

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО
решением Учебно-методического
совета ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
31 января 2022 г.

А.Н. КАИРА, Т.В. СОЛОМАЙ, Т.А. СЕМЕНЕНКО
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА
ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
Учебное пособие

Москва
2022

УДК [616.98:578.825.13]-036.2-084(075.8)
ББК 55.14я73
К-155

Организация-разработчик – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – член-корреспондент РАН, профессор Д.А. Сычев)

Эпидемиология и профилактика Эпштейна-Барр вирусной инфекции: Учебное пособие / А.Н. Каира, Т.В. Соломай, Т.А. Семененко; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022. – 81 с. ISBN 978-5-7249-3249-3

Цель учебного пособия – систематизировать современные знания по вопросам эпидемиологии и профилактики Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ВЭБ-инфекции) и обеспечить контроль полученных знаний. В учебном пособии рассмотрены особенности эпидемиологии и профилактики ВЭБ-инфекции, затронуты вопросы этиологии, клиники, патогенеза, лабораторной диагностики.

Текст учебного пособия соответствует содержанию основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Эпидемиология» и содержанию дополнительной профессиональной программы профессиональной переподготовки по специальности «Эпидемиология».

Данное учебное пособие подготовлено сотрудниками кафедры эпидемиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России с участием сотрудников Учебно-методического управления ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Учебное пособие предназначено для слушателей циклов повышения квалификации (врачей-эпидемиологов, врачей-инфекционистов, врачей-терапевтов, врачей-педиатров и врачей других специальностей), аспирантов и ординаторов.

УДК [616.98:578.825.13]-036.2-084(075.8)
ББК 55.14я73

Табл. 9. Ил. 11. Библиогр.: 40 назв.

Рецензенты:

профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), д.м.н. – **Е.Г. Симонова**

заместитель директора ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор – **Н.И. Ильина**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	–	антиген
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ВГЧ 6	–	вирус герпеса человека 6 типа
ВПГ	–	вирус простого герпеса
ВПГ 1	–	вирус простого герпеса 1 типа
ВПГ 2	–	вирус простого герпеса 2 типа
ВЗВ	–	варицелла Зостер вирус (возбудитель ветряной оспы и опоясывающего лишая)
ВЭБ	–	вирус Эпштейна-Барр
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КП	–	коэффициент позитивности
НРИФ	–	реакция непрямой иммунофлюоресценции
ОТ ПЦР-РВ	–	обратная транскрипция и полимеразная цепная реакция в реальном времени
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
СанПиН	–	санитарные правила и нормативы
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
ЦМВ	–	цитомегаловирус
ЧАС	–	четвертичные аммониевые соединения
COVID-19	–	инфекция, вызванная новым коронавирусом
ЕА	–	ранний антиген вируса Эпштейна-Барр
ЕВНА	–	нуклеарный антиген вируса Эпштейна-Барр

IgG	–	иммуноглобулины класса G
IgM	–	иммуноглобулины класса M
LMP	–	латентный мембранный протеин вируса Эпштейна-Барр
SARS-CoV-2	–	новый коронавирус
TORCH	–	группа инфекций, включающая Toxoplasma, Otherinfections, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes
VCA	–	капсидный антиген вируса Эпштейна-Барр

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРР	8
1.1 История открытия	8
1.2 Таксономическая принадлежность и генетическое разнообразие ВЭБ	9
1.3 Строение ВЭБ	11
1.4 Жизненный цикл ВЭБ.....	12
1.5 Устойчивость ВЭБ во внешней среде	14
Контрольные вопросы и задания	14
ГЛАВА 2. КЛИНИКА, ПАТОГЕНЕЗ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВЭБ-ИНФЕКЦИИ.....	16
2.1 Патогенез ВЭБ-инфекции.....	16
2.2 Основные клинические формы и проявления ВЭБ-инфекции.....	19
2.3 Лабораторная диагностика ВЭБ-инфекции	21
Контрольные вопросы и задания	23
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ.....	25
3.1 Место ВЭБ-инфекции среди других герпесвирусных инфекций человека.....	25
3.2 Распространённость ВЭБ-инфекции в мире и Российской Федерации	29
3.3 Заболеваемость ВЭБ-инфекцией	34
3.4 Смертность от ВЭБ-инфекции	38
3.5 Экономические потери, обусловленные ВЭБ-инфекцией	40
3.6 Источник инфекции и инкубационный период заболевания	41
3.7 Механизмы, пути и факторы передачи ВЭБ	42
3.8 Группы риска	48
Контрольные вопросы и задания	53
ГЛАВА 4. ПРОФИЛАКТИКА ВЭБ-ИНФЕКЦИИ	55
4.1 Основные принципы и особенности профилактики ВЭБ-инфекции	55

4.2 Мероприятия, направленные на источник инфекции	56
4.3 Мероприятия, направленные на механизм передачи	59
4.4 Мероприятия, направленные на восприимчивый организм	61
Контрольные вопросы и задания	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	67
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	68
Эталонные ответы	70
ГЛОССАРИЙ	71
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	74

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), распространена повсеместно и наносит большой экономический ущерб ввиду тяжести и длительности клинических проявлений, регистрации серьёзных осложнений, опосредованном влиянии на развитие соматической патологии, в том числе онкологической. Несмотря на это, эпидемиологии данной нозологической формы уделяется незаслуженно мало внимания. Отсутствие достаточной наглядной и структурированной информации, характеризующей эпидемический процесс ВЭБ-инфекции, её клинические проявления, способы диагностики и профилактики послужили поводом к разработке настоящего учебного пособия.

При подготовке учебного пособия использованы данные современной отечественной и зарубежной литературы, результаты собственных исследований. Вопросы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией рассмотрены в контексте действующих нормативных правовых актов (федеральные законы, санитарно-эпидемиологические правила, приказы, методические и клинические рекомендации).

Материалом также послужили данные форм статистического наблюдения, государственных докладов о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Российской Федерации, официальная информация Всемирной организации здравоохранения.

ГЛАВА 1. ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРР

1.1 История открытия

В 1887 году русский врач-педиатр Нил Фёдорович Филатов описал заболевание, характеризующееся длительной лихорадкой и увеличением лимфатических узлов.

В 1920 году болезнь получила название «инфекционный мононуклеоз», однако причина её возникновения долго оставалась нераскрытой.

В 1957 году ирландский хирург Денис Беркитт, работая в Уганде, заинтересовался наличием необычной патологии. Его пациентами стали несколько детей с опухолями челюсти. Дальнейшие медицинские наблюдения позволили ему описать болезнь, характеризующуюся чрезвычайно быстро растущими опухолями, возникающими в челюсти, животе и реже в слюнных железах, костях или позвоночнике. Было отмечено, что данная патология широко распространена в Центральной Африке.

В 1961 году Д. Беркитт представил информацию по выявленному заболеванию на лекции в медицинской школе больницы Мидлсекс в Великобритании. Одним из слушателей был вирусолог Энтони Эпштейн, который впоследствии совместно со своей аспиранткой Ивонной Барр выделил вирус из представленных Д. Беркиттом образцов опухоли.

В 1967 году американские вирусологи супруги Вернер и Гертруда Хенле в эксперименте подтвердили онкогенный потенциал ВЭБ и выделили ДНК вируса из клеток лимфомы Беркитта. Таким образом, ВЭБ был официально признан первым онкогенным вирусом человека.

Кроме того, этим же учёным принадлежит ещё одно интересное открытие. После того как одна из лаборанток, работающая в лаборатории Хенле, заболела инфекционным мононуклеозом, у неё были обнаружены антитела к ВЭБ. Так была установлена связь между известным заболеванием и исследуемым вирусом.

Дальнейшие исследования показали, что ВЭБ является основной этиологической причиной инфекционного мононуклеоза, а в перечень опухолей, ассоциированных с данным вирусом, помимо лимфомы Беркитта входят назофарингеальная карцинома и рак желудка [1].

1.2 Таксономическая принадлежность и генетическое разнообразие ВЭБ

ВЭБ является представителем семейства Herpesviridae (4 тип), которое также включает вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, вирусы герпеса человека 6 (А и Б), 7 и 8 (вирус саркомы Капоши) типов (табл. 1).

Таблица 1

Вирусы герпеса, вызывающие заболевания у человека

Вирусы герпеса человека	Сокращенное наименование	Подсемейство	Характер проявлений
Вирус простого герпеса 1 типа	ВПГ 1	Альфа-герпесвирусы	Лабиаальный герпес, гингивостоматит, неонатальный герпес, офтальмогерпес, генитальный герпес
Вирус простого герпеса 2 типа	ВПГ 2	Альфа-герпесвирусы	Генитальный герпес, неонатальный герпес
Вирус ветряной оспы (Варицелла Зостер вирус)	ВЗВ	Альфа-герпесвирусы	Ветряная оспа, опоясывающий герпес (лишай)
Вирус Эпштейна-Барр	ВЭБ	Гамма-герпесвирусы	Инфекционный мононуклеоз, неонатальная инфекция, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, синдром хронической усталости, лимфопролиферативный синдром и др.

Вирусы герпеса человека	Сокращенное наименование	Подсемейство	Характер проявлений
Цитомегаловирус	ЦМВ	Бетта-герпесвирусы	Инфекционный мононуклеоз, неонатальная инфекция, ретинит, гепатит
Вирус герпеса человека 6 (А и В) типа	ВГЧ 6 (А и В)	Бетта-герпесвирусы	Внезапная экзантема, инфекционный мононуклеоз, лимфопролиферативный синдром, синдром хронической усталости и др.
Вирус герпеса человека 7 типа	ВГЧ 7	Бетта-герпесвирусы	Синдром хронической усталости, экзантема
Вирус герпеса человека 8 типа	ВГЧ 8	Гамма-герпесвирусы	Саркома Капоши

В соответствии с приложением 1 к СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» ВЭБ относится к патогенным биологическим агентам III группы патогенности, санитарно-эпидемиологические требования по обеспечению работы с которыми определены разделом IV указанного нормативного правового акта.

Геном ВЭБ представлен двухцепочечной ДНК, состоящей более чем из 172 тысяч пар нуклеотидов, которые, в свою очередь, кодируют около 85 белков и ряд микро-РНК. Основной особенностью генома является наличие большого числа повторов, что затрудняет его исследование.

Изучение структуры ДНК ВЭБ позволило выявить два генотипа 1 (А) и 2 (В), которые отличаются между собой аминокислотными последовательностями всего двух генов – EBNA2 и EBNA3. Это наиболее вариабельная область генома, идентичность которой у указанных вариантов ВЭБ составляет всего 54%. Генотип 1 (А) встречается в человеческой популяции повсеместно, в то время как 2 (В) обнаруживается чаще в Африке к югу от Сахары и в Новой Гвинее.

Территориальное распространение тех или иных вариантов ВЭБ представляет особый интерес, поскольку ассоциированная с ВЭБ патология

имеет четкую географическую нишу. Так, назофарингеальная карцинома встречается преимущественно в Южном Китае и Юго-Восточной Азии, а лимфома Беркитта наиболее распространена в экваториальной Африке.

В последние десятилетия были выявлены новые генетические варианты вируса, никак не связанные с ранее описанными генотипами ВЭБ. Так, в зависимости от строения гена, кодирующего латентный мембранный белок LMP1 – основной онкоген ВЭБ, выделяют еще 7 вариантов вируса: дикий B95-8; Аляска (Ala), Китай (Ch1 и Ch2), Средиземноморье (Med+ и Med–), Северная Каролина (NC). Взаимосвязи указанных вариантов вируса с особенностями ассоциированной с ВЭБ патологией активно изучаются, в то время как другие области генома ВЭБ изучены в меньшей степени ввиду сложностей, возникающих при их секвенировании [2].

1.3 Строение ВЭБ

В строении ВЭБ выделяют октаэдрический капсид, покрывающий ДНК вируса, наружную оболочку, выполненную из липопротеинов, и расположенный между ними тегумен (рис. 1).

В настоящий момент установлена роль большинства белков вируса. Выработка антител к отдельным из них позволяет осуществлять серологическую диагностику вызванного ВЭБ заболевания. К ним относятся капсидный (VCA), нуклеарный (EBNA) и ранний (EA) антигены.

В связи с поиском способов специфической профилактики ВЭБ-инфекции особый интерес представляют поверхностные гликопротеины вируса – gp350, gp42, gH/gL и gB, участвующие в его слиянии с клетками хозяина. Установлено, что для заражения В-клеток ВЭБ использует приоритетно гликопротеин gp350, в то время как для заражения эпителиальных клеток – gp42. Необходимо отметить, что гликопротеины gp350 и gp42 являются уникальными для вируса Эпштейна-Барр, в то время

как gH/gL и gB имеются у всех герпесвирусов и в комплексе с вышеуказанными участвуют в слиянии вируса с клеткой.

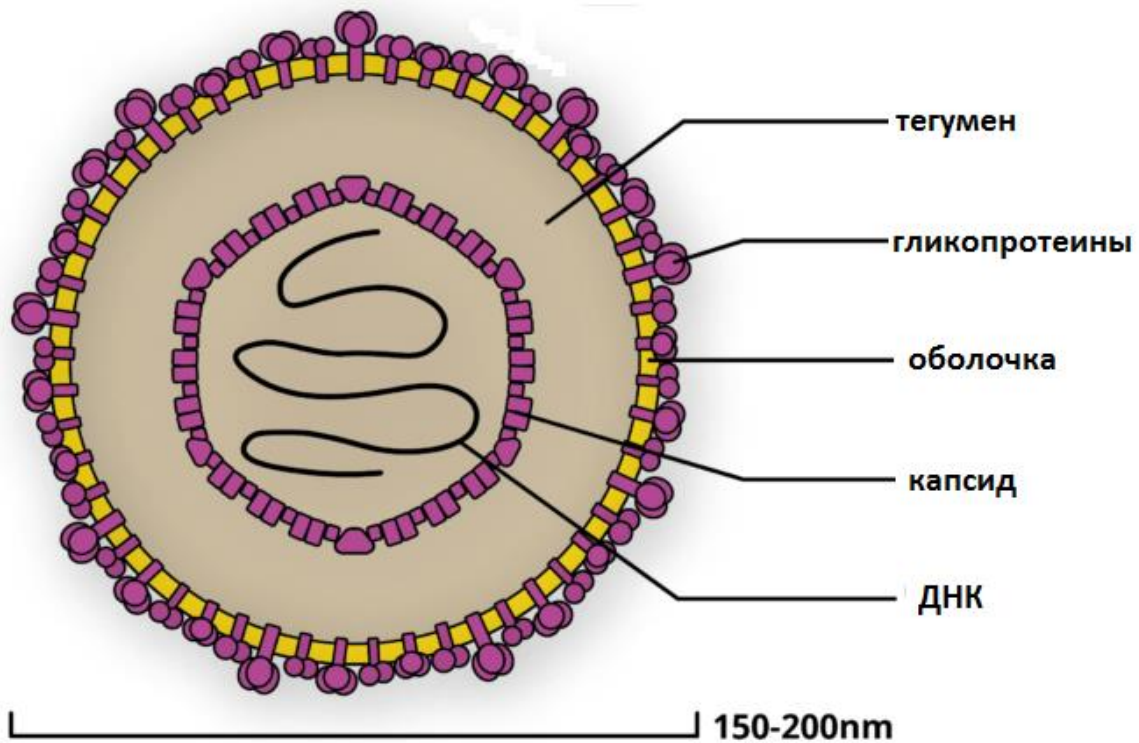


Рисунок 1. Строение вируса Эпштейна-Барр

[<https://avatars.mds.yandex.net/i?id=f226e42887f6f4335e24b725616a3714-5888174-images-thumbs&n=13>]

1.4 Жизненный цикл ВЭБ

Жизненный цикл ВЭБ состоит из двух фаз – латентной и литической. Литическая фаза характеризуется активной репродукцией вируса в клетках хозяина (В- и Т-лимфоциты, эпителиальные клетки) с формированием новых вирионов. По мере развития адаптивного иммунного ответа ВЭБ переходит в латентное состояние, в ходе которого генетический материал вируса встраивается в ДНК клетки хозяина либо прикрепляется к ней в виде концевой эписомы. Иммунная система хозяина вынуждает ВЭБ находиться в латентном состоянии, в котором вирус тем не менее способен воспроизводить часть

своих белков. Повторный переход к литической фазе (реактивация) возможен при снижении иммунного контроля в ответ на активацию В-клеток, которая, в свою очередь, происходит под воздействием различных факторов, в том числе инфекционной природы. Такой циклический процесс может продолжаться на протяжении всей жизни человека, при этом периодичность реактиваций зависит от состоятельности его иммунной системы.

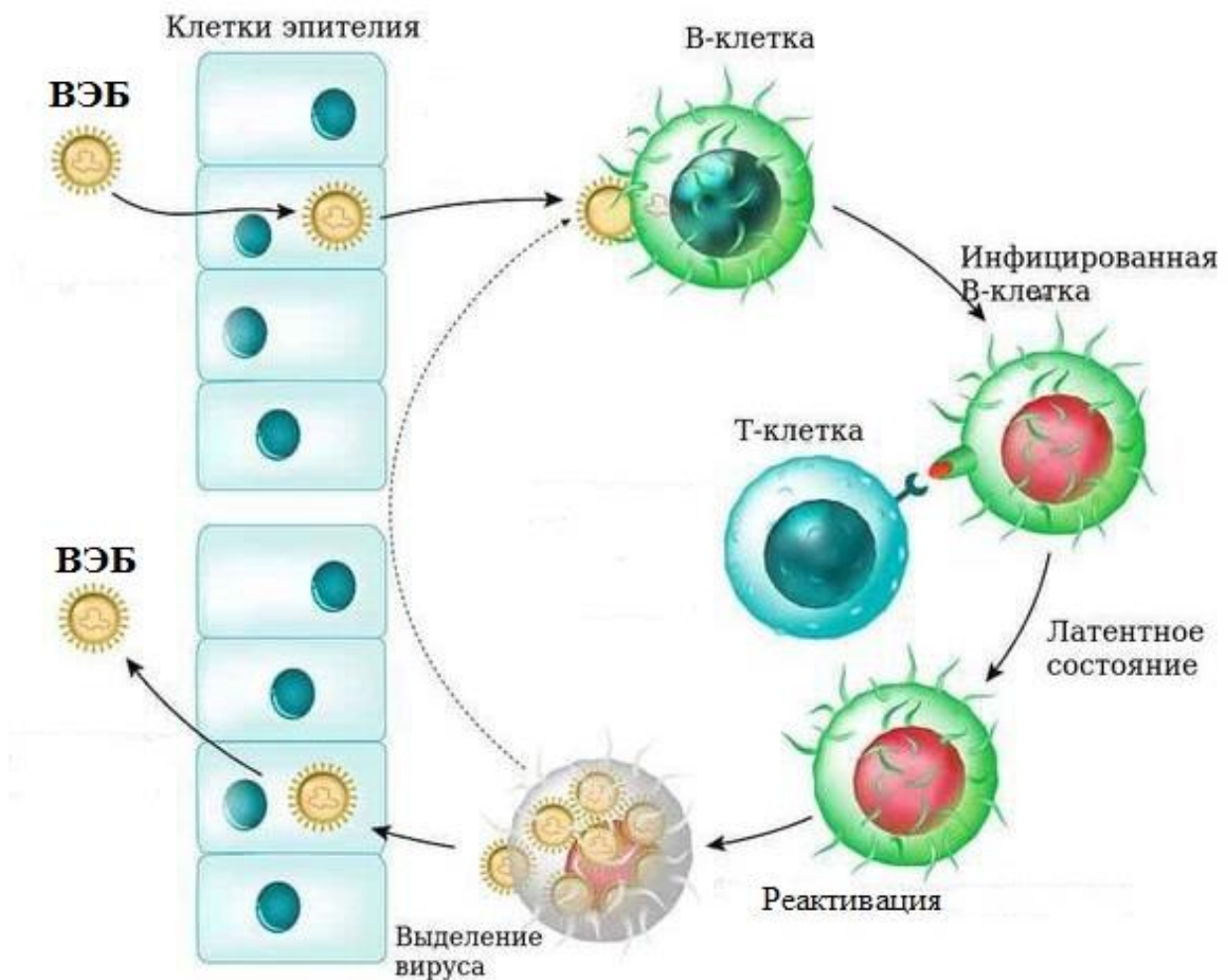


Рисунок 2. Жизненный цикл ВЭБ
[<https://cont.ws/uploads/posts/2025337.jpg>]

Необходимо отметить, что снижение иммунного контроля на разных этапах жизненного цикла ВЭБ может приводить не только к развитию активной ВЭБ-инфекции, протекающей в виде инфекционного мононуклеоза стёрто или бессимптомно, но и играет важную роль в формировании иной,

сопряжённой с ВЭБ патологией – различные виды рака, рассеянный склероз, аутоиммунные заболевания [3, 4].

1.5 Устойчивость ВЭБ во внешней среде

В научной литературе приводятся единичные сведения, характеризующие устойчивость ВЭБ во внешней среде. Так, известно, что ВЭБ менее чувствителен к воздействию ультрафиолета, нежели вирус простого герпеса 1 типа.

Возможность сохранения ВЭБ в жизнеспособном состоянии на различных поверхностях ранее никем не изучалась. Приводятся данные, что иные герпесвирусы (например, вирус простого герпеса 1 типа) при попадании на предметы обихода при комнатной температуре погибают через несколько часов, но при этом устойчивы к замораживанию.

Установлено, что ВЭБ имеет умеренную устойчивость к химическим дезинфектантам. ДНК вируса полностью разрушалась при нанесении на 60 минут на инфицированную ВЭБ культуру В-клеток 0,1% рабочих растворов дезинфицирующих средств на основе активного хлора, альдегидов и гуанидинов с четвертичными аммониевыми соединениями (ЧАС), а также гуанидинов с ЧАС и триаминами. Однако дезинфектанты, в состав которых входили ЧАС с триаминами, при тех же условиях привели только к снижению концентрации генетического материала ВЭБ [5].

Контрольные вопросы и задания

1. Какова история открытия вируса Эпштейна-Барр?
2. Кто из известных учёных подтвердил онкогенный потенциал ВЭБ?
3. Как была установлена связь инфекционного мононуклеоза с ВЭБ?
4. Какова таксономическая принадлежность ВЭБ?
5. Перечислите основные вирусы герпеса, вызывающие заболевания человека.

6. Опишите строение ВЭБ.
7. Сколько белков кодирует геном ВЭБ?
8. Перечислите фазы жизненного цикла ВЭБ.
9. Чем обусловлена цикличность смены фаз жизненного цикла ВЭБ?
10. Приведите примеры заболеваний, сопряжённых с ВЭБ.
11. Охарактеризуйте устойчивость ВЭБ во внешней среде.

ГЛАВА 2. КЛИНИКА, ПАТОГЕНЕЗ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

2.1 Патогенез ВЭБ-инфекции

Заражение ВЭБ происходит, как правило, при контакте с инфицированной слюной. Во время первичной инфекции ВЭБ сначала проникает в эпителиальные клетки ротоглотки, где происходит его воспроизводство. Впоследствии вирусное потомство, вышедшее из эпителиальных клеток, поражает покоящиеся В-клетки. В то время как некоторые В-клетки подвергаются литической инфекции, большинство из них становятся латентно инфицированными. ВЭБ-положительные В-клетки кровью разносятся по организму хозяина и способствуют проникновению возбудителя в различные органы и ткани (печень, селезенка, почки и т. д.), что определяет развитие основных клинических проявлений болезни.

Под влиянием адаптивного иммунного ответа хозяина вирус сокращает число экспрессируемых белков, постепенно переходя от литической репродукции к латенции. Латентному течению инфекции способствуют различные стратегии ВЭБ по уклонению от иммунной защиты хозяина, которые в настоящий момент активно изучаются. Например, установлено, что ВЭБ кодирует ряд белков, которые помогают ему избежать уничтожения инфицированных клеток иммунной системой.

В настоящее время также установлено, что синтез отдельных белков ВЭБ в латентной фазе инфекции сопряжён с развитием таких патологических состояний, как лимфома Беркитта, рак желудка (белок EBNA1), назофарингеальная карцинома (белки EBNA1, LMP1, LMP2A) [3, 4]. Однако механизм триггерного влияния вируса на переход к указанной патологии окончательно не установлен.

Под воздействием различных внешних и внутренних факторов латентное течение способно сменяться реактивацией. Реактивация может

протекать как с выраженными клиническими проявлениями в форме моноклеозоподобного синдрома, так и бессимптомно. В фазу реактивации происходит литическая репродукция вируса.

В число факторов, способствующих реактивации ВЭБ, входят действие ионизирующего и ультрафиолетового излучения, переохлаждение или перегревание, влияние вредных для организма химических веществ и соединений, инфицирование иными патогенами.

В США в эксперименте на культуре клеток проводилось облучение инфицированных ВЭБ клеточных линий отдельно четырьмя различными типами излучения:

гамма-излучением ^{137}Cs ,

протонным излучением 150 МэВ,

ионами углерода 600 МэВ/н и

ионами железа 600 МэВ/н в дозах 0,1, 0,5, 1,0 и 2,0 Гр.

Установлено, что реактивация ВЭБ, проявляющаяся в транскрипции литических генов, происходила при всех типах и дозах излучения уже через четыре дня после воздействия. Наиболее эффективно реактивацию вызывало гамма-излучение. Еще одним важным выводом данного исследования явился тот факт, что реактивация ВЭБ может происходить за счёт воздействия различных видов излучения на латентно инфицированные клетки без взаимодействия с иммунной системой макроорганизма [6].

В другом исследовании приводятся сведения о реактивации ВЭБ-инфекции у астронавтов при совершении космических полётов. При обследовании методом ПЦР в слюне астронавтов перед космическим полётом ВЭБ выделялся в 82% случаев, после пребывания на международной космической станции – в 96%, что, вероятно, является следствием космического излучения [7].

В исследовании Mai Z.M. с соавторами установлено, что воздействие ультрафиолетового излучения связано с более высоким риском реактивации ВЭБ [8].

Выявлено наличие прямой корреляционной связи между содержанием хрома и ртути в крови пациентов и титрами IgG VCA ВЭБ. Учёными из Китая отмечено, что у курящих имела место достоверно большая вирусная нагрузка при исследовании содержимого полости рта на наличие ВЭБ, нежели в группе некурящих лиц.

Высказываются предположения о наличии связи реактивации хронической ВЭБ-инфекции с уровнем витамина D в крови. Было установлено, что приём биологически активных добавок, содержащих витамин D, лицами, пребывающими в условиях отсутствия ультрафиолетового излучения в течение полугода в Антарктиде, способствовал снижению риска реактивации ВЭБ. Напротив, Mai Z.M. и соавторы не выявили влияния витамина D на развитие реактивации ВЭБ. В настоящий момент исследования в этой области продолжаются [8].

Собственные исследования показали, что на фоне COVID-19 имеет место реактивация хронической ВЭБ-инфекции. Так, серологические маркеры активной ВЭБ-инфекции были выявлены у 80% пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу COVID-19. При этом моноинфекция, вызванная SARS-CoV-2, протекала преимущественно в лёгкой форме. Тяжесть клинических проявлений, выражающуюся в развитии интерстициальной пневмонии, определяло сочетанное течение SARS-CoV-2 и активной ВЭБ-инфекции. Необходимо отметить, что реактивация ВЭБ на фоне COVID-19 имела место у пациентов с низкими уровнями специфических IgG к белкам ВЭБ (КП IgG VCA ниже 34,6; КП IgG EBNA ниже 27,4) [9].

Реактивация хронической ВЭБ-инфекции развивается не только у взрослых, но и у детей, и у подростков. Разными авторами приводятся данные, что 27,6% случаев от всех выявленных заболеваний инфекционным мононуклеозом в возрасте до 17 лет приходится на реактивацию, а не на острую первичную инфекцию [1, 10].

2.2 Основные клинические формы и проявления ВЭБ-инфекции

Различают первичную острую, хроническую латентную и реактивацию хронической формы ВЭБ-инфекции. Первичную острую и реактивацию хронической формы ВЭБ-инфекции принято обозначать общим термином – активная ВЭБ-инфекция. Отдельно выделяют ассоциированные с ВЭБ соматические (в том числе онкологические) заболевания (рис. 3).

Активная ВЭБ-инфекция может протекать как бессимптомно, так и с выраженными клиническими проявлениями.

Для первичной острой инфекции в форме инфекционного мононуклеоза характерны такие симптомы, как повышение температуры тела до 38°C и выше, слабость, увеличение и болезненность шейных лимфоузлов по типу «пакетов», тонзиллит с умеренным увеличением миндалин и появлением на них обильных плёнчатых налётов, аденоидит с развитием храпа во сне, увеличение размеров печени и селезёнки.

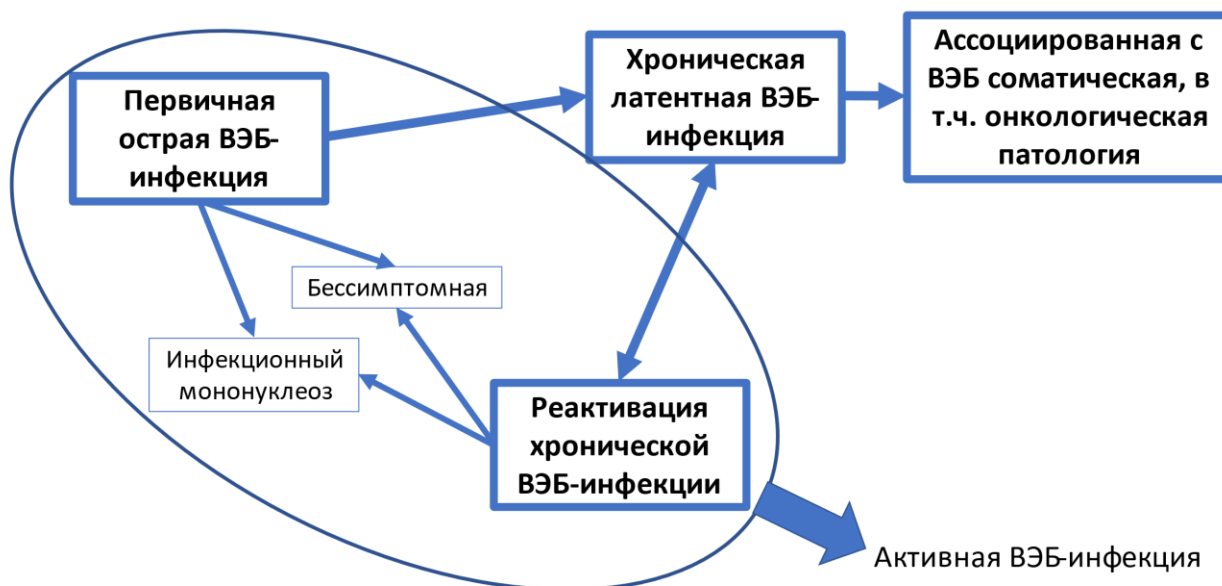


Рисунок 3. Клинические формы ВЭБ-инфекции

В перечень клинических проявлений реактивации хронической формы ВЭБ-инфекции входят:

- длительный субфебрилитет,
- слабость,
- потливость,
- незначительное увеличение и болезненность шейных лимфоузлов,
- незначительная гипертрофия глоточной и небных миндалин,
- миалгии,
- артралгии,
- боль в желудке,
- изжога,
- затруднённое носовое дыхание,
- катаральные явления,
- нарушение сна,
- головокружение,
- снижение памяти и внимания,
- эмоциональная лабильность,
- редко – увеличение размеров печени и селезёнки.

Кроме того, как при первичной острой, так и при реактивации хронической формы ВЭБ-инфекции могут наблюдаться изменения лабораторных показателей, таких как лейкоцитоз и повышенное относительное содержание лимфоцитов, моноцитоз и наличие атипичных мононуклеаров, повышение показателей тимоловой пробы, активности АЛТ, АСТ, СОЭ. При этом показано, что при реактивации хронической формы ВЭБ-инфекции

(в отличие от первичной острой в форме инфекционного мононуклеоза) атипичные мононуклеары могут выявляться в небольшом количестве или совсем отсутствовать, определяется более высокая СОЭ, большее содержание нейтрофилов, тенденция к тромбоцитозу, а показатели биохимического

анализа крови могут соответствовать норме, что также затрудняет правильную постановку диагноза [11].

В перечень осложнений активной ВЭБ-инфекции входят поражения различных систем организма:

- нервной системы (энцефалопатии),
- сердечно-сосудистой системы (миокардит),
- дыхательной системы (интерстициальные пневмонии, обструкция верхних дыхательных путей),
- желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, гепатит),
- мочеполового тракта (интерстициальный нефрит),
- опорно-двигательного аппарата (вирусный артрит).

Наиболее угрожающим жизни, но при этом редким осложнением является спонтанный разрыв селезёнки.

К ассоциированным с ВЭБ соматическим болезням относят:

- аутоиммунные заболевания (системную красную волчанку, рассеянный склероз и др.);
- онкологическую патологию (лимфому Беркитта, болезнь Ходжкина, назофарингеальную карциному, рак желудка и др.).

2.3 Лабораторная диагностика ВЭБ-инфекции

Современная лабораторная диагностика ВЭБ-инфекции основана на обнаружении генетического материала вируса, его антигена (АГ) и антител к основным белкам.

Идентификация ДНК ВЭБ осуществляется методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Данный метод относится к молекулярно-биологическим и позволяет установить наличие возбудителя в биологических жидкостях (кровь, слюна, моча и др.) и тканях пациента. Учитывая тот факт, что присутствие ВЭБ в кровяном русле является

кратковременным, данный метод не всегда позволяет установить этиологическую причину патологического процесса и требует проведения дополнительных исследований. С аналогичными трудностями можно столкнуться и при обнаружении антигена вируса в непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ).

С диагностической целью наиболее перспективным представляется комплексное обследование пациента с использованием молекулярно-биологических и иммунологических методов.

Обнаружение антител к белкам ВЭБ осуществляется методом иммуноферментного анализа (ИФА). Традиционно определяют иммуноглобулины к капсидному, раннему и нуклеарному антигенам (IgM VCA, IgG VCA, IgG EA, IgG EBNA), сочетание которых позволяет установить не только наличие или отсутствие инфекционного процесса, но и его стадию (табл. 2) [12, 13].

Таблица 2

Определение стадии ВЭБ-инфекции по результатам молекулярно-биологических и иммунологических исследований крови пациента

Стадия инфекции	ДНК ВЭБ в крови	АГ ВЭБ в крови	IgM VCA	IgG VCA	IgG EA	IgG EBNA
Отсутствие инфицирования	-	-	-	-	-	-
Инкубационный период	±	±	-	-	-	-
Ранняя первичная инфекция	+	+	+	±	±	-
Поздняя первичная инфекция	±	±	±	+	+	±
Реконвалесценция	-	-	-	+	±	+
Хроническая инфекция, латентное течение	-	-	-	+	-	±
Хроническая инфекция, реактивация	±	±	±	+	+	+

Дополнительно отличить острую первичную ВЭБ-инфекцию от реактивации позволяет исследование avidности IgG VCA.

Под avidностью понимают характеристику сродства антигена и антитела. При высокой avidности комплекс антиген – антитело обладает стабильностью, поскольку антиген надёжно связан с антителом.

Исследование avidности IgG VCA целесообразно при наличии клинических проявлений болезни или её последствий и серологическом профиле IgM VCA±/IgG EA±/IgG VCA+/IgG EBNA+.

Показатель avidности IgG VCA менее 60% указывает на наличие у пациента острой первичной ВЭБ-инфекции. В остальных случаях при одновременном выявлении ДНК (или АГ) ВЭБ в крови и (или) IgM VCA, и (или) IgG EA состояние расценивается как реактивация.

Контрольные вопросы и задания

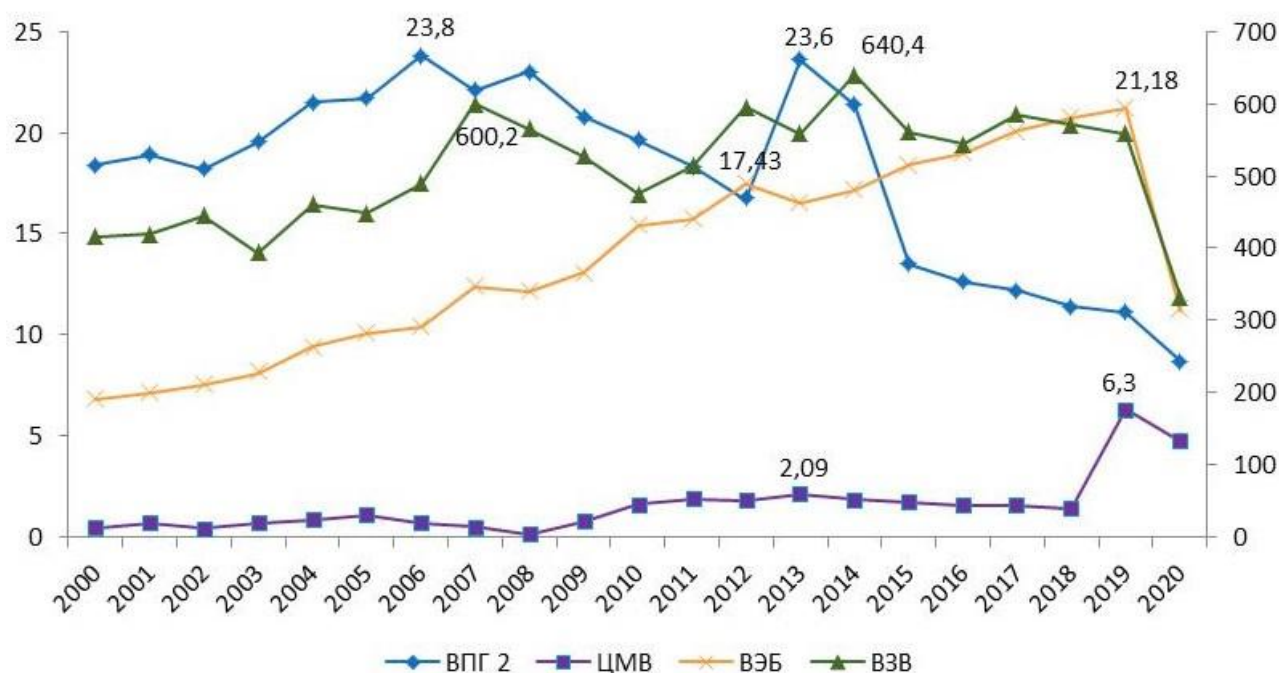
1. Опишите основные этапы патогенеза ВЭБ-инфекции.
2. В каких случаях и почему происходит реактивация хронической латентной формы ВЭБ-инфекции?
3. С чем связано развитие таких патологических состояний, как лимфома Беркитта, рак желудка, назофарингеальная карцинома?
4. Какие клинические формы ВЭБ-инфекции объединены понятием «активная ВЭБ-инфекция»?
5. Какие симптомы характерны для первичной острой ВЭБ-инфекции в форме инфекционного мононуклеоза?
6. Охарактеризуйте клинические проявления хронической формы ВЭБ-инфекции?
7. Перечислите основные осложнения активной ВЭБ-инфекции.
8. Какие соматические (в том числе онкологические) заболевания ассоциированы с ВЭБ?

9. Назовите основные методы диагностики ВЭБ-инфекции.
10. В каких случаях помимо основных серологических маркеров ВЭБ-инфекции необходимо определение авидности IgG VCA?
Как трактуются результаты данного исследования?

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

3.1 Место ВЭБ-инфекции среди других герпесвирусных инфекций человека

Из девяти известных в настоящий момент представителей семейства *Herpes viridae* в Российской Федерации официальной регистрации подлежат только случаи генитального герпеса (возбудитель – вирус простого герпеса 2 типа), ветряной оспы и опоясывающего лишая (возбудитель – вирус ветряной оспы, лат. *Varicella Zoster virus*), инфекционного мононуклеоза (более 90% случаев вызваны ВЭБ, остальные – иными вирусами герпеса человека) и цитомегаловирусной инфекции (возбудитель – цитомегаловирус). Динамика заболеваемости регистрируемыми в Российской Федерации герпесвирусными инфекциями представлена на рисунке 4.



Условные обозначения:

ВПГ 2 – вирус простого герпеса 2 типа,

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр,

ЦМВ – цитомегаловирус,

ВЗВ – варицелла Зостер вирус

Рисунок 4. Заболеваемость регистрируемыми герпесвирусными инфекциями в Российской Федерации в 2000–2020 гг. на 100 тыс. населения

Из представленных на рисунке 4 данных видно, что наиболее высокие показатели заболеваемости характерны для ветряной оспы (возбудитель – ВЗВ). Средний многолетний уровень заболеваемости за анализируемый период составил 509,3 случаев на 100 тыс. населения Российской Федерации.

На втором месте по среднему многолетнему показателю (18,0 случаев заболевания на 100 тыс. населения) находится генитальный герпес (возбудитель ВПГ 2). Заболеваемость инфекционным мононуклеозом (превалирующий возбудитель – ВЭБ) занимает третью позицию – средний многолетний уровень равен 13,8 случаев на 100 тыс. населения. Самые низкие показатели установлены для цитомегаловирусной инфекции (средний многолетний уровень в 2000–2020 гг. составил 1,5 случаев заболевания на 100 тыс. населения Российской Федерации). Необходимо отметить, что в регистрируемую заболеваемость могут быть включены как случаи первичной острой герпесвирусной инфекции, так и эпизоды реактивации, схожие по клиническому течению с первичной инфекцией.

В динамике изменения показателей заболеваемости герпесвирусными инфекциями имеют место подъёмы и спады. Так, наиболее высокие показатели заболеваемости ветряной оспой были отмечены в 2007 и 2014 гг. – 600,2 и 640,4 случаев на 100 тыс. населения соответственно. Пики заболеваемости генитальным герпесом пришлись на 2006 и 2013 гг. – 23,8 и 23,6 случаев на 100 тыс. населения соответственно; инфекционным мононуклеозом – на 2012 и 2019 гг. – 17,4 и 21,2 случаев на 100 тыс. соответственно; цитомегаловирусной инфекцией – на 2013 и 2019 гг. – 2,1 и 6,3 случаев на 100 тыс. населения соответственно.

Необходимо отметить, что 2020 год характеризуется синхронным снижением показателей заболеваемости всеми четырьмя регистрируемыми герпесвирусными инфекциями, что может быть обусловлено в том числе недоучётом случаев заболеваний на фоне ограничительных мероприятий в рамках борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. При этом

снижение заболеваемости ветряной оспой и генитальным герпесом в 2020 году стало продолжением тенденции к снижению показателей, наметившейся в предыдущие годы. Напротив, спаду заболеваемости инфекционным мононуклеозом и цитомегаловирусной инфекцией в 2020 году предшествовал рост показателей [14].

В 2019–2020 гг. в структуре регистрируемых нозологических форм, вызванных вирусами герпеса, наибольший удельный вес приходится на ветряную оспу (ежегодно более 99% на протяжении всего периода статистического наблюдения). Инфекционный мононуклеоз занимает вторую позицию, на его долю приходится 0,3–0,4% всех зарегистрированных герпесвирусных инфекций. На третьем месте – генитальный герпес (0,2–0,3%), на четвёртом – цитомегаловирусная инфекция (около 0,1%).

В таблице 3 представлена структура острых герпесвирусных инфекций в Российской Федерации в 2019–2020 гг.

Таблица 3

**Структура острых герпесвирусных инфекций
в Российской Федерации в 2019-2020 гг.**

Нозологическая форма	2019		2020	
	абс.	%	абс.	%
Генитальный герпес	1 628	0,2	1 276	0,3
Ветряная оспа	820 000	99,3	490 000	99,2
Инфекционный мононуклеоз	3 106	0,4	1 894	0,4
Цитомегаловирусная инфекция	788	0,1	589	0,1
ИТОГО	825 522	100	493 759	100

Помимо вышеперечисленных возбудителей герпесвирусных инфекций в медицинскую практику внедрены методы диагностики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса 1 типа и вирусом герпеса человека 6 типа (без разделения на подтипы). Однако учёт случаев заболеваний,

вызванных указанными возбудителями, в рамках официального статистического наблюдения не проводится.

Учитывая тот факт, что все герпесвирусные инфекции человека носят хронический характер, помимо заболеваемости важным показателем для понимания эпидемического процесса является превалентность, которая показывает, насколько распространена та или иная патология в популяции. В таблице 4 представлены данные о превалентности серологических маркеров герпесвирусных инфекций по данным результатов отечественных исследований.

Таблица 4

**Превалентность серологических маркеров вирусов герпеса человека
(% от обследованных лиц)**

Серологический маркер		Превалентность (%)
IgG ВПГ1		88,0–90,2%
IgG ВПГ 2		20,7–22,8%
IgG ВЗВ		70–90%
ВЭБ	IgG VCA	98,9%
	IgG EBNA	95,7%
IgG ЦМВ		83,7–84,8%
IgG ВГЧ6		51,1–60,9%

Из представленных в таблице данных видно, что из всех герпесвирусных инфекций, для которых проводилось определение частоты выявления серологических маркеров, превалентность ВЭБ занимает лидирующую позицию, превышая аналогичный показатель ВПГ1 и ВЗВ.

Таким образом, ВЭБ является самым распространённым в человеческой популяции вирусом герпеса, а уровень заболеваемости инфекционным мононуклеозом, основным возбудителем которого является данный патоген, за период регистрации имеет тенденцию к росту. Всё это определяет актуальность проблемы ВЭБ-инфекции на современном этапе и требует

пристального внимания к разработке, организации и проведению комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий.

3.2 Распространённость ВЭБ-инфекции в мире и Российской Федерации

ВЭБ широко распространён в различных странах мира. Его присутствие в организме хозяина ассоциируется с такими патологическими состояниями, как первичная острая ВЭБ-инфекция, протекающая в виде инфекционного мононуклеоза или бессимптомно, и хроническая ВЭБ-инфекция (латентная или активная – реактивация). В настоящее время накоплено достаточно доказательств, указывающих на триггерную роль ВЭБ в развитии неинфекционной патологии, в том числе злокачественных новообразований. Основное бремя ВЭБ связывают с несколькими типами рака – назофарингеальной карциномой, карциномой желудка и лимфомой Беркитта.

Несмотря на повсеместное распространение ВЭБ, лимфома Беркитта входит в число эндемичных патологий. Чаще всего она выявляется в Бразилии, Папуа – Новой Гвинее, Колумбии, Уганде, экваториальной Африке. Такие территориальные особенности связывают с высокими уровнями заболеваемости малярией в этих странах. В отдельных наблюдениях показано, что для развития лимфомы Беркитта необходимо сочетанное инфицирование вирусом Эпштейна-Барр и возбудителем малярии, в частности *Pf. Falciparum*. Выявлена зависимость между ростом заболеваемости лимфомой Беркитта и вспышками малярии. В других регионах мира лимфома Беркитта встречается в виде спорадических случаев. Группой риска по развитию опухоли являются дети 4–12 лет, что сопоставимо с возрастом, в котором происходит первичное инфицирование ВЭБ.

Назофарингеальная карцинома характеризуется, как и лимфома Беркитта, особым географическим распределением и распространена преимущественно в странах Восточной и Юго-Восточной Азии. Высокая заболеваемость

назофарингеальной карциномой также наблюдается среди коренного населения Северной Африки, Аляски и Канады. В качестве факторов риска развития рака рассматриваются генетическая предрасположенность и особенности пищевого рациона на фоне хронической ВЭБ-инфекции.

В отличие от назофарингеальной карциномы и лимфомы Беркитта, ассоциированный с ВЭБ рак желудка является повсеместно распространённым злокачественным заболеванием, которое по результатам исследований, проведённых в разных странах, составляет 1,3–30,9% всех регистрируемых случаев рака желудка.

Учитывая хроническое течение ВЭБ-инфекции, для её эпидемиологической оценки помимо заболеваемости используется показатель распространённости (превалентности).

Изучение превалентности ВЭБ проводят методом серологической диагностики по наличию таких маркеров, как IgG VCAи IgG EBNA.

Показатели превалентности имеют существенные различия и зависят от возраста обследуемых. В ряде случаев новорождённые являются серопозитивными к моменту рождения. Проведённые исследования показали, что в возрасте одного года у 52,0% детей выявляются IgG EBNA. При этом наличие данного маркера в указанной возрастной группе может свидетельствовать о внутриутробном инфицировании, перенесённом заболевании в течение первого года жизни и о трансплацентарной передаче материнских антител. К третьему году жизни антитела, указывающие на хроническую инфекцию, присутствуют уже у 24,6–70% детей, а в возрасте 15–18 лет – у 65,4–80,5% лиц. У взрослого населения маркеры хронической ВЭБ-инфекции определяются, по данным разных авторов, у 80–100% обследованных [12].

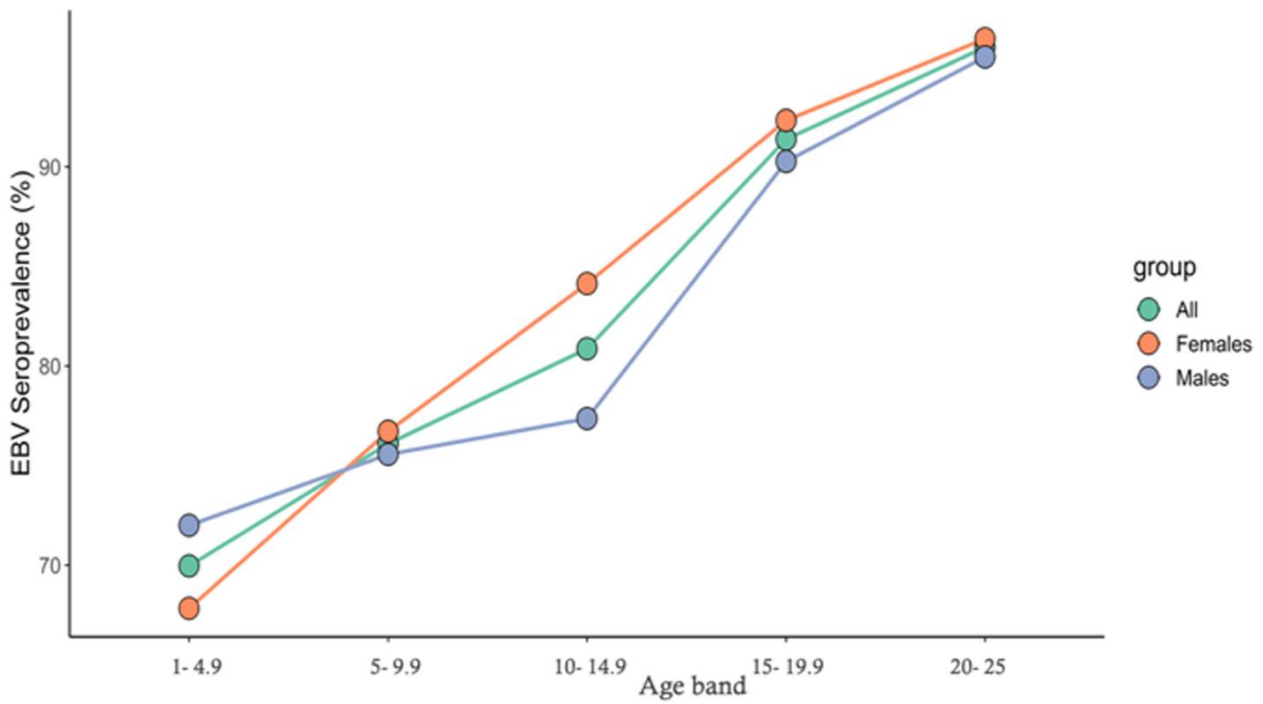


Рисунок 5. Серопревалентность к ВЭБ среди здоровых добровольцев Великобритании (%) [2]

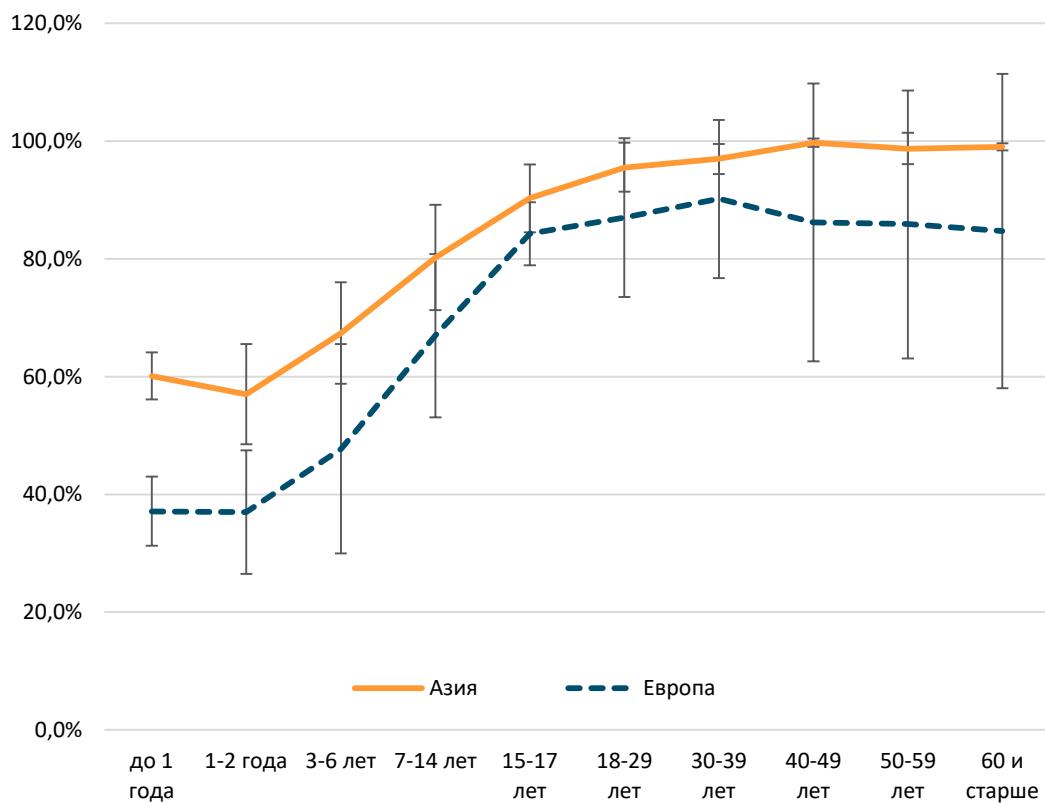


Рисунок 6. Частота выявления IgG VCA и IgG EBNA у населения Европы и Азии по данным метаанализа [12]

При обследовании 2 325 здоровых добровольцев в Великобритании был выявлен рост серопревалентности к ВЭБ по мере увеличения возраста. Так, в группе детей от 1 года до 4,9 лет 67,8% девочек и 72,0% мальчиков имели маркеры ВЭБ. В 20–25 лет серопозитивными были уже 96,4% женщин и 95,5% мужчин (рис. 5) [2].

В доступной литературе приводятся данные о том, что в развивающихся странах дети инфицируются ВЭБ в более раннем возрасте, нежели в экономически развитых государствах. При этом частота выявления маркеров ВЭБ у взрослых не зависит от уровня экономического развития.

Данное заключение нашло отражение в результатах метаанализа частоты обнаружения IgG VCA и IgG EBNA среди населения Европы и Азии (рис. 6). В странах Азии у детей в возрасте до 1 года и 1–2 лет показатель превалентности был достоверно выше, нежели в аналогичных группах в Европе. Суммарный показатель с учётом всех возрастных групп в странах Азии (89,6%) также был значимо выше, чем в Европе (76,3%), что свидетельствует о большей интенсивности эпидемического процесса среди населения азиатского региона [12].

В Российской Федерации суммарная превалентность ВЭБ существенно не отличается от таковой в других европейских странах. Наиболее масштабное изучение частоты выявления серологических маркеров ВЭБ среди условно здорового детского и взрослого населения было проведено в Санкт-Петербурге в 2012 году. При обследовании 1 322 детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно в ходе профилактических медицинских осмотров выявлена сильная прямая корреляционная связь между возрастом и удельным весом серопозитивных лиц (коэффициент корреляции – 0,785). При этом в группе подростков 12–17 лет показатель серопревалентности был в 3 раза выше, чем среди детей в возрасте 7–12 лет, что свидетельствует об активном вовлечении первых в эпидемический процесс ВЭБ-инфекции. В группе условно здорового взрослого населения, представленного донорами крови и её

компонентов, этот показатель, по данным разных исследований, составляет 61,7–99,3% [13, 15].

Помимо возрастных различий в литературе приводятся сведения об особенностях распространённости ВЭБ в разных социальных группах.

Так, тотальная (100%) серопревалентность выявлена у медицинских сестёр отделений трансплантологии, первичной медицинской помощи и педиатрии.

Частота обнаружения серологических маркеров ВЭБ-инфекции у взрослых больных хроническим гастритом, язвенной болезнью, раком желудка составляет 80%, 65% и 86,7% соответственно.

У детей 0–14 лет с хронической патологией почек IgG EBNA обнаруживаются в 60–78,6% случаев, в зависимости от диагноза. Чаще других (78,6%) идентификация имеет место у детей с хроническими гломерулонефритами.

Серопревалентность ВЭБ у пациентов с рассеянным склерозом достоверно выше, нежели у здоровых доноров крови. При этом различия в частоте выявления маркеров других представителей герпесвирусов человека отсутствуют.

Особое внимание уделяется оценке частоты выявления маркеров ВЭБ у пациентов с онкологической патологией. Однако множественные исследования в этой области не выявили каких-либо различий в серопревалентности ВЭБ в группах здоровых лиц и пациентов с онкологической патологией, что, по всей вероятности, указывает на роль в развитии злокачественного новообразования не самого факта инфицирования, а особенностей течения хронической ВЭБ-инфекции в сочетании с иными причинами.

3.3 Заболеваемость ВЭБ-инфекцией

Под заболеваемостью ВЭБ-инфекцией по аналогии с другими нозологическими формами, характеризующимися хроническим течением, понимают регистрацию случаев первичной острой инфекции на 100 тысяч населения территории. Наличие стёртых и бессимптомных форм не позволяет в полной мере оценить масштабы проблемы. В большинстве своём учитываются случаи заболевания с ярко выраженной клинической симптоматикой в виде инфекционного мононуклеоза. Однако и эта нозологическая форма подлежит статистическому учёту не во всех государствах. Часто об изменении показателей заболеваемости первичной ВЭБ-инфекцией судят по результатам сероэпидемиологических исследований.

Так, о росте заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 2014–2017 гг. свидетельствуют результаты обследования 253 детей в возрасте до 15 лет в Китае. Более ранние исследования, проведённые в Шотландии в 1960–1969 гг. на выборке из 1 258 лабораторно подтверждённых случаев инфекционного мононуклеоза, позволили установить, что за период наблюдения ежегодный показатель заболеваемости увеличился в четыре раза – с 11,1 до 44,3 случаев на 100 тысяч населения.

В период с 2002 по 2013 год частота регистрации инфекционного мононуклеоза по данным поступления в медицинские организации Великобритании также имела тенденцию к росту (рис. 7) [2].

По данным Михневой С.А. с соавторами, рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом был отмечен и в Российской Федерации – с 2000 по 2016 гг. показатели выросли в 2,8 раза [1].

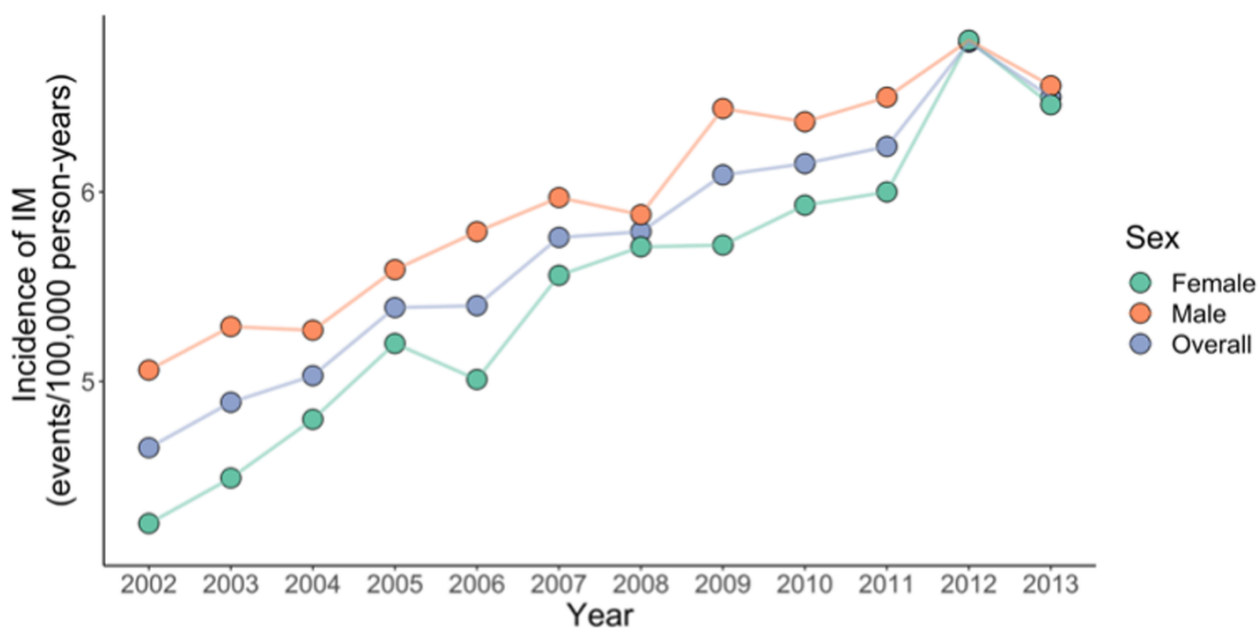


Рисунок 7. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в Великобритании по данным регистрации медицинских организаций за период с 2002 по 2013 гг. [2]

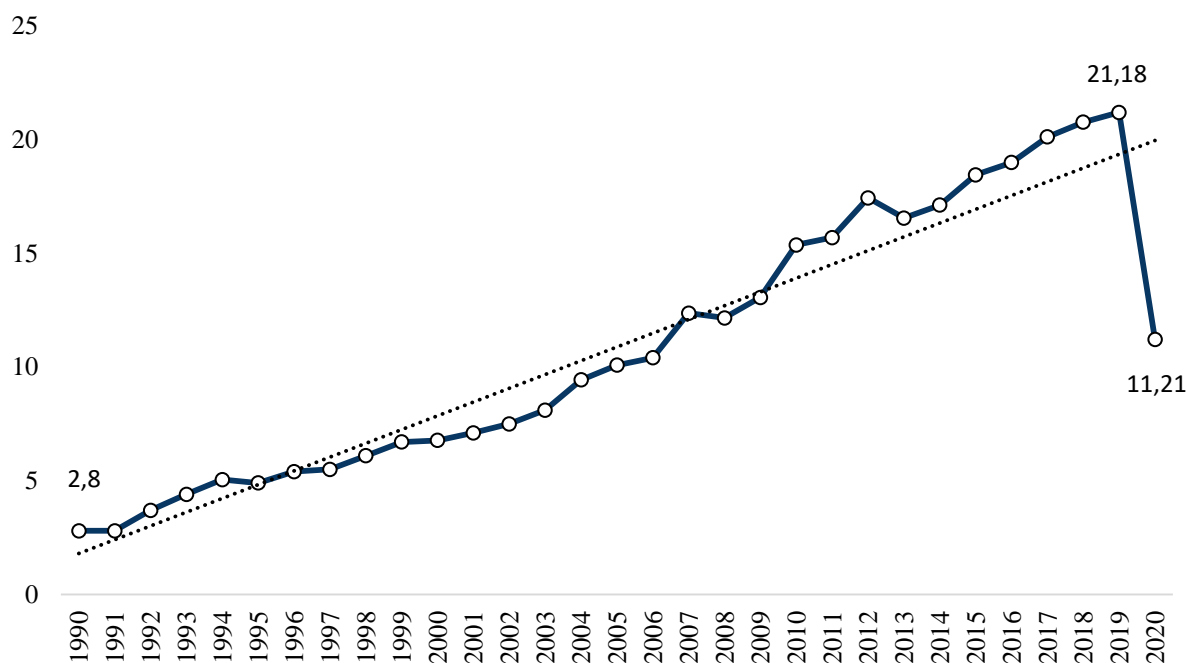


Рисунок 8. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом населения Российской Федерации в 1990–2020 гг. (на 100 тыс. населения)

Более полный анализ динамики изменения показателей позволяют сделать данные формы 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных

заболеваниях», в которой инфекционный мононуклеоз регистрируется с 1990 года. На рисунке 8 видно, что с начала регистрации и вплоть до 2019 года заболеваемость имела тенденцию к росту. Снижение показателей в 2020 году, по всей вероятности, обусловлено недоучётом случаев инфекционного мононуклеоза на фоне развития пандемии COVID-19.

Было отмечено, что показатели заболеваемости инфекционным мононуклеозом в различных регионах страны могут существенно отличаться друг от друга. Так, в 2005–2015 гг. наибольшие показатели были установлены в Центральном и Северо-Западном федеральных округах [1].

Ранжирование субъектов Российской Федерации по заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 2009–2018 гг. позволило выявить территории с высокими (Республика Марий Эл, Ярославская и Томская области и г. Санкт-Петербург), низкими (Республики Ингушетия, Дагестан, Кабардино-Балкарская, Калмыкия, Карачаево-Черкесская, Северная Осетия – Алания, Чеченская, Алтай, Бурятия, Тыва, Якутия (Саха) и Оренбургская область) и средними уровнями показателей. Однако дальнейшее исследование показало, что в преобладающем большинстве субъектов Российской Федерации диагноз «инфекционный мононуклеоз» устанавливается преимущественно без оценки полного спектра маркеров активности ВЭБ. При этом отсутствие достоверных различий в частоте выявления маркеров активной ВЭБ-инфекции в регионах с разными уровнями заболеваемости инфекционным мононуклеозом указывает на то, что эпидемический процесс не имеет существенных территориальных особенностей [14].

Отдельного внимания заслуживает характеристика внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом. В зарубежной и отечественной научной литературе приводятся доводы как в пользу наличия, так и в пользу отсутствия сезонных колебаний показателей. Например, в Турции оценка распределения 44 случаев инфекционного мононуклеоза среди детей, поступивших в одну и ту же клинику в период 2000–2006 гг., не выявила сезонных различий [16]. К такому же выводу пришли отечественные

исследователи из Республики Мордовии, проанализировавшие в 2009–2013 гг. 23 истории болезни взрослых пациентов с инфекционным мононуклеозом [17].

Напротив, в Северной Шотландии на большой статистической выборке за период с 1997 по 2012 годы было установлено, что частота выявления маркеров активной ВЭБ-инфекции имеет максимум в феврале и минимум – в августе [18].

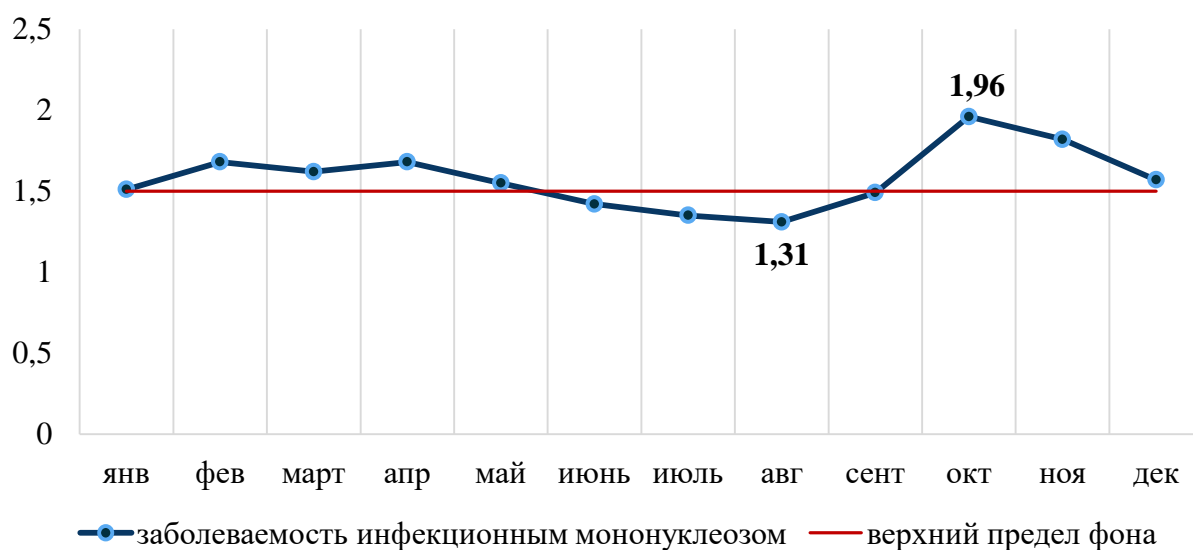


Рисунок 9. Средние многолетние уровни заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве по месяцам в 2014–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

По данным Филатовой Е.Н. с соавторами, в Нижнем Новгороде в 2010–2015 гг. во всех возрастных группах были выявлены периоды сезонного подъёма и спада заболеваемости. Наиболее высокие показатели регистрировались в холодный период года, низкие – в летние месяцы [19].

Аналогичная картина описана в Белгороде, где подъём заболеваемости инфекционным мононуклеозом, по данным официальной статистики за 2002–2004 гг., имел место в феврале–мае [20].

Результаты собственных исследований показали, что в Москве имеет место продолжительный подъём заболеваемости инфекционным

мононуклеозом в холодное время года с двумя пиками – осенью и весной (рис. 9), сопровождающийся увеличением частоты выявления IgM VCA, IgG EA и ДНК ВЭБ в крови [21].

3.4 Смертность от ВЭБ-инфекции

Ежегодно по данным формы 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в Российской Федерации регистрируются единичные случаи смерти от инфекционного мононуклеоза. Показатель смертности (число случаев со смертельным исходом на 100 тысяч населения) стремится к нулю. При этом показатель летальности (удельный вес случаев со смертельным исходом в общем числе заболевших инфекционным мононуклеозом) не превышает 1%.

Основной причиной смерти является, как правило, не сама инфекция, а её осложнения. В число наиболее угрожающих жизни состояний входят такие осложнения инфекционного мононуклеоза, как:

- разрыв селезёнки (в литературе описаны клинические случаи инфекционного мононуклеоза с летальным исходом по причине спонтанного разрыва селезёнки; отмечается, что данное осложнение чаще встречается у лиц мужского пола – 70%);
- синдром Дункана (наследственно обусловленный иммунодефицит, который проявляется в ответ на инфицирование ВЭБ; характеризуется фульминантным течением инфекционного мононуклеоза, выраженной лимфопрлиферацией (развитие лейкозов и лимфом), тяжёлыми нарушениями кроветворения. В связи с локализацией генетических изменений в X-хромосоме болеют исключительно мальчики);
- интерстициальная пневмония;
- энцефалит.

В перечень угрожающих жизни состояний, ассоциированных с активной ВЭБ-инфекцией, также входят фульминантная печёночная недостаточность, гемофагоцитарный синдром, миокардит, В-клеточная лимфома [22, 23].

Учитывая триггерную роль ВЭБ в развитии онкологической патологии, вклад ВЭБ в общую смертность в настоящий момент недооценён.

Самые высокие показатели заболеваемости и смертности от ассоциированной с ВЭБ лимфомы Беркитта наблюдаются в Восточной Африке. В США лимфома Беркитта составляет примерно 40% всех неходжкинских лимфом детского возраста и 3–4% всех детских злокачественных опухолей. При этом летальный исход заболевания сопряжён с поздним его выявлением, а также тяжёлым и прогрессирующим течением. В Российской Федерации регистрируются единичные случаи лимфомы Беркитта. При этом необходимо отметить рост показателей заболеваемости злокачественными лимфомами в стране с 7,5 на 100 тыс. населения в 2012 г. до 8,7 в 2016 г. и смертности от них с 3,45 до 3,62 на 1 000 населения соответственно.

Смертность от назофарингеальной карциномы во всём мире имеет тенденцию к снижению, что обусловлено внедрением современных эффективных методов лечения этой патологии.

Ещё одна ассоциированная с ВЭБ опухоль – рак желудка, напротив, остаётся четвёртым по распространённости заболеванием раком и второй по распространённости причиной смерти от рака в мире. Пятилетняя относительная выживаемость при данной патологии в большинстве государств составляет менее 30%.

Приведённые выше данные свидетельствуют о том, что бремя ВЭБ гораздо шире, нежели активная инфекция, протекающая в форме инфекционного мононуклеоза.

3.5 Экономические потери, обусловленные ВЭБ-инфекцией

По данным Роспотребнадзора, экономический ущерб только от одной формы ВЭБ-инфекции – инфекционного мононуклеоза в Российской Федерации в 2020 году составил 2,3 миллиарда рублей.¹

В таблице 5 приведена рейтинговая оценка инфекционного мононуклеоза в структуре экономического ущерба от инфекционных болезней (без учёта туберкулёза и ВИЧ-инфекции) в Российской Федерации. При максимальном показателе ущерба с ранговым номером 1 и минимальном – 33, инфекционный мононуклеоз в 2020 году занял шестую позицию. В динамике за последние 12 лет имел место рост экономических потерь по причине данной патологии, что выражалось в снижении рангового номера с 9 в 2009 г. до 5 в 2018 г.

Таблица 5

Рейтинговая оценка инфекционного мононуклеоза в структуре экономического ущерба от инфекционных болезней (без учёта туберкулёза и ВИЧ-инфекции) в 2009–2020 гг. в Российской Федерации

2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
9	8	8	7	7	6	6	6	6	5	6	6

Ущерб от инфекционного мононуклеоза – это только часть экономических потерь вследствие ВЭБ-инфекции. Необходимо также учитывать экономическое бремя реактиваций хронической ВЭБ-инфекции, а также ассоциированных с ней соматических, в том числе онкологических болезней. Такие расчёты в настоящий момент отсутствуют.

¹О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.

3.6 Источник инфекции и инкубационный период заболевания

Источником ВЭБ является больной первичной острой или хронической инфекцией в фазе реактивации. Ввиду того, что зачастую активный инфекционный процесс протекает без выраженных клинических проявлений либо с таковыми, расцениваемыми как симптомы соматической патологии, источник инфекции своевременно не выявляется. Скрытые источники инфекции у пациентов наряду с выраженными клиническими проявлениями играют важную роль в распространении возбудителя.

Исследования, проведённые в США, показали, что период от контакта с больным инфекционным мононуклеозом до появления первых клинических проявлений заболевания (инкубационный период) составляет в среднем 42 дня (6 недель). При этом в крови вирус впервые обнаруживается за 22 дня до первых симптомов болезни и затем повторно в высокой концентрации на протяжении некоторого времени – в разгар болезни. В отдельных случаях виремия может быть продолжительной и иногда длится 2–3 месяца после выздоровления [23–25].

За неделю до начала клинических проявлений инфекционного мононуклеоза ВЭБ выявляется в слюне, его концентрация постепенно нарастает и становится максимальной в самом начале болезни. Снижение вирусной нагрузки в этой биологической жидкости у пациентов со стёртой и бессимптомной клиникой может происходить медленно на протяжении всего периода болезни и реконвалесценции. У больных с выраженными клиническими проявлениями в разгар болезни вирус в слюне, как правило, уже отсутствует.

Кроме того, выявлена сильная прямая корреляционная зависимость между концентрацией ДНК ВЭБ в крови и моче пациентов. Генетический материал вируса обнаруживается в моче более чем у 90% пациентов с инфекционным мононуклеозом с первого по пятидесятый день клинических проявлений, а в отдельных случаях – до 7 месяцев от начала болезни [26].

3.7 Механизмы, пути и факторы передачи ВЭБ

Присутствие ВЭБ в крови, слюне, моче, иных биологических жидкостях, секретах и экскретах определяет многообразие механизмов и путей передачи возбудителя.

Биологический материал, содержащий ВЭБ, попадая на предметы обихода, изделия медицинского назначения, в воздух и др., формирует дополнительные абиотические факторы передачи инфекции (табл. 6) [27].

Таблица 6

Ведущие механизмы, пути и факторы передачи ВЭБ [27]

Механизм передачи	Путь передачи	Факторы передачи
Аэрозольный (аспирационный)	воздушно-капельный	воздушный аэрозоль
Контактный	бытовой	слюна и предметы, ей контаминированные
	половой	половые секреты
	вертикальный	кровь матери
Артифициальный	парентеральный	трансплантаты (кровь и её компоненты, органы, ткани, клетки), контаминированные ими изделия медицинского назначения

В разных возрастных группах можно выделить приоритетные пути передачи ВЭБ-инфекции, обусловленные биологическими и социальными особенностями.

Являясь представителем герпесвирусов, ВЭБ входит в группу TORCH (Toxoplasma, Otherinfections, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes). Патогены, первая буква названия которых входит в указанную аббревиатуру, могут передаваться вертикально от матери плоду. При этом внутриутробная инфекция ассоциируется с пороками развития, самопроизвольным

прерыванием беременности, мертворождением или гибелью новорождённого на ранних этапах развития.

В пользу того, что именно ВЭБ является причиной гибели плода и развития врождённой патологии, свидетельствуют результаты исследования биологического материала, полученного из внутренних органов плодов, мертворождённых и новорождённых, погибших в раннем периоде развития, на наличие антигена ВЭБ. Положительные находки были выявлены в 13 из 79 случаев (19,6%).

Поскольку у беременных активная ВЭБ-инфекция протекает бессимптомно или сопровождается незначительными респираторными проявлениями, клинически выявить болезнь, как правило, не представляется возможным. Факт наличия активной ВЭБ-инфекции у беременных установлен с использованием методов серологической диагностики. Так, у здоровых беременных женщин маркеры активной ВЭБ-инфекции (IgM VCA и IgG EA) обнаруживались в 4,4% и 7,0% случаев соответственно. Значимо большая частота выявления установлена у ВИЧ-инфицированных беременных (6,5% и 24,6% соответственно), что говорит о роли иммунной системы в развитии, в первую очередь, реактивации хронической ВЭБ-инфекции. В этом же исследовании показано, что у детей, рождённых от обследованных женщин, выявлялись как маркеры активной ВЭБ-инфекции (IgM VCA и IgG EA), так и IgG EBNA [28].

Учёными из Санкт-Петербурга при исследовании ретроплацентарной крови от плацент с морфологическими признаками инфекции установлено наличие антигена ВЭБ в 13,5% образцов. В дальнейшем по результатам клинического обследования новорождённых в возрасте одного месяца выявлено субклиническое течение инфекционного процесса, проявляющееся субфебрилитетом, лимфопролиферацией, катаральным синдромом.

Частота выявления перинатальной ВЭБ-инфекции составляет 17,4%, что обусловлено высокой серопревалентностью женщин фертильного возраста (88,1–100%) и наличием активного инфекционного процесса у каждой третьей

инфицированной беременной. При этом внутриутробное инфицирование имело место только при активной ВЭБ-инфекции у матери. Такие данные были получены в ходе скринингового обследования 224 пар матерей и новорождённых. Дальнейшее диспансерное наблюдение за детьми, включёнными в исследование, позволило выявить наличие к 1 году жизни серологических маркеров ВЭБ у 61% детей, рождённых от матерей с острой первичной инфекцией, и у 54% – с реактивацией хронической формы [29].

Учитывая вышеизложенное, диагностика активной ВЭБ-инфекции у беременных женщин и детей при рождении позволит своевременно выявить причину патологии, принять превентивные меры и скорректировать тактику ведения пациента.

В возрасте до 2 лет инфицирование происходит, как правило, в ходе тесного бытового контакта с больными активной ВЭБ-инфекцией членами семьи. Ведущими путями передачи являются воздушно-капельный и бытовой, а факторами передачи, соответственно, – воздушный аэрозоль, слюна, а также контаминированные ей предметы домашнего обихода (посуда, детские игрушки, соски и т. п.). Проведённые исследования показали, что в холодный период года ВЭБ выделяется из носоглоточных смывов в 31,39% случаев у детей и в 37,14% у взрослых с респираторными проявлениями. Таким образом, все лица из домашнего окружения в равной степени могут являться источниками ВЭБ-инфекции для указанной возрастной группы.

Аналогичные пути и факторы передачи являются приоритетными и для детей более старшего возраста. Посещение дошкольных образовательных учреждений, школ и иных организованных коллективов создаёт условия для более интенсивного распространения возбудителя среди восприимчивых лиц. Доказательством являются наиболее высокие уровни заболеваемости инфекционным мононуклеозом в возрастных группах 3–6 и 7–14 лет. Кроме того, у таких детей нельзя недооценивать риск инфицирования внутри семьи. Результаты математического моделирования, основанного на 12 872 случаях инфекционного мононуклеоза у жителей Дании, показали, что наличие в семье

нескольких детей существенно повышает риск обоюдного инфицирования ВЭБ, причём дети в возрасте до 4 лет значительно чаще являются источниками инфекции для других членов семьи [10].

Воздушно-капельный и бытовой пути передачи сохраняют лидирующие позиции в распространении ВЭБ среди подростков и взрослых. Однако вступление во взрослую жизнь обуславливает присоединение передачи возбудителя ещё и посредством половых контактов. В пользу полового пути передачи свидетельствует обнаружение генетического материала ВЭБ в соскобах со слизистой уrogenитального тракта и отделяемом из цервикального канала. Кроме того, было установлено, что распространение ВЭБ среди половых партнёров происходило более эффективно, нежели среди лиц, имеющих только бытовой контакт. При этом генетический материал вируса в небольших количествах (менее 10 копий в мл) был выявлен из отделяемого шейки матки, уретры мужчин и спермы, в то время как в слюне была обнаружена достоверно большая концентрация ДНК. Это позволило сделать вывод о возможности половой передачи ВЭБ, однако передача возбудителя через слюну, в том числе при поцелуях, является приоритетной.

Реализация парентерального пути передачи при оказании медицинской помощи возможна в любом возрасте. Любое инвазивное вмешательство сопряжено с риском инфицирования ВЭБ в том случае, если нарушаются требования к обработке изделий медицинского назначения (табл. 7).

Таблица 7

Приоритетные факторы передачи ВЭБ в медицинских организациях [27]

Факторы передачи	Структурные подразделения медицинских организаций с повышенным риском инфицирования ВЭБ
Донорская кровь и её компоненты	Медицинские организации и их структурные подразделения, осуществляющие заготовку и клиническое использование донорской крови и её компонентов

Факторы передачи	Структурные подразделения медицинских организаций с повышенным риском инфицирования ВЭБ
Донорские органы и ткани	Отделения трансплантологии, гематологии, онкологии
Изделия медицинского назначения и их конструктивные элементы (эндоскопы, хирургический, гинекологический, отоларингологический и стоматологический инструментарий, небулайзеры, аппараты ультразвуковой диагностики, гемодиализа и т. д.) – при нарушении режимов обработки	Отделения и кабинеты эндоскопических исследований; операционные и манипуляционные отделений хирургии, гинекологии, урологии; кабинеты и отделения отоларингологии, стоматологии, офтальмологии, физиотерапии; кабинеты и отделения ультразвуковой диагностики, гемодиализа

Контаминированные биологическими жидкостями, содержащими ВЭБ, эндоскопы, хирургический, гинекологический, отоларингологический и стоматологический инструментарий, конструктивные элементы небулайзеров, аппаратов ультразвуковой диагностики (например, влагалищные датчики), гемодиализа и т. д. могут служить факторами передачи вируса при оказании медицинской помощи. Результаты собственных исследований позволили установить, что ВЭБ эффективно разрушается хлорсодержащими средствами дезинфекции, а также препаратами, содержащими комплексы альдегидов, гуанидинов и четвертичных аммониевых соединений (ЧАС); гуанидинов, ЧАС и триаминов. В то же время средство на основе ЧАС и триаминов не обеспечило полное разрушение ДНК ВЭБ, а только снизило его концентрацию. Использование таких дезинфектантов для обработки изделий медицинского назначения и их конструктивных элементов, не подлежащих дальнейшей стерилизации, может быть сопряжено с риском инфицирования [30].

Наличие виремии при активной ВЭБ-инфекции (острой первичной и реактивации) на фоне отсутствия выраженных клинических проявлений сопряжено с риском заготовки донорской крови и её компонентов,

представляющих эпидемиологическую опасность для реципиентов. Проведённые исследования позволили установить, что маркеры активной ВЭБ-инфекции обнаруживаются у 11,97% доноров, допущенных к донации. Однако при их отборе данные исследования действующими нормативными правовыми актами не предусмотрены. В этой связи особую актуальность приобретают иные методы обеспечения безопасности донорской крови и её компонентов, такие как лейкофилтрация и патогенредукция [13].

Весомую проблему современного здравоохранения представляет посттрансплантационная ВЭБ-инфекция. Пересадка донорских органов, тканей и клеток происходит на фоне искусственной иммуносупрессии во избежание развития у реципиента реакции отторжения трансплантата. Однако подавление иммунной защиты сопряжено с развитием активного инфекционного процесса, вызванного ВЭБ. В настоящий момент нет уверенных данных в пользу того, является ли заболевание следствием передачи ВЭБ через трансплантат или же происходит реактивация собственной хронической латентной ВЭБ-инфекции вследствие иммуносупрессии. В любом случае лимфопролиферативные расстройства, ассоциированные с ВЭБ, развиваются после трансплантации солидных органов или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и включают целый ряд заболеваний – от доброкачественной пролиферации до злокачественных лимфом.

Наличие виремии при активной ВЭБ-инфекции потенциально может определить трансмиссивную передачу возбудителя. Однако в доступной научной литературе факты передачи ВЭБ через кровососущих насекомых не описаны.

Наглядно основные факторы передачи ВЭБ представлены на рисунке 10.

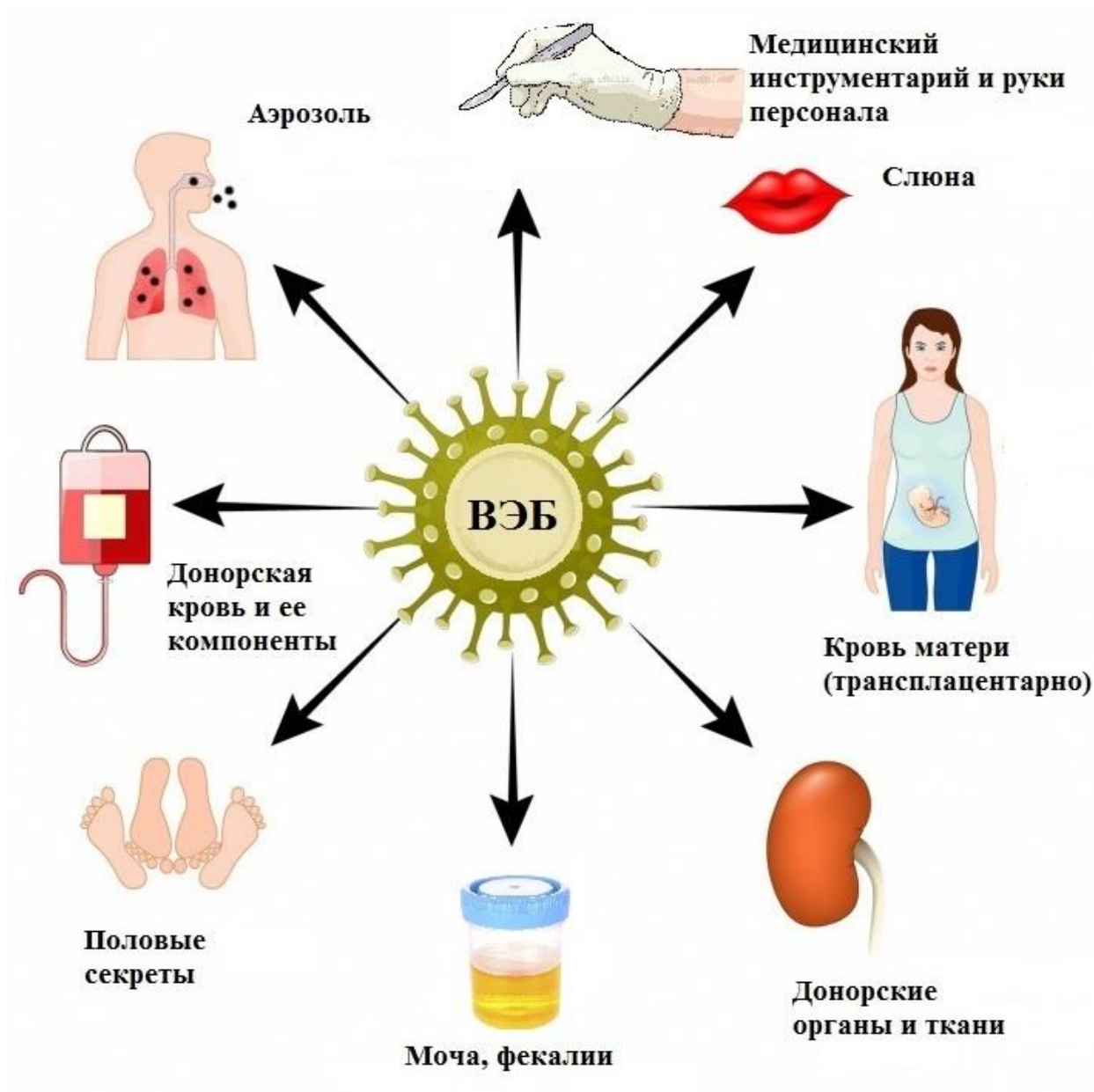


Рисунок 10. Основные факторы передачи ВЭБ

3.8 Группы риска

Исходя из эпидемиологических особенностей заболеваемости и распространённости ВЭБ-инфекции и с учётом действующих механизмов, путей и факторов передачи возбудителя можно выделить группы лиц, наиболее подверженных риску первичного инфицирования и реактивации (рис. 11).

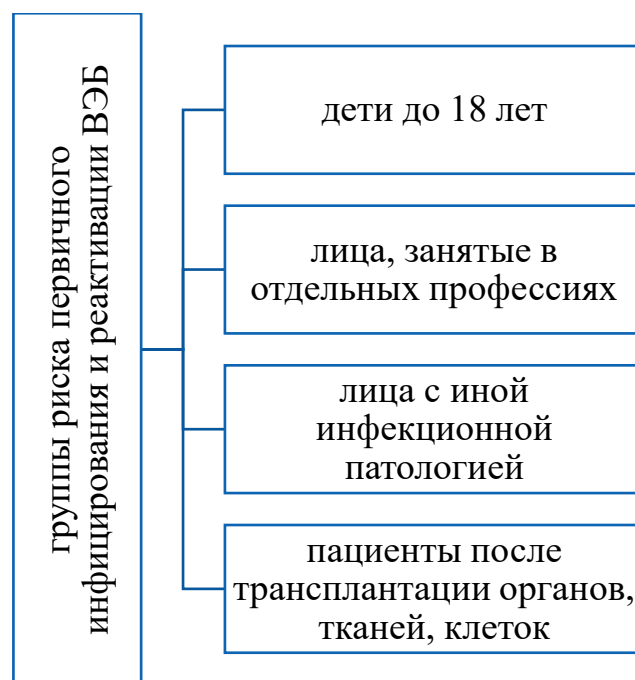


Рисунок 11. Группы лиц, наиболее подверженных риску первичного инфицирования и реактивации ВЭБ

Высокие уровни заболеваемости и низкая распространённость хронической ВЭБ-инфекции среди детского населения (0–18 лет) определяет данный контингент как основную группу риска первичного инфицирования, пик которого приходится на возрастной интервал 3–6 лет. Именно на этом этапе резко возрастает число социальных связей ребёнка за счёт посещения им организованных коллективов.

Члены закрытых организованных коллективов традиционно подвергаются большему риску заражения инфекциями с аэрозольным (аспирационным) механизмом передачи. При этом чаще всего инфицирование происходит при формировании коллектива. Так, суммарная заболеваемость инфекционным мононуклеозом в действующей армии США составляет 104,2 случаев на 100 тыс. человек. Заболеваемость новобранцев (364,9 случаев на 100 тыс. чел.) в 3,4 раза выше, чем среди других солдат (106,0 случаев на 100 тыс. чел.), и в 5,6 раза выше, чем среди офицеров (64,7 случаев на 100 тыс. чел.) [31].

Из 510 серонегативных к ВЭБ студентов-первокурсников Великобритании к третьему году обучения 110 человек (46%) имели маркеры к данному возбудителю, что также указывает на роль организованных коллективов в распространении инфекции [32].

Каких-либо убедительных различий в частоте выявления активной ВЭБ-инфекции в зависимости от пола заболевших выявлено не было.

Отдельно необходимо выделить профессиональные коллективы, члены которых также подвержены высокому риску развития активной ВЭБ-инфекции.

К профессиональным группам риска целесообразно отнести медицинских работников. Медицинский персонал подвергается риску первичного заражения и реактивации инфекции ввиду контакта с больными как с установленной, так и с ещё не выявленной ВЭБ-инфекцией. В этой связи в группу риска должны войти не только сотрудники инфекционных отделений, но и врачи общей практики. Тотальную (100%) серопревалентность к ВЭБ отметили у медицинских сестёр отделений трансплантологии, первичной медицинской помощи и педиатрии в Варшаве. Особое внимание следует уделить персоналу стоматологического профиля, поскольку именно он имеет максимально длительный профессиональный контакт со слюной – основным фактором передачи ВЭБ. Установлено участие вируса в развитии заболеваний пародонта. Частота выявления ВЭБ у пациентов с пародонтитом составила 60% по сравнению с 8% у клинически здоровых по данной патологии лиц [33].

Подтверждением наличия профессионального риска инфицирования ВЭБ у медицинских работников неинфекционных отделений является описанная в 1976 году вспышка инфекционного мононуклеоза среди сотрудников амбулаторной клиники акушерства и гинекологии в США, в ходе которой у 29 человек были выявлены IgM VCA [34].

Если медицинские работники являются группой риска ввиду наличия тесного профессионального контакта с источниками инфекции, то

представители других профессий могут подвергаться воздействию на организм различных вредных и опасных производственных факторов, играющих триггерную роль в реактивации ВЭБ. В качестве примера можно привести результаты исследований, проведённых в США, в ходе которых установлено, что за время пребывания астронавтов на орбите частота обнаружения у них в слюне генетического материала ВЭБ значительно возрастает. Причиной тому являются различные виды космической радиации, воздействующие на людей во время полёта в космос [6, 7].

В число лиц, подверженных наиболее высокому риску развития активной ВЭБ-инфекции, входят также пациенты со сниженной иммунологической реактивностью. Одной из наиболее уязвимых групп являются ВИЧ-инфицированные, у которых ВЭБ в крови и слюне выявляется в достоверно больших концентрациях по сравнению с лицами без ВИЧ. Это свидетельствует о продолжительной стойкой реактивации ВЭБ, которая на фоне сниженного иммунологического контроля приводит к развитию злокачественных опухолей у данных пациентов.

В научной литературе описаны факты реактивации ВЭБ, предшествующие развитию активного туберкулёза лёгких. Не исключена совместная роль возбудителей туберкулёза и ВЭБ-инфекции в развитии системной красной волчанки, обусловленная изменением иммунологической реактивности организма хозяина. Показано, что Т-клеточный иммунный ответ на ВЭБ влияет на успех терапии активного туберкулёза лёгких.

Иммунокомпетентные пациенты, находящиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии более 5 суток, также подвержены риску реактивации ВЭБ. Такие выводы были сделаны по результатам исследования, проведённого во Франции, в котором показано, что частота обнаружения ДНК ВЭБ в крови таких лиц составляет 67,8%. При этом продолжительность виремии достигает 7,5 дней.

Сходные результаты получили в Нидерландах. Виремия ВЭБ была выявлена у 48% иммунокомпетентных лиц, находившихся в реанимации по

поводу септического шока более 4 суток. Этот патоген определялся в крови достоверно чаще других герпесвирусов (вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6 типа). Реактивация всех исследуемых патогенов происходила синхронно и была связана с риском летального исхода.

Высокую частоту реактивации ВЭБ (80%) выявляли у пациентов с COVID-19 [30]. Проведённые исследования обнаружили пептидное родство белков SARS-CoV-2 и ВЭБ, что при развитии сочетанной инфекции может усугублять её течение за счёт общих патогенетических точек приложения.

Особую группу риска представляют реципиенты органов, тканей и клеток.

После аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 186 пациентам реактивация ВЭБ на первом, шестом и двенадцатом месяцах была выявлена в 10,7%, 15,1% и 17,9% случаях соответственно. Установлено, что риск реактивации связан, в первую очередь, с назначением таким пациентам иммунодепрессантов.

Помимо трансплантации стволовых клеток ВЭБ является основной причиной посттрансплантационных лимфопролиферативных расстройств, возникающих после пересадки солидных органов (печени, почек). Так, у одиннадцати (46%) из 24 детей, перенесших трансплантацию печени, спустя в среднем 4,8 месяца развилась первичная ВЭБ-инфекция, ещё у шести детей (25%) через 4 месяца имела место реактивация. В многоцентровом исследовании, в котором наблюдалось 540 пациентов с трансплантацией почки, в течение первого года после трансплантации реактивация ВЭБ была выявлена у 109 человек. Во всех случаях посттрансплантационная активная ВЭБ-инфекция сопряжена с риском летального исхода и реакцией отторжения трансплантата.

Контрольные вопросы и задания

1. Какова распространённость ВЭБ в человеческой популяции?
2. Опишите территориальные особенности распространённости ВЭБ-инфекции, лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы.
3. Как изменяются показатели серопревалентности ВЭБ в зависимости от возраста?
4. Существуют ли различия в превалентности серологических маркеров ВЭБ в странах Европы и Азии?
5. Охарактеризуйте тенденции изменения показателей заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Великобритании и Российской Федерации.
6. Можно ли выделить территории высокого и низкого риска по заболеваемости инфекционным мононуклеозом и почему?
7. Какие особенности внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом были установлены?
8. Каковы тенденции смертности, сопряжённой с ВЭБ-инфекцией?
9. Как изменялись ранговые позиции инфекционного мононуклеоза при оценке экономического ущерба от инфекций в Российской Федерации?
10. Кто может быть источником ВЭБ-инфекции?
11. Какова средняя продолжительность инкубационного периода при ВЭБ-инфекции?
12. Назовите ведущие механизмы, пути и факторы передачи ВЭБ.
13. Какова роль ВЭБ во внутриутробной гибели плода и развитии врождённой патологии?
14. Какие пути передачи ВЭБ реализуются в возрастных группах 0–2 года, 3–6, 7–14, 15–17 лет, 18 лет и старше и почему?
15. Перечислите приоритетные факторы передачи ВЭБ в медицинских организациях.

16. Почему дети до 18 лет являются группой риска первичного инфицирования ВЭБ?
17. По каким причинам медицинские работники входят в перечень профессиональных групп риска реактивации ВЭБ?
18. Какие инфекционные заболевания повышают риск реактивации хронической ВЭБ-инфекции?
19. Почему трансплантация органов, тканей и клеток сопряжена с риском первичного инфицирования и реактивации ВЭБ?

ГЛАВА 4. ПРОФИЛАКТИКА ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

4.1 Основные принципы и особенности профилактики ВЭБ-инфекции

Профилактика ВЭБ-инфекции, как и других инфекционных болезней, основана на мероприятиях, направленных на три звена эпидемического процесса:

- источник инфекции,
- механизм передачи,
- восприимчивый организм.

Традиционно мероприятия в отношении первого звена включают своевременное выявление, изоляцию и лечение источников инфекции. Проведение указанных мероприятий при ВЭБ-инфекции осложняют такие факторы, как:

- наличие большого числа больных с бессимптомными и стёртыми формами активной инфекции;
- сложности диагностики, сопряжённые с её низкой доступностью для широкого круга лиц, особенно в сельской местности;
- высокими финансовыми затратами на проведение исследований;
- длительность периода (до нескольких месяцев), при котором возбудитель присутствует в биологических жидкостях, являющихся факторами передачи;
- низкая осведомлённость медицинского персонала по вопросам эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики ВЭБ-инфекции; ложная убеждённость в том, что активная ВЭБ-инфекция встречается только у детей;
- невозможность полной элиминации ВЭБ из организма хозяина, переход первичной острой инфекции в хроническую латентную форму с периодическими реактивациями;
- отсутствие средств этиотропной терапии.

Мероприятия, направленные на второе звено эпидемического процесса, проводятся с целью предотвращения передачи возбудителя от источника инфекции к восприимчивому организму и включают дезинфекцию и стерилизацию. Сложности организации и проведения данных мероприятий при ВЭБ-инфекции заключаются в одновременном действии нескольких механизмов и путей передачи вируса, многообразии факторов передачи.

Наиболее эффективной мерой по защите восприимчивых лиц считается вакцинация. Однако в настоящее время в мире отсутствуют вакцины для профилактики ВЭБ-инфекции. Это относит данную нозологическую форму к категории «неуправляемых» и требует поиска иных способов защиты восприимчивого контингента. Кроме того, возможность реактивации ВЭБ ставит перед специалистами задачу по разработке мер по профилактике перехода латентной инфекции в активную.

В настоящий момент в стране отсутствуют действующие нормативные правовые акты, регламентирующие вопросы профилактики ВЭБ-инфекции. В этой связи далее будут описаны действия и меры, необходимые для предотвращения первичного инфицирования ВЭБ и реактивации, исходя из особенностей эпидемического процесса данной инфекции и с учётом общих требований по профилактике инфекционных болезней.

4.2 Мероприятия, направленные на источник инфекции

Общий порядок выявления, учёта и регистрации больных инфекционными болезнями и лиц с подозрением на них определён СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». В соответствии с данным нормативным правовым актом выявление больных активной ВЭБ-инфекцией должно осуществляться врачами всех специальностей и средними медицинскими работниками на всех этапах оказания медицинской помощи

населению, включая предварительные, периодические и профилактические медицинские осмотры.

При постановке диагноза должны учитываться данные эпидемиологического анамнеза, анамнеза жизни и болезни, результаты объективного осмотра и лабораторно-инструментальных исследований.

Лабораторная диагностика должна быть нацелена на выявление этиологии заболевания. Для этого проводится комплекс молекулярно-биологических и иммунологических исследований, описанный в соответствующем разделе. Все исследования необходимо проводить с использованием оборудования и наборов реагентов, разрешённых к применению в Российской Федерации и имеющих соответствующие сопроводительные документы. Трактовка результатов лабораторных исследований осуществляется согласно инструкциям к используемым наборам реагентов и оборудованию. Комплексная оценка и анализ результатов исследований, проведённых разными методами, выполняются исходя из данных отечественных и зарубежных научных публикаций, обобщённых в таблице 2.

Выявленные случаи активной ВЭБ-инфекции подлежат регистрации и статистическому учёту. Регистрация осуществляется по месту выявления в журнале учёта инфекционных заболеваний. Одновременно заполняется форма экстренного извещения, посредством которого информация передаётся в территориальный орган, осуществляющий федеральный государственный санитарно-эпидемиологический контроль (надзор), который также вносит информацию в журнал учёта инфекционных заболеваний (допускается ведение журнала в электронном виде). В СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» определены сроки подачи экстренных извещений, отсчёт которых ведётся от момента выявления случая инфекционного заболевания: не позднее двух часов информация передаётся по телефону и не позднее 12 часов – на бумажном носителе или по электронным каналам связи.

В конце каждого календарного месяца (а также года) орган, осуществляющий федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор составляет статистический отчёт, содержащий информацию о выявленных случаях инфекционных болезней по установленным окончательным диагнозам.

Статистический учёт случаев активной ВЭБ-инфекции ведётся по форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (приказ Росстата от 30.12.2020 № 867) в строке «инфекционный мононуклеоз».

Поскольку инфекционный мононуклеоз является формой активной ВЭБ-инфекции, протекающей с выраженными клиническими проявлениями, преобладающее большинство случаев со стёртой симптоматикой или её отсутствием не учитываются, формируя значимую когорту скрытых источников инфекции. Кроме того, крайне малое число случаев данного заболевания, регистрируемого среди взрослого населения, свидетельствует о недоучёте фактов реактивации хронической ВЭБ-инфекции в данной возрастной группе.

Ещё одной проблемой статистического учёта активной ВЭБ-инфекции на современном этапе является тот факт, что этиологическими агентами инфекционного мононуклеоза помимо ВЭБ могут выступать другие патогены.

Всё вышеизложенное требует пересмотра подходов регистрации и статистического учёта описываемой инфекционной патологии. Целесообразным представляется отдельный учёт всех клинических форм острой первичной и реактивации хронической форм ВЭБ-инфекции, включая стёртые и бессимптомные.

Изоляцию пациентов с активной ВЭБ-инфекцией из домашних очагов в инфекционные стационары необходимо осуществлять как по клиническим, так и по эпидемическим показаниям. В последнем случае изоляция больных проводится при наличии в их окружении неинфицированных ВЭБ лиц, а также лиц с иммунодефицитными состояниями. В закрытых организованных

коллективах медицинского и социального профиля изоляция источников ВЭБ-инфекции представляется обязательной.

Продолжительность изоляции должна определяться в каждом конкретном случае индивидуально. Отсутствие ДНК вируса в слюне по результатам молекулярно-биологических исследований у лиц, перенёсших активную

ВЭБ-инфекцию, может служить поводом к допуску пациента в закрытый организованный коллектив или домашний очаг, если ранее такой пациент был изолирован по эпидемическим показаниям.

Лечение больных активной ВЭБ-инфекцией проводят в соответствии с описанными клиническими протоколами^{2, 3}. Отсутствие средств этиотропной терапии определяет приоритет использования лекарственных препаратов, направленных на патогенез болезни и купирование её симптомов. При этом наиболее широкое применение на современном этапе находят средства неспецифической иммунопрофилактики, в частности интерфероны.

4.3 Мероприятия, направленные на механизм передачи

В рамках мероприятий, направленных на второе звено эпидемического процесса, проводится дезинфекция, под которой понимают мероприятия по уничтожению или удалению с объектов, являющихся факторами передачи, возбудителей инфекционных болезней (табл. 8).

В медицинских организациях и лабораториях, работающих с материалами, инфицированными или потенциально инфицированными ВЭБ, а также непосредственно с самим вирусом, дезинфекция входит в комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий. В иных

² Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf>

³ Клинические рекомендации. Инфекционный мононуклеоз у взрослых. Режим доступа: https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Inf_mononucl.pdf

организованных коллективах и домашних очагах дезинфекцию в отношении ВЭБ целесообразно проводить только по эпидемическим показаниям.

Таблица 8

Методы и способы дезинфекции в медицинских организациях и лабораториях, осуществляющих работы с данным вирусом и материалами, инфицированными или потенциально инфицированными ВЭБ

Факторы передачи	Методы и способы дезинфекции
Воздух помещений	Физический метод дезинфекции с помощью бактерицидных ультрафиолетовых облучателей и установок открытого и закрытого (рециркуляторов) типа
Донорская кровь и её компоненты	Методы лейкофилтрации и патогенредукции компонентов донорской крови
Изделия медицинского назначения и их конструктивные элементы	Метод химической дезинфекции с использованием растворов дезинфектантов в концентрациях, обладающих вирулицидным эффектом в отношении ВЭБ (погружение, орошение, протирание)
Поверхности оборудования, мебели, полы	
Лабораторная посуда и расходные материалы, клеточные культуры, содержащие ВЭБ	
Медицинские отходы класса Б	

По эпидемическим показаниям проводятся текущая и заключительная дезинфекция. В случае отсутствия эпидемических показаний к изоляции пациента с активной ВЭБ-инфекцией из домашнего очага или организованного коллектива на протяжении всего периода болезни (до прекращения выделения ВЭБ со слюной и иными биологическими жидкостями) все предметы обихода, изделия медицинского назначения, воздух, поверхности подлежат текущей дезинфекции с использованием разрешённых для этих целей методов, средств и оборудования.

При выбытии больного с активной ВЭБ-инфекцией из организованного коллектива или домашнего очага к месту лечения либо по иным причинам, требуется проведение заключительной дезинфекции.

В связи с отсутствием в инструкциях по применению средств химической дезинфекции информации о режимах, эффективных в отношении ВЭБ, целесообразно ориентироваться на концентрацию и время экспозиции, рекомендованные для уничтожения других оболочечных вирусов.

При выборе химических групп дезинфектантов необходимо учитывать результаты проведённых исследований. Установлено, что дезинфектанты на основе активного хлора, альдегидов, гуанидинов, а также комплексные препараты на основе указанных химических веществ и соединений эффективны как в отношении оболочечных вирусов в целом, так и конкретно в отношении ВЭБ. Комплексные дезинфектанты, сочетающие в своём составе альдегиды, гуанидины и четвертичные аммониевые соединения (ЧАС); гуанидины, ЧАС и триамины в концентрации раствора 0,1% с экспозицией 60 минут эффективно уничтожали ВЭБ в культуре клеток, обеспечивая разрушение его генетического материала. В то же время препарат на основе ЧАС и триаминов в аналогичных условиях не обеспечивал полное разрушение генетического материала вируса, а только снижал его концентрацию в 2,1 раза, что может быть недостаточно для обеспечения надлежащей биологической безопасности.

4.4 Мероприятия, направленные на восприимчивый организм

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент, включают:

- специфическую иммунопрофилактику;
- неспецифическую иммунопрофилактику;
- использование средств индивидуальной защиты и социального дистанцирования;
- методическую и информационно-разъяснительную работу.

В настоящее время в мире отсутствуют зарегистрированные вакцины против ВЭБ-инфекции. Исследования в области создания средств специфической иммунопрофилактики против ВЭБ ведутся на протяжении нескольких десятилетий. Информация о первой кандидатной вакцине опубликована в 2007 году. Препарат, разработанный учёными из Бельгии, включал рекомбинантную субъединицу поверхностного гликопротеина gp350. В ходе проведённых двух фаз клинических испытаний была подтверждена безопасность препарата. Введение вакцины сопровождалось выработкой нейтрализующих антител против gp350 в высоких титрах у 98,7% добровольцев. Однако не удалось добиться предотвращения инфицирования ВЭБ вакцинированных лиц.

Полученный результат был связан с тем, что гликопротеин gp350 участвует в проникновении вируса в В-клетки, в то время как ВЭБ обладает тропностью также к эпителиальным клеткам и, возможно, Т-лимфоцитам, при этом нейтрализующие антитела против gp350 не препятствуют проникновению вируса в иные клетки-мишени.

В результате целого ряда последовательных исследований новыми кандидатами для разработки вакцин против ВЭБ стали поверхностные вирусные белки gH, gL, gB и gp42. С момента создания первого препарата и до 2020 года было предложено ещё 5 кандидатных образцов вакцин для иммунизации неинфицированных ВЭБ лиц, которые успешно прошли доклинические исследования, в том числе 1 рекомбинантная субъединичная вакцина (США) и 4 рекомбинантные векторные вакцины (Германия; США – Кения; США – Япония – Малазия) [3, 4].

Среди предложенных вакцин-кандидатов наибольший интерес представляют векторные вакцины со встроенными гликопротеинами ВЭБ (табл. 9).

Оба препарата были рекомендованы к проведению клинических испытаний, которые не состоялись по причине пандемии COVID-19.

Перспективные вакцины-кандидаты против ВЭБ-инфекции [3, 4]

Страна	Год	Тип вакцины	Результат
США, Япония, Малазия (Bu W. et al.)	2019	Вирусный вектор со встроенными гликопротеинами ВЭБ – gH/gL и gp42	По результатам доклинических исследований: выработка у лабораторных животных вируснейтрализующих антител, препятствующих проникновению ВЭБ в В-клетки и эпителиоциты
США, Кения (Escalante G.M. et al.)	2020	Вирусный вектор со встроенными гликопротеинами ВЭБ – gp350, gB, gp42, gH/gL	

Неспецифическая иммунопрофилактика ВЭБ-инфекции включает постконтактный и профилактический приём средств, обладающих иммуномодулирующим действием. Выделяют иммуномодуляторы на основе лизатов бактерий и их компонентов, индукторы интерферонов, рекомбинантные интерфероны, иные рекомбинантные цитокины и другие. Помимо иммуномодуляторов в качестве средств неспецифической иммунопрофилактики широко используются витамины и антиоксиданты, а также препараты растительного происхождения, механизм действия которых на иммунную систему до конца не изучен. Опосредованный профилактический эффект имеет приём пре- и пробиотиков.

Профилактический приём целесообразно проводить в период сезонного подъёма заболеваемости, когда число источников инфекции в популяции существенно возрастает. Постконтактная неспецифическая иммунопрофилактика проводится лицам, в окружении которых выявлен больной активной ВЭБ-инфекцией. Проведение постконтактной иммунопрофилактики оправдано в домашних очагах и организованных коллективах. При этом приоритет должен быть отдан лицам, ранее не болевшим инфекционным мононуклеозом и не имеющим серологических маркеров активной или латентной ВЭБ-инфекции.

С учётом хронического течения ВЭБ-инфекции, сопровождающегося периодическими реактивациями, проводить неспецифическую иммунопрофилактику целесообразно не только лицам, ранее не встречавшимся с возбудителем, но и осуществлять профилактику реактивации хронической ВЭБ-инфекции. В этой связи может быть рекомендован курсовой приём препаратов в предэпидемический или эпидемический периоды.

Ещё одним направлением неспецифической иммунопрофилактики может стать предотвращение осложнений активной ВЭБ-инфекции. Для этой цели препараты с указанным выше действием назначаются на фоне клинических проявлений болезни с целью минимизации последствий окислительного стресса и предотвращения присоединения бактериальной инфекции.

Необходимо отметить, что любой приём препаратов для неспецифической иммунопрофилактики должен осуществляться по согласованию с лечащим врачом с учётом показаний и противопоказаний, описанных в инструкции по применению.

Использование средств индивидуальной защиты и социального дистанцирования доказало свою эффективность в профилактике многих инфекций с аэрозольным (аспирационным) механизмом передачи. В качестве средств защиты органов дыхания в очагах активной ВЭБ-инфекции необходимо использовать медицинские маски. Соблюдение социальной дистанции

1,5–2 метра также способствует снижению риска инфицирования восприимчивых лиц и может применяться в качестве вспомогательной меры профилактики.

Отдельно необходимо остановиться на мероприятиях в отношении лиц, контактировавших с больным активной ВЭБ-инфекцией. Круг лиц, общавшихся с больным в домашнем очаге или организованном коллективе, устанавливается эпидемиологом. За контактировавшими с ВЭБ-инфицированными устанавливается динамическое медицинское наблюдение

на протяжении времени максимального инкубационного периода. Особое внимание уделяется индивидуумам, ранее не болевшим инфекционным мононуклеозом и не имеющим по результатам лабораторных исследований маркеров ВЭБ. При этом появление у лиц из числа контактных симптомов инфекции должно послужить поводом к проведению диагностических лабораторно-инструментальных исследований.

В рамках профилактики активной ВЭБ-инфекции существенное внимание необходимо уделять методической и информационно-разъяснительной работе, которая должна строиться в следующих направлениях:

- обучение врачей и среднего медицинского персонала по вопросам клиники, диагностики, эпидемиологии и профилактики активной ВЭБ-инфекции в рамках программ основного и дополнительного профессионального образования;
- обучение мерам профилактики активной ВЭБ-инфекции лиц, занятых на отдельных видах работ, подлежащих профессиональной гигиенической подготовке с последующей аттестацией;
- информационно-разъяснительная работа с населением по вопросам профилактики активной ВЭБ-инфекции с использованием средств массовой информации, в том числе ресурсов интернета, информационных стендов, листов, брошюр, буклетов, проведением семинаров и бесед.

Целью методической и информационно-разъяснительной работы является предоставление участникам каждого из указанных направлений объективной и достоверной информации, соответствующей уровню компетенции аудитории [35].

Контрольные вопросы и задания

1. Назовите основные направления профилактики ВЭБ-инфекции.

2. Какие мероприятия проводятся в отношении источника инфекции?
3. Какие нормативно-правовые документы определяют порядок учёта и регистрации случаев активной ВЭБ-инфекции?
4. Назовите статистические формы отчётности, учитывающие случаи инфекционного мононуклеоза.
5. В каких случаях необходимо осуществлять изоляцию пациентов с активной ВЭБ-инфекцией из домашних очагов и организованных коллективов?
6. Что является основанием для допуска лица, перенесшего активную ВЭБ-инфекцию, в закрытый организованный коллектив или домашний очаг, если ранее такой пациент был изолирован по эпидемическим показаниям?
7. Какие объекты и в каких ситуациях подлежат дезинфекции при выявлении в медицинской организации больного активной ВЭБ-инфекцией?
8. Какие особенности ВЭБ необходимо учитывать при выборе средств химической дезинфекции?
9. Существуют ли средства специфической иммунопрофилактики ВЭБ-инфекции?
10. Что понимается под неспецифической иммунопрофилактикой ВЭБ-инфекции?
11. Какие мероприятия проводятся в отношении лиц, контактировавших с больным активной ВЭБ-инфекцией?
12. Какова цель проведения методической и информационно-разъяснительной работы по профилактике ВЭБ-инфекции?
13. Перечислите направления методической и информационно-разъяснительной работы по профилактике ВЭБ-инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повсеместная распространённость, неуклонный рост показателей заболеваемости и экономического ущерба, хроническое течение с периодическими реактивациями, тяжесть и продолжительность клинических проявлений, активизация эпидемического процесса на фоне пандемии COVID-19 делают ВЭБ-инфекцию одной из самых актуальных болезней современности.

В то же время данной нозологической форме уделяется незаслуженно малое внимание. Большинство научных работ и ряд рекомендаций посвящены исключительно вопросам клиники и лечения. Обязательные требования также не содержат положений в отношении ВЭБ-инфекции.

Настоящее учебное пособие является первым в своём роде, подробно освещающим эпидемиологические особенности данной инфекции с позиции теоретических знаний и практического применения в работе медицинских специалистов разного профиля и уровня образования.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

- 1. К какому семейству относится вирус Эпштейна-Барр?**
 - a) Coronaviridae;
 - b) Adenoviridae;
 - c) Herpesviridae.

- 2. Из скольких фаз состоит жизненный цикл ВЭБ?**
 - a) из одной;
 - b) из двух;
 - c) из трёх.

- 3. Какие клинические формы ВЭБ-инфекции объединены понятием «активная ВЭБ-инфекция»?**
 - a) реактивация хронической и острая первичная инфекция;
 - b) острая первичная и хроническая латентная инфекция;
 - c) верны оба ответа.

- 4. При каком серологическом профиле заболевание расценивается как острая первичная ВЭБ-инфекция?**
 - a) IgM VCA±/IgG EA±/IgG VCA+/IgG EBNA+;
 - b) IgM VCA+/IgG EA±/IgG VCA+;
 - c) IgM VCA-/IgG EA-/IgG VCA+/IgG EBNA+.

- 5. Какую тенденцию имеет заболеваемость инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации на протяжении периода регистрации данной нозологической формы?**
 - a) рост;
 - b) снижение;
 - c) статистическая стабильность.

- 6. Оцените распространённость серологических маркеров ВЭБ в странах Европы по сравнению со странами Азии:**
- a) выше;
 - b) ниже;
 - c) на одинаковом уровне.
- 7. Какова средняя продолжительность инкубационного периода при ВЭБ-инфекции?**
- a) 14 дней;
 - b) 22 дня;
 - c) 42 дня.
- 8. Укажите ведущий механизм передачи ВЭБ:**
- a) трансмиссивный;
 - b) фекально-оральный;
 - c) аэрозольный (аспирационный).
- 9. Основным фактором передачи ВЭБ в естественных условиях является:**
- a) слюна;
 - b) кровь;
 - c) другие биологические жидкости.
- 10. Какие методы профилактики ВЭБ-инфекции в настоящий момент не разработаны?**
- a) неспецифическая иммунопрофилактика;
 - b) специфическая иммунопрофилактика;
 - c) барьерные методы защиты.

11. Какая форма ВЭБ-инфекции подлежит официальному статистическому учёту по форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»?

- a) активная ВЭБ-инфекция;
- b) хроническая латентная ВЭБ-инфекция;
- c) инфекционный мононуклеоз.

12. Какие профилактические мероприятия направлены на прерывание механизма передачи ВЭБ-инфекции?

- a) выявление и изоляция больных;
- b) дезинфекция;
- c) неспецифическая иммунопрофилактика.

Эталонные ответы

№ теста	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ответ	c	b	a	b	a	b	c	c	a	b	c	b

ГЛОССАРИЙ

Авидность (лат. – avidity) — характеристика прочности связи специфических антител с соответствующими антигенами (определяется числом связывающих участков и силой связывания).

Антиген — вещество (белок, полисахарид, гликолипид, тканевой и т. д.), способное индуцировать специфический иммунный ответ.

Вакцина — лекарственный иммунобиологический препарат, обеспечивающий организму появление приобретённого иммунитета к конкретному антигену.

Вакцинация — вакцинация относится к инокуляции (от лат. inoculus) и используется применительно к процедурам иммунизации против всех инфекционных заболеваний.

Группы риска — часть населения, условно объединённая по принципу повышенной вероятности возникновения в ней заболеваний, травм и других нарушений здоровья, которая может быть обусловлена характером профессиональной деятельности людей, социальными условиями их жизни, а также их поведенческими особенностями.

Дезинфекция — уничтожение возбудителей инфекции вне организма больного с помощью химических и физических средств.

Заболеваемость — статистический критерий оценки совокупности впервые выявленных за определённый отрезок времени (месяц, год) случаев заболеваний, рассчитываемый, как правило, на 100 тысяч населения территории, на которой были зарегистрированы данные случаи заболевания.

Иммунизация — защита восприимчивых лиц от инфекционной болезни путём введения в организм живых, видоизменённых, со сниженной вирулентностью или мёртвых инактивированных инфекционных организмов или их токсинов.

Инкубационный период — отрезок времени от момента попадания микробного агента в организм до проявления симптомов болезни.

Источник инфекции — заражённый человек (или животное), организм которого является естественной средой обитания патогенных микроорганизмов, откуда они могут тем или иным путём заражать восприимчивого человека (или животное).

Патогенез — механизм зарождения и развития болезни и отдельных её проявлений. Рассматривается на различных уровнях – от молекулярных нарушений до организма в целом.

Превалентность — статистический критерий оценки распространённости всех случаев заболевания, длящихся на момент оценки и независимо от момента первичного выявления или установления диагноза. Превалентность оценивается, как правило, на конец календарного года в расчёте на 100 тысяч населения территории, на которой распространены случаи заболевания.

Механизм передачи инфекции — способ перемещения возбудителя инфекционной или паразитарной болезни от источника инфекции к восприимчивому организму.

Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы (СанПиН) — нормативный правовой акт, содержащий обязательные требования в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Смертность — статистический критерий оценки совокупности числа умерших за определённый отрезок времени (месяц, год), рассчитываемый, как правило, на 1000 населения территории, на которой были зарегистрированы данные случаи смерти.

Эпидемиология — общемедицинская наука, определяющая закономерности возникновения и распространения заболеваний различной этиологии с целью разработки контроля и профилактических мероприятий. Изучает случаи заболеваемости на определённой территории в определённое время среди определённых групп населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная:

1. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса / С.А. Михнева, Ю.В. Мартынов, Е.В. Кухтевич, Ю.Ю. Гришина. // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 10(307). – С. 50–54.
2. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom / A. Kuri, B.M. Jacobs, N. Vickaryous, J. Pakpoor, J. Middeldorp, G. Giovannoni, R. Dobson. // BMC Public Health. – 2020. – Vol. 20(1). – P. 912. – doi: 10.1186/s12889-020-09049-x.
3. Immunization with components of the viral fusion apparatus elicits antibodies that neutralize Epstein-Barr virus in B cells and epithelial cells / W. Bu, M.G. Joyce, H. Nguyen, D.V. Banh, F. Aguilar, Z. Tariq, M.L. Yap, Y. Tsujimura, R.A. Gillespie, Y. Tsybovsky, S.F. Andrews, S.R. Narpala, A.B. McDermott, M.G. Rossmann, Y. Yasutomi, G.J. Nabel, M. Kanekiyo, J.I. Cohen. // Immunity. – 2019. – Vol. 50(5). – P. 1305–1316. – doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.010>
4. A Pentavalent Epstein-Barr virus-like particle vaccine elicits high titers of neutralizing antibodies against Epstein-Barr virus Infection in immunized rabbits / G.M. Escalante, J. Foley, L.Z. Mutsvunguma, E. Rodriguez, D.H. Mulama, M. Muniraju, P. Ye, A.K. Barasa, J.G. Ogembo. // Vaccines. – 2020. – Vol. 8(169). – P. 1–18. – doi: 10.3390/vaccines8020169.
5. Оценка эффективности средств химической дезинфекции в отношении вируса Эпштейна-Барр / Т.В. Соломай, Е.И. Исаева, Е.Н. Ветрова, А.И. Чернышова, Т.А. Семененко, Л.Г. Пантелеева. // Дезинфекционное дело. – 2021. – № 3. – С. 40–48. – doi: 10.35411/2076-457X-2021-3-40-48.

6. Reactivation of Latent Epstein-Barr Virus: A Comparison after Exposure to Gamma, Proton, Carbon, and Iron Radiation / S.K. Mehta, D.C. Bloom, I. Plante, R. Stowe, A.H. Feiveson, A. Renner, A. Dhummakupt, D. Markan, Y. Zhang, H. Wu, B. Scoles, J.I. Cohen, B. Crucian, D.L. Pierson. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19(10). – P. pii: E2961. – doi: 10.3390/ijms19102961.
7. Herpes Virus Reactivation in Astronauts During Spaceflight and Its Application on Earth / B.V. Rooney, B.E. Crucian, D.L. Pierson, M.L. Laudenslager, S.K. Mehta. // *Front Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 16. – doi: 10.3389/fmicb.2019.00016.
8. Solar ultraviolet radiation and vitamin D deficiency on Epstein-Barr virus reactivation: observational and genetic evidence from a nasopharyngeal carcinoma-endemic population / Z.M. Mai, J.H. Lin, R.K. Ngan, D.L. Kwong, W.T. Ng, A.W. Ng, K.M. Ip, Y.H. Chan, A.W. Lee, S.Y. Ho, M.L. Lung, T.H. Lam. // *Open Forum Infect Dis.* – 2020. – Vol. 7(10). – P. ofaa426. – doi: 10.1093/ofid/ofaa426.
9. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности / Т.В. Соломай, Т.А. Семененко, Н.Н. Филатов, С.Л. Ведунова, В.Ф. Лавров, Д.И. Смирнова, А.В. Грачёва, Е.Б. Файзулов. // *Вопросы вирусологии.* – 2021. – № 66(2). – С. 152–161. – doi: 10.36233/0507-4088-40.
10. Эпидемическая ситуация по инфекционному мононуклеозу у детей в Пермском крае / Н.О. Постаногова, Л.В. Софронова, И.В. Фельдблюм, Т.К. Рысинская. // *Медицинский альманах.* – 2017. – № 2(47). – С. 47–49.

11. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций / Т.В. Соломай, Т.А. Семененко, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, П.А. Веселовский, Н.Л. Пульнова, Т.П. Готвянская, С.А. Голосова, И.В. Иванова, Р.Е. Бошьян, Д.Ю. Кулаков. // Пермский медицинский журнал. – 2021. – № 38(1). – С. 46–63. – doi: 10.17816/pmj38146%63.
12. 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. Семененко, А.И. Блох. // Здравоохранение Российской Федерации. – 2021. – № 65(3). – С. 276–286. – <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286>
13. Частота выявления маркеров инфицирования вирусами герпеса у доноров крови и её компонентов / Т.В. Соломай, Т.А. Семененко, Н.В. Каражас, М.Н. Корниенко, С.А. Голосова, И.В. Иванова. // Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. 7–9 сентября 2020 года / под ред. академика РАН В.И. Покровского – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2020. – С. 214–215.
14. Соломай, Т.В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза / Т.В. Соломай. // Здравоохранение Российской Федерации. – 2019. – № 63(4). – С. 186–192. – doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192>.

15. Распространённость герпесвирусных инфекций у детей и взрослых в С.-Петербурге по данным сероэпидемиологического исследования / А.Б. Жебрун, Л.Б. Куляшова, К.Д. Ермоленко, А.В. Закревская. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 6. – С. 30–36.
16. Infectious mononucleosis in Turkish children / A.B. Cengiz, O. Cultu-Kantaroglu, G. Seçmeer, M. Seyhan, A. Kara, A. Gürgey. // Turk. J. Pediatr. – 2010. – Vol. 52(3). – P. 245–54.
17. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза в Республике Мордовия / Н.С. Маркосьян, Ю.Ю. Юрлова, Н.П. Амплеева, Р.З. Альмяшева, В.Н. Игнатъев. // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2014. – № 16(12). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskie-aspekty-infektsionnogo-mononukleoza-v-respublike-mordoviya> (дата обращения: 14.02.2022).
18. The epidemiology of infectious mononucleosis in Northern Scotland: a decreasing incidence and winter peak / E. Visser, D. Milne, I. Collacott, D. McLernon, C. Counsell, M. Vickers. // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 151.
19. 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. – doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-2-79-85>.

20. 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.
21. Соломай, Т.В. Сезонность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т.В. Соломай, Н.Н. Филатов. // Журнал инфектологии. – 2020. – № 12(4). – С. 93–100. – doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-93-100.
22. Соломай, Т.В. Роль Эпштейна-Барр вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии печени / Т.В. Соломай, Т.А. Семененко, М.Ю. Иванова. // Вопросы вирусологии. – 2019. – № 64(5). – С. 215–220. – doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220>.
23. Соломай, Т.В. Вирусные гепатиты В, С и инфекционный мононуклеоз: эпидемиологическое сходство и различия / Т.В. Соломай, Т.А. Семененко. // Вопросы вирусологии. – 2020. – № 65(1). – С. 27–34. – doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-27-34>.
24. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов / Т.В. Соломай, Т.А. Семененко, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, М.Н. Корниенко, Р.Е. Бошьян, С.А. Голосова, И.В. Иванова. // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 135–142. – doi: [10.21668/health.risk/2020.2.15.eng](https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15.eng).
25. Соломай, Т.В. Патология желудочно-кишечного тракта при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т.В. Соломай. // Инфекционные болезни. Новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – № 3(34). – С. 74–78. – doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-74-78>.

26. Presence of infective Epstein-Barr virus in the urine of patients with infectious mononucleosis / Z. Landau, R. Gross, A. Sanilevich, A. Friedmann, S. Mitrani-Rosenbaum. // *J. Med. Virol.* – 1994. – Vol. 44(3). – P. 229–33. – doi: 10.1002/jmv.1890440303.
27. Соломай, Т.В. Предотвращение передачи в медицинских организациях инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (обзор литературы) / Т.В. Соломай, Т.А. Семеновко. // *Гигиена и санитария.* – 2021. – № 100(1). – С. 36–41. – doi:10.47470/0016-9900-2021-100-1-36-41.
28. Эпштейна-Барр вирусная инфекция: современная ситуация и клинко-эпидемиологические особенности у женщин детородного возраста и новорожденных / А.А. Асратян, Е.Г. Симонова, С.М. Казарян, О.А. Орлова, К.В. Ильенкина, С.Р. Раичин, Н.Б. Сипачева, Н.В. Каражас. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2017. – № 6. – С. 25–31.
29. Котлова, В.Б. Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна-Барр вирусной инфекции / В.Б. Котлова, С.П. Кокорева, А.В. Макарова. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2014. – № 1. – С. 57–61.
30. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции / Т.В. Соломай, Т.А. Семеновко, Е.И. Исаева, Е.Н. Ветрова, А.И. Чернышова, Э.В. Роменская, Н.В. Каражас. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* – 2021. – № 11(2). – С. 55–62. – doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55–62.
31. Stahlman, S. Infectious mononucleosis, active component, U.S. Armed Forces, 2002–2018 / S. Stahlman, V.F. Williams, S. Ying. // *MSMR.* – 2019. – Vol. 26(7). – P. 28–33.

32. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis / D.H. Crawford, K.F. Macsween, C.D. Higgins, R. Thomas, K. McAulay, H. Williams, N. Harrison, S. Reid, M. Conacher, J. Douglas, A.J. Swerdlow. // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43(3). – P. 276–82. – doi: 10.1086/505400.
33. Real time detection and quantification of Epstein Barr virus in different grades of oral gingivitis and periodontitis patients / A.K. Srivastava, S. Shukla, P. Srivastava, T.N. Dhole, M.T. Nayak, A. Nayak, A. Mathur. // J. Exp. Ther Oncol. – 2019. – Vol. 13(1). – P. 9–14.
34. Ginsburg, C.M. An outbreak of infectious mononucleosis among the personnel of an outpatient clinic / C.M. Ginsburg, G. Henle, W. Henle. // Am J. Epidemiol. – 1976. – Vol. 104(5). – P. 571–5. – doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112332.
35. Соломай, Т.В. Осведомлённость врачей об инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барр / Т.В. Соломай, М.М. Куликова. // Санитарный врач. – 2019. – № 7. – С. 30–41.

Дополнительная:

36. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2021. – 256 с.
37. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом / ФГБУ НИИДИ ФМБА России. – М., 2013. – URL: <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf> (дата обращения: 14.02.2022).

38. Клинические рекомендации. Инфекционный мононуклеоз у взрослых / ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России. – М., 2014. – URL: https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Inf_mononucl.pdf (дата обращения: 14.02.2022).

Нормативно-правовая:

39. Российская Федерация. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». – М., 2021. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140> (дата обращения: 14.02.2022).
40. Российская Федерация. Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012 № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях». – М., 2012. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902338698> (дата обращения: 14.02.2022).

КАИРА Алла Николаевна
СОЛОМАЙ Татьяна Валерьевна
СЕМЕНЕНКО Татьяна Анатольевна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ЭПШТЕЙНА-БАРР
ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Учебное пособие

Подписано в печать 21.03.2022

Формат 60×84 ¹/₁₆

Печ. л. 5,25

Тираж 7 экз.

Заказ № 59

Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993
Электронный адрес
E-mail: rmapo@rmapo.ru