies is also evident in the nature of the course of the disease: the presence of a primary infection in a manifest or latent form, with possible subsequent chronization of the process and its periodic reactivation. Wide distribution of pathogens in the human population determines the possibility of mixed infections with Epstein-Barr viruses and hepatitis B and C viruses, however, this problem has not been adequately described in the scientific literature. The review suggests that the role of Epstein-Barr virus in the development of liver diseases and extrahepatic pathology should not be ignored, and the combination of this pathogen with hepatitis B and C viruses required further in-depth studies.

Keywords: viral hepatitis; Epstein–Barr viral infection; epidemiology; liver pathology; review.

For citation: Solomay T.V., Semenenko T.A., Ivanova M.Yu. The role of Epstein-Barr viral infection and hepatitis B and C in liver pathology. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(5): 215-220. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220>

For correspondence: Tatyana V. Solomay, the Candidate of Medical Sciences, Deputy head of Interregional Department №1, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>. E-mail: solomay@rambler.ru

Information about authors:

Solomay T.V., <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>Seemenko T.A., <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>Ivanova M.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8215-4609>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 14 November 2019

Accepted 28 November 2019

В последние десятилетия интерес исследователей прикован к ситуации с вирусными гепатитами В и С, поскольку распространённость их возбудителей среди населения разных стран чрезвычайно высока. Однако в ряде случаев этиологическую причину гепатита не удаётся расшифровать, что позволяет предположить наличие более широкого спектра возбудителей, нежели известные вирусы гепатитов. Установлено, что патология печени может быть обусловлена различными герпесвирусами, в том числе вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), однако медицинское сообщество уделяет данной проблеме недостаточное внимание. Убиквитарное распространение инфекции, вызванной ВЭБ, на фоне высоких уровней заболеваемости вирусными гепатитами В и С определяет актуальность изучения как моноинфекций, вызванных указанными возбудителями, так и их сочетанного воздействия на организм человека.

Особенность инфекции, вызванной ВЭБ, заключается в многообразии клинических проявлений и вариантов течения болезни. В настоящее время установлено, что данный возбудитель – этиологический агент инфекционного мононуклеоза, который в Международной классификации болезней 10-го пересмотра обозначен, как «мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр» (B27.0).

Многочисленными исследованиями установлено, что первая встреча с возбудителем происходит, как правило, в детском возрасте или внутриутробно [1–4], после чего ВЭБ пожизненно (хронически) персистирует в организме человека, вызывая периодическую реактивацию инфекционного процесса [4, 5].

Одно из проявлений инфекционного мононуклеоза, как первичной инфекции, так и реактивации, – поражение печени, которое в период манифестации ВЭБ-инфекции носит характер острого гепатита, сопровождающегося гепатомегалией, желтухой, повышением уровней прямого и непрямого билирубина и активности трансаминаз [6–8]. При вирусных гепатитах В и С печень также является органом-мишенью [9, 10], что обуславливает необходимость дифференциальной диагностики данных нозологий.

На настоящий момент установлено, что поражения печени как при вирусных гепатитах, так и при ВЭБ-инфекции могут быть обусловлены поражением гепатоцитов самим вирусом или аутоантителами, выработка которых спровоцирована указанными возбудителями. Прямое поражение печёночных клеток вирусами гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС), а также ВЭБ, подтверждается выделением генетического материала патогенов из клеток печени больных при биопсии [10–12].

В пользу аутоиммунного компонента свидетельствуют исследования, проведённые в нашей стране и

за рубежом. Так, нижегородскими учёными показано, что у 1/3 обследованных детей, страдающих хроническими ВГВ и ВГС, выявлены высокие уровни аутоантител к тканям печени [13]. Об аутоиммунных проявлениях при ВЭБ-инфекции свидетельствуют результаты другого отечественного исследования, в ходе которого изучали иммунопатологические реакции у детей с первичным инфекционным мононуклеозом и реактивацией ВЭБ-инфекции [7]. Было показано, что аутоантитела к различным органам, в том числе к тканям печени, вырабатываются преимущественно при реактивации ВЭБ-инфекции, нежели при первичном инфекционном процессе, что, по мнению авторов, обусловлено недостаточной активацией клеточного иммунитета и смещением баланса в сторону превалирования Т-хелперов 2-го типа (Th2) при реактивации инфекции. Аналогичные данные приведены в клинических исследованиях зарубежных учёных, которые описывают случаи аутоиммунного гепатита у пациентов, перенесших ВЭБ-инфекцию [14, 15].

Исследователи отмечают активацию выработки аутоантител при вирусных гепатитах В, С и ВЭБ-инфекции к тканям не только печени, но и других органов, например кишечника [7], сердца [16–19], суставов [20–22], почек [23–25], щитовидной железы [26–29], кровеносных сосудов [30–32]. Активация аутоиммунных процессов, по мнению авторов, является следствием способности ВГВ, ВГС и ВЭБ уклоняться от иммунного ответа хозяина в результате поражения клеток лимфоидной ткани [29, 33, 34], при этом не исключена репликация возбудителей непосредственно в клетках поражённого органа, что подтверждается обнаружением их генетического материала [20, 33, 35, 36].

Например, при наблюдении за пациентами с идиопатическими аритмиями и дилатационной кардиомиопатией отечественным учёным удалось установить, что в основе этих состояний достаточно часто лежит миокардит с преобладанием вирусно-аутоиммунного компонента. В ходе исследования идентифицировали генетический материал вирусов герпеса человека 1–6-го типов, парвовируса В19 и др. Выявлена корреляционная зависимость между наличием вирусов в миокарде и иммунной активностью. Вирусный миокардит был диагностирован у 3,1 и 4,9% больных идиопатическими аритмиями и дилатационной кардиомиопатией соответственно, сочетанный вирусно-аутоиммунный – у 15,4 и 39,8%, аутоиммунный – у 81,5 и 55,3% [18, 19].

Для сравнения, у больных хроническим гепатитом С также наиболее распространены сердечно-сосудистые проявления – миокардит и дилатационная кардиомиопатия. При этом считается, что в патогенезе сердечно-сосудистых проявлений могут быть задействованы как

прямая вирусная цитотоксичность, так и непрямые иммуноопосредованные механизмы [37].

Помимо характера поражений ВГВ, ВГС и ВЭБ различных органов и тканей, вызванные этими патогенами нозологии объединяет течение болезни: наличие первичной инфекции, протекающей в манифестной форме или латентно, с возможной последующей хронизацией процесса, а также с периодической реактивацией инфекции на фоне латентного течения [4, 5, 9, 10, 38]. Так, в ходе наблюдения за 255 пациентами с хроническим неактивным гепатитом В реактивация инфекционного процесса, сопровождающаяся ростом вирусемии, была отмечена в 18,4% случаев. Кроме того, в 48,6% случаев выявлено повышение активности аланинаминотрансферазы [39].

Такое сходство обусловлено биологией возбудителей и их способностью ускользать от иммунного ответа хозяина. Несмотря на то, что гепатиты вызываются вирусами, относящимся к разным семействам (гепатит В – гепаднавирусы; гепатит С – флавиовирусы; ВЭБ – герпесвирусы), возбудители имеют различную генетическую структуру (ВЭБ и ВГВ – ДНК-содержащие, ВГС – РНК-содержащий вирус) [10, 35], для каждого из перечисленных патогенов в научной литературе описаны механизмы ускользания от иммунного ответа хозяина, сопряжённые с угнетением Т-регуляторного звена [40].

Особенности клинических проявлений вирусных гепатитов В, С и ВЭБ-инфекции, биологии их возбудителей определяют эпидемиологические характеристики данных нозологий. Установлено, что все три инфекции относятся к антропонозам и их источниками являются люди с острыми и хроническими формами заболеваний, протекающими как манифестно, так и латентно. Локализация возбудителя в организме определяет приоритетные механизмы и пути передачи.

Распространению ВЭБ способствует разнообразие путей передачи вируса: воздушно-капельный, контактно-бытовой (через предметы обихода, загрязнённые слюной), прямой контакт при поцелуях, половой, вертикальный (как внутриутробно, так и при прохождении родовых путей) [34, 41–46]. Кроме того, в литературе описан искусственный механизм передачи ВЭБ, сопряжённый с проведением инвазивных манипуляций: трансплантация органов и тканей, переливание крови и её компонентов, эндоскопические, оперативные и иные инвазивные вмешательства,

инъекционное употребление наркотиков и др. [41, 44–46]. Инфицирование ВГВ и ВГС осуществляется также с помощью вышеперечисленных путей передачи возбудителей, за исключением воздушно-капельного [10, 47].

Наличие единых механизмов передачи указывает на то, что и группы повышенного риска заражения, в отношении которых должны проводиться профилактические мероприятия, будут сходными.

Основные сравнительные клинико-эпидемиологические критерии ВЭБ-инфекции и вирусных гепатитов В и С представлены в таблице.

Отдельную проблему представляет возможность сочетанного инфицирования возбудителями гемоконтактных вирусных гепатитов и ВЭБ. По данным разных авторов, от 80 до 100% взрослого населения имеют маркёры перенесённой ВЭБ-инфекции [48, 49]. Кроме того, по оценкам экспертов ВОЗ, с хронической ВГВ- и ВГС-инфекцией проживает около 3,4 и 0,9% населения земли соответственно [47]. Учитывая широкую распространённость гепатитов В и С и ВЭБ-инфекции и хроническое течение указанных заболеваний, сочетанное поражение печени данными возбудителями представляется возможным, однако в литературе оно описано недостаточно. Приводятся единичные сведения, позволяющие оценить взаимодействие указанных патогенов между собой на примере их сочетанного воздействия на организм человека.

Так, отечественными учёными установлена достоверная обратная умеренная корреляционная связь между иммуноглобулинами класса G к капсидному антигену ВЭБ и маркерёми инфицирования ВГВ и ВГС (HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС), что позволило выдвинуть предположение о подавлении репликации ВЭБ возбудителями гепатитов В и С [50].

Идея конкурентного взаимоотношения вирусов в организме человека подтверждается и результатами другого исследования. В ходе обследования онкогематологических больных было установлено, что маркёры острой ВЭБ-инфекции у пациентов без маркёров инфицирования ВГВ и ВГС выявлялись несколько чаще ($17,4 \pm 25,0$), чем у пациентов с их наличием ($12,5 \pm 21,4$). Однако различия были статистически недостоверными, что требует проведения дальнейших углублённых исследований в данной области [51].

Маркёры ранее перенесённой ВЭБ-инфекции в равной степени выявлялись в группах обследованных в

Клинико-эпидемиологические критерии сравнения ВЭБ-инфекции и вирусных гепатитов В и С

Критерий сравнения	ВЭБ-инфекция	Гепатит В	Гепатит С
Характер поражения органов и тканей	Вирус-опосредованный и аутоиммунный		
Характер течения болезни	Первичное инфицирование (манифестная или латентная форма) с последующей хронизацией; периодическая реактивация хронической латентной инфекции		
Механизмы передачи	Аэрозольный; контактный (в том числе половой), вертикальный, артифициальный	Контактный (в том числе половой), вертикальный, артифициальный	

Примечание: ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр.

обоих описанных исследованиях [50, 51], что указывает на более ранний контакт пациентов с ВЭБ, нежели с ВГВ и ВГС.

Необходимо отметить, что первый случай острого гепатита, обусловленного сочетанием ВГВ и ВЭБ, был описан S. Rao и соавт. в США в 2017 г. [52]. Авторы выявили активную репликацию ВГВ на фоне отрицательных результатов ПЦР-диагностики на наличие ВЭБ в крови пациента при положительных иммунологических маркерах острой ВЭБ-инфекции. По мнению авторов, микст-инфекция, вызванная ВГВ и ВЭБ, может привести к развитию тяжёлой формы острого гепатита с формированием хронического гепатита В. Эти данные были также подтверждены китайскими исследователями в 2018 г., установившими, что в отличие от цитомегаловируса способного ингибировать пролиферацию ВГВ, коинфекция ВЭБ с ВГВ может негативно влиять на функцию печени и приводить к тяжёлому поражению органа и плохому прогнозу [53]. Тем не менее описанных выше данных недостаточно для однозначного определения взаимоотношений между ВЭБ, ВГВ и ВГС в организме человека. Данная проблема остаётся открытой для изучения.

Заключение

Широкая распространённость вирусных гепатитов В, С и инфекции, вызванной ВЭБ, тропность возбудителей к одним и тем же органам и тканям, их способность длительно персистировать в организме хозяина, уклоняясь от иммунного ответа, частичная общность механизмов передачи, определяют актуальность клинико-эпидемиологического сопоставления данных нозологий и изучения особенностей коинфицирования.

Можно предположить, что при сочетанном инфицировании ВГВ, ВГС и ВЭБ указанные возбудители взаимодействуют, что проявляется в подавлении репликации ВЭБ вирусами гепатитов и приводит к усугублению клинической картины и формированию хронического вирусного гепатита. Однако для однозначного утверждения недостаточно доказательных данных, требуется проведение дальнейших исследований в данной области.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Семенов Т.А., Соломай Т.В.;

сбор и обработка материала – Соломай Т.В.; сбор материала – Иванова М.Ю.;

написание текста – Соломай Т.В.; редактирование – Семенов Т.А.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 12, 14, 15, 23, 30 - 32, 36, 37, 44, 52, 53 см. REFERENCES)

1. Разгуляева А.В., Уханова О.П., Безроднова С.М. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, и лечении инфекционного мононуклеоза у детей. *Вестник Ставропольского государственного университета*. 2012; 78(1): 222-7.

3. Соломай Т.В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019; 63(4): 186-92. Doi: <http://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192>
4. Антонова М.В., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Любимцева О.А., Ханипова Л.В., Огошкова Н.В. и др. Сравнительная характеристика клинического течения и лабораторных данных первичной Эпштейн-Барр вирусной инфекции и ее реактивации у детей различных возрастных групп. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2016; 2(3): 19-24.
5. Антонова М.В., Любимцева О.А., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Бертрам Л.И., Молокова О.М. и др. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза Эпштейн-Барр вирусной этиологии в возрастном аспекте. *Академический журнал Западной Сибири*. 2014; 10(5): 65-7.
6. Шаапуни А.Р., Мхитарян А.Л. Характер гепатита при инфекционном мононуклеозе у больных разного возраста с типичными и стертыми проявлениями болезни. *Актуальная инфектология*. 2013; (1): 25-8.
7. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Изменение функционального состояния печени при Эпштейн-Барр вирусном мононуклеозе у детей. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009; 5(4): 572-7.
8. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дарманян А.С., Дворяковский И.В. Неинвазивная ультразвуковая оценка паренхимы печени и селезенки у детей с инфекционным мононуклеозом. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; (1): 14-8.
9. Еналеева Д.Ш., Бешимова Д.Т. Зависимость активности аланинаминотрансферазы от пола при вирусных гепатитах В. *Теоретическая и клиническая медицина*. 2012; 93(3): 456-7.
10. Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Никитина Г.Ю., Годков М.А., Скворцов С.В. *Эпидемиология гепатитов В и С в лечебно-профилактических учреждениях*. М.: Бюника; 2013.
11. Фазылов В.Х. Этиологические и патогенетические аспекты диагностики и лечения вирусных гепатитов. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94(6): 785-92.
13. Толкачев Н.И., Маянская И.В., Ашкинази В.И., Романов С.В., Каплина Н.А., Келекеева М.М. Аутоиммунная реактивность у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С. *Медицинский альманах*. 2010; (2): 103-5.
16. Кантемирова М.Г., Луценко Я.В., Абросимова А.А., Кузьменко Л.Г., Полетаев А.Б., Дегтярева Е.А. Особенности спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010; (1): 68-72.
17. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Щекина Н.В., Урзьева А.Н., Горбунова И.А. Дифференциальный диагноз воспалительного и невоспалительного поражения миокарда у юного спортсмена (описание клинического случая). *Вестник современной клинической медицины*. 2013; 6(3): 28-31.
18. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А., Осипова Ю.В., Седов В.П. и др. Клинико-морфологический подход к диагностике «идиопатических» аритмий и синдрома ДКМП как основа дифференциальной терапии. Часть 1 (диагностика). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10(1): 62-72.
19. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А., Осипова Ю.В., Седов В.П. и др. Клинико-морфологический подход к диагностике «идиопатических» аритмий и синдрома ДКМП как основа дифференциальной терапии. Часть 2 (лечение). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10(2): 195-202.
20. Листопадова А.П., Новикова В. П., Петровский А.Н., Мельникова И.Ю., Слизовский Н.В., Булгакова Т.В. Этиологическая структура хронического гастрита у детей, больных ювенильным хроническим артритом. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2014; 28(24): 33-6.
21. Мальков П.Г., Данилова Н.В., Москвина Л.В. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита с (обзор). *Фундаментальные исследования*. 2009; (5): 41-6.
22. Шекшина Е.В., Балабанова Р.М. Суставной синдром при вирусных гепатитах в и с и ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения. *Научно-практическая ревматология*. 2005; (2): 53-5.
24. Бархатова Т.В., Сенягина Н.Е., Краснов В.В. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при острой патологии почек у детей. *Детские инфекции*. 2011; 10(3): 66-9.

25. Бархатова Т.В., Сенягина Н.Е., Краснов В.В. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при хронической патологии почек у детей. *Медицинский альманах*. 2011; 6(19): 196-9.
26. Шауменова Ж.З. Внепеченочные проявления вирусных гепатитов. Поражения щитовидной железы. *Клиническая медицина Казахстана*. 2013; (1): 54-6.
27. Галеева З.М., Колчманова О.И. Современные представления о влиянии HCV-инфекции на состояние щитовидной железы. *Практическая медицина*. 2012; (3): 37-40.
28. Кравец Е.Б., Уразова О.И., Новицкий В.В., Рогалева А.В., Недосекова Ю.В., Кузнецова В.Н. и др. Популяционный состав лимфоцитов и уровень инфицированности вирусами группы герпеса у больных аутоиммунным тиреоидитом. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2006; 2(4): 43-6.
29. Демчило А.П. Аутоиммунные проявления при хроническом вирусном гепатите С. *Проблемы здоровья и экологии*. 2005; (3): 86-93.
30. Семенов Т.А. Хронический гепатит В и проблема персистенции вируса с позиций иммунопатогенеза заболевания. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2009; (4): 33-9.
31. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии. *РМЖ*. 2018; (8-1): 39-45.
32. Ярославцева Н.Г., Грумбова Л.О., Тихомиров Д.С., Игнатова Е.Н., Романова Т.Ю., Гаранжа Т.А. и др. ПЦР-маркеры вирусных инфекций при хроническом гастрите у детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(6): 54-8.
33. Бугаев А.О., Богомолов П.О. Хронический гепатит В и онкогематологические заболевания. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2013; 6(2): 210-6.
34. Бешимова Д.Т. Реактивация инфекционного процесса у больных с естественным течением хронического неактивного гепатита В. *Практическая медицина*. 2012; (1): 39-40.
35. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Стратегия иммунной эвазии патогенов: супрессия иммунного ответа путем активирования Т-регуляторных клеток хозяина. *Иммунология*. 2016; 37(1): 35-46. Doi: <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-190-194>
36. Астрелина Т.А., Яковлева М.В., Шахпазян Н.К., Гомзяков А.Е., Скоробогатова Е.В., Карпова Е.Э. и др. Значение определения герпесвирусов человека в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга и плаценты для клинического применения. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012; 7(4): 68-72.
37. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Этиологические факторы часто рецидивирующих воспалительных заболеваний ротоглотки – первый шаг к пониманию проблемы. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2018; (1): 62-72. Doi: <https://doi.org/10.14427/jirai.2018.1.62>
38. Марков И.С., Шунько Е.Е., Муравьева Н.Т. PCR-мониторинг основных TORCH-инфекций (токсоплазмоз, ЦМВ, ВПГ 1, 2, ВЭБ) в патологии новорожденных в Киеве. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2002; (2): 122-9.
39. Чигвинцева Е.А., Евстигнеева Н.П., Терских В.А. Обследование крови доноров на вирусы семейства Herpes viridae. В кн.: *Тезисы I Российского конгресса дерматовенерологов*. СПб.; 2003: 22-3.
40. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю., Блат С.Ф. Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекций Helicobacter pylori и Эпштейн-Барр. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018; 7(2): 4-9. Doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2018724>
41. ВОЗ. Гепатит. Available at: <https://www.who.int/topics/hepatitis/ru/>
42. Котлова В.Б., Кокорева С.П., Трушкина А.В. Оптимизация лечения Эпштейн-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции*. 2015; 14(3): 43-8.
43. Исаева Н.В., Резник В.И., Лебедева Л.А., Перескокова М.А. Диагностика заболеваний, связанных с вирусом Эпштейн-Барр в Хабаровском крае. *Дальневосточный Журнал Инфекционной патологии*. 2005; (7): 68-9.
44. Тотолян Г.Г., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Кожанова Т.В., Морозов И.А., Кюрегян К.К. и др. Влияние вирусов герпеса на течение хронических заболеваний печени. *Архивъ внутренней медицины*. 2013; (6): 18-24.
45. Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Никитина Г.Ю., Калугина М.Ю., Ярош Л.В. и др. Выявление маркеров оппортунистических инфекций и вирусных гепатитов у онкогематологических пациентов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(6): 33-8.

REFERENCES

- Razgulyaeva A.V., Ukhanova O.P., Bezrodnova S.M. Modern ideas about the etiology, pathogenesis, clinic and treatment of infectious mononucleosis in children. *Vestnik Stavropol'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 78(1): 222-7. (in Russian)
- Yang E.V. The chronic mononucleosis syndrome. *J. Infect. Dis.* 2003; 122(3): 205-12.
- Solomay T.V. Dynamics of morbidity and territorial spread of infectious mononucleosis. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2019; 63(4): 186-92. Doi: <http://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192> (in Russian)
- Antonova M.V., Kashuba E.A., Drozdova T.G., Lyubimtseva O.A., Khanipova L.V., Ogoshkova N.V., et al. Comparative characteristics of clinical course and laboratory data of primary Epstein-Barr viral infection and its reactivation in children of different age groups. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2016; 2(3): 19-24. (in Russian)
- Antonova M.V., Lyubimtseva O.A., Kashuba E.A., Drozdova T.G., Bertram L.I., Molokova O.M., et al. Clinical picture of infectious mononucleosis Epstein-Barr viral etiology in the age aspect. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2014; 10(5): 65-7. (in Russian)
- Shaapuni A.R., Mkhitarian A.L. The nature of hepatitis in infectious mononucleosis in patients of different ages with typical and erased manifestations of the disease. *Aktual'naya infektologiya*. 2013; (1): 25-8. (in Russian)
- Khmilevskaya S.A., Zaytseva I.A., Mikhaylova E.V. Changes in the functional state of the liver in Epstein-Barr viral mononucleosis in children. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2009; 5(4): 572-7. (in Russian)
- Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Darmanyan A.S., Dvoryakovskiy I.V. Noninvasive ultrasound evaluation of liver and spleen parenchyma in children with infectious mononucleosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2013; (1): 14-8. (in Russian)
- Enaleeva D.Sh., Beshimova D.T. Dependence of alanine aminotransferase activity on sex in viral hepatitis B. *Teoreticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012; 93(3): 456-7. (in Russian)
- Akimkin V.G., Semenenko T.A., Nikitina G.Yu., Godkov M.A., Skvortsov S.V. *Epidemiology of Hepatitis B and C in Medical Institutions [Epidemiologiya gepatitov V i S v lechbeno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh]*. Moscow: Bionika; 2013. (in Russian)
- Fazylov V.Kh. Etiological and pathogenetic aspects of diagnosis and treatment of viral hepatitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94(6): 785-92. (in Russian)
- Canović P., Gajović O., Todorović Z., Mijailović Z. Epstein-Barr virus hepatitis associated with icterus – a case report. *Med. Pregl.* 2006; 59(3-4): 179-82. Doi: <https://doi.org/10.2298/mpns0604179c> (in Serbian)
- Tolkacheva N.I., Mayanskaya I.V., Ashkinazi V.I., Romanova S.V., Kaplina N.A., Kelekeeva M.M. Autoimmune reactivity in children with chronic viral hepatitis B and C. *Meditsinskiy al'manakh*. 2010; (2): 103-5. (in Russian)
- Peng H., Lim T., Nam J., Lee J. Autoimmune hepatitis following Epstein-Barr virus infection: a diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(7): pii: e229615. Doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229615>
- Zellos A., Spoulou V., Roma-Giannikou E., Karentzou O., Dalekos G.N., Theodoridou M. Autoimmune hepatitis type-2 and Epstein-Barr virus infection in a toddler: art of facts or an artifact? *Ann. Hepatol.* 2013; 12(1): 147-51.
- Kantemirova M.G., Lutsenko Ya.V., Abrosimova A.A., Kuz'menko L.G., Poletaev A.B., Degtyareva E.A. Features of the spectrum of cardiospecific autoantibodies in children with arrhythmias. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010; (1): 68-72. (in Russian)
- Balykova L.A., Ivyanskiy S.A., Shchekina N.V., Urzyaeva A.N., Gorbunova I.A. Differential diagnosis of inflammatory and non-inflammatory myocardial lesions in a young athlete (clinical case description). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013; 6(3): 28-31. (in Russian)

18. Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A., Sulimov V.A., Osipova Yu.V., Sedov V.P., et al. Clinical and morphological approach to the diagnosis of "idiopathic" arrhythmias and DCMP syndrome as the basis of differential therapy. Part 1 (diagnosis). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014; 10(1): 62-72. (in Russian)
19. Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A., Sulimov V.A., Osipova Yu.V., Sedov V.P., et al. Clinical and morphological approach to the diagnosis of «idiopathic» arrhythmias and DCMP syndrome as the basis of differential therapy. Part 2 (treatment). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014; 10(2): 195-202. (in Russian)
20. Listopadova A.P., Novikova V. P., Petrovskiy A.N., Mel'nikova I.Yu., Slizovskiy N.V., Bulgakova T.V. Etiological structure of chronic gastritis in children with juvenile chronic arthritis. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2014; 28(24): 33-6. (in Russian)
21. Mal'kov P.G., Danilova N.V., Moskvina L.V. Extrahepatic complications of chronic hepatitis C. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2009; (5): 41-6. (in Russian)
22. Shekshina E.V., Balabanova R.M. Articular syndrome in viral hepatitis vis and rheumatoid arthritis: problems of diagnosis and treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005; (2): 53-5. (in Russian)
23. Araya C.E., González-Peralta R.P., Skoda-Smith S., Dharmidharka V.R. Systemic Epstein-Barr virus infection associated with membranous nephropathy in children. *Clin. Nephrol.* 2006; 65(3): 160-4.
24. Barkhatova T.V., Senyagina N.E., Krasnov V.V. Prevalence of markers of herpesvirus infections in acute pathology of the kidney in children. *Detskie infektsii*. 2011; 10(3): 66-9. (in Russian)
25. Barkhatova T.V., Senyagina N.E., Krasnov V.V. Prevalence of markers of herpesvirus infections in chronic kidney disease in children. *Meditsinskiy al'manakh*. 2011; 6(19): 196-9. (in Russian)
26. Shaumenova Zh.Z. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. Thyroid lesions. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana*. 2013; (1): 54-6. (in Russian)
27. Galeeva Z.M., Kolchmanova O.I. Modern ideas about the effect of HCV infection on the thyroid gland. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; (3): 37-40. (in Russian)
28. Kravets E.B., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Rogaleva A.V., Nedosekova Yu.V., Kuznetsova V.N., et al. Population composition of lymphocytes and the level of infection with herpes viruses in patients with autoimmune thyroiditis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2006; 2(4): 43-6. (in Russian)
29. Demchilo A.P. Autoimmune manifestations in chronic hepatitis C. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2005; (3): 86-93. (in Russian)
30. Spangenberg H.C., Blum H.E. Vasculitis and liver disease. *Praxis (Bern 1994)*. 2006; 95(40): 1557-62. Doi: <https://doi.org/10.1024/1661-8157.95.40.1557> (in German)
31. Sène D., Saadoun D., Limal N., Piette J.C., Cacoub P. Update in Hepatitis C virus associated extrahepatic manifestations. *Rev. Med. Interne*. 2007; 28(6): 388-93. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.10.321> (in French)
32. Mason A. Role of viral replication in extrahepatic syndromes related to hepatitis B virus infection. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2006; 52(1): 53-66.
33. Semenenko T.A. Chronic hepatitis B and problem of viral persistence from position of disease's immunopathogenesis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2009; (4): 33-9. (in Russian)
34. Shchubelko R.V., Zuykova I.N., Shul'zhenko A.E. Human Herpesvirus infections: clinical features and therapeutic options. *RMZh*. 2018; (8-1): 39-45. (in Russian)
35. Yaroslavtseva N.G., Grumbkova L.O., Tikhomirov D.S., Ignatova E.N., Romanova T.Yu., Garanzha T.A., et al. PCR markers of viral infections in chronic gastritis in children. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(6): 54-8. (in Russian)
36. Godinho I., Nogueira E., Jorge S., Alves A.T., Gomes da Costa A. Membranoproliferative glomerulonephritis and interstitial nephritis in the setting of virus-related hemophagocytic syndrome. *Clin. Nephrol.* 2018; 89(6): 474-9. Doi: <https://doi.org/10.5414/CN109196>
37. Ilyas S.Z., Tabassum R., Hamed H., Rehman S.U., Qadri I. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations in lung and heart and antiviral therapy-related cardiopulmonary toxicity. *Viral Immunol.* 2017; 30(9): 633-41. Doi: <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0009>
38. Bueverov A.O., Bogomolov P.O. Chronic hepatitis b and hematological diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2013; 6(2): 210-6. (in Russian)
39. Beshimova D.T. Reactivation of the infectious process in patients with the natural course of chronic inactive hepatitis B. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; (1): 39-40. (in Russian)
40. Garib F.Yu., Rizopulu A.P. The immune Strategy of invasive pathogens: suppression of the immune response by activating T-regulatory cells of the host. *Immunologiya*. 2016; 37(1): 35-46. Doi: <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-190-194> (in Russian)
41. Astrelina T.A., Yakovleva M.V., Shakhpazyan N.K., Gomzyakov A.E., Skorobogatova E.V., Karpova E.E., et al. The significance of determining human herpesviruses in mesenchymal stem cells of bone marrow and placenta for clinical use. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2012; 7(4): 68-72. (in Russian)
42. Shchubelko R.V., Zuykova I.N., Shul'zhenko A.E. Etiological factors frequently recurrent inflammatory diseases of the oropharynx is the first step to understanding the problem. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya*. 2018; (1): 62-72. Doi: <https://doi.org/10.14427/jipai.2018.1.62> (in Russian)
43. Markov I.S., Shun'ko E.E., Murav'eva N.T. PCR-monitoring of major TORCH infections (toxoplasmosis, CMV, HSV 1, 2, VEB) in neonatal pathology in Kiev. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny*. 2002; (2): 122-9. (in Russian)
44. Wang H., Zhang T.T., Qi J.Q., Chu T.T., Miao M., Qiu H.Y., et al. Incidence, risk factors, and clinical significance of Epstein-Barr virus reactivation in myelodysplastic syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Hematol.* 2019; 98(4): 987-96. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03603-3>
45. Chigvintseva E.A., Evstigneeva N.P., Terskikh V.A. Examination of donor blood for viruses of the family Herpesviridae. In: *Abstracts of the I Russian Congress of Dermatovenereologists [Tezisy I Rossiyskogo kongressa dermatovenerologov]*. St. Petersburg; 2003: 22-3. (in Russian)
46. Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Yu., Blat S.F. Endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper digestive tract in children depending on Helicobacter pylori and Epstein-Barr infections. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018; 7(2): 4-9. Doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2018724> (in Russian)
47. WHO. Hepatitis. Available at: <https://www.who.int/topics/hepatitis/>
48. Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Trushkina A.V. Optimization of the treatment of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. *Detskie infektsii*. 2015; 14(3): 43-8. (in Russian)
49. Isaeva N.V., 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 Infektsionnoy patologii*. 2005; (7): 68-9. (in Russian)
50. Totolyan G.G., Il'chenko L.Yu., Fedorov I.G., Kozhanova T.V., Morozov I.A., Kyuregyan K.K., et al. Influence of herpes viruses on the course of chronic liver diseases. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2013; (6): 18-24. (in Russian)
51. Kormienko M.N., Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Nikitina G.Yu., Kalugina M.Yu., Yarosh L.V., et al. Identification of markers of opportunistic infections and viral hepatitis in oncohematological patients. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2015; 20(6): 33-8. (in Russian)
52. Rao S.C., Ashraf I., Mir F., Samiullah S., Ibdah J.A., Tahan V. Dual infection with Hepatitis B and Epstein-Barr virus presenting with severe jaundice, coagulopathy and Hepatitis B virus chronicity outcome. *Am. J. Case Rep.* 2017; 18: 170-2. Doi: <https://doi.org/10.12659/ajcr.901688>
53. Hu J., Zhao H., Lou D., Gao H., Yang M., Zhang X., et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections, risk factors, and their influence on the liver function of patients with acute-on-chronic liver failure. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18(1): 577. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3488-8>

Поступила 14.11.19

Принята в печать 28.11.19