

ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ:

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ,
ПРОФИЛАКТИКА**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва, 2022

УДК 616.91:578

ББК 52.63

ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Методические рекомендации

Утверждены на заседании Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов
« 1 » июля 2021 г.

Утверждены на заседании на заседании Правления Национального
научного общества инфекционистов «3» ноября 2021 года

Коллектив авторов:

Семененко Т. А., Кистенева Л. Б., Соломай Т. В., Горелов А. В., Мелехина Е. В., Музыка А. Д., Понежева Ж. Б., Сметанина С. В., Кареткина Г. Н., Якушина С. А., Колобухина Л. В., Сухоруков В. С., Захарова М. Н., Ноздрачева А. В., Кардонова Е. В., Антипят Н. А., Базарова М. В., Кольцова И. В.

Головная организация-разработчик – ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (директор – д. м. н., профессор, академик РАН В. Г. Акимкин).

Организации, принимавшие участие в разработке

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» Минобрнауки России; ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»; ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России; ФГБУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России; Национальное научное общество инфекционистов; Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.

Рецензенты:

Бургасова О. А. – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;

Никифоров В. В. – д. м. н., профессор, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Введены впервые

Повсеместная распространенность, неуклонный рост заболеваемости наряду с хроническим течением и тяжестью клинических проявлений определяют актуальность разработки методических подходов к диагностике, профилактике и лечению инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ).

Цель методических рекомендаций – исходя из актуальных данных по эпидемиологии и клинике ВЭБ-инфекции представить алгоритмы диагностики, лечения и профилактики указанной инфекции.

Для подготовки настоящих методических рекомендаций использованы данные официального государственного статистического наблюдения, доклады Всемирной организации здравоохранения, отечественная и зарубежная библиография, результаты собственных исследований. Текст методических рекомендаций соответствует основным положениям действующих нормативных правовых актов (федеральных законов, постановлений Правительства Российской Федерации, санитарно-эпидемиологических правил и нормативов, приказов Минздрава России) и подготовлен в их развитие.

Методические рекомендации предназначены для врачей-эпидемиологов, врачей клинического профиля и среднего персонала медицинских организаций, специалистов, осуществляющих федеральный государственный санитарно-эпидемиологический контроль (надзор), других заинтересованных лиц и организаций независимо от их организационно-правовой формы.

В методических рекомендациях представлены особенности эпидемиологии, этиологии, клиники, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики ВЭБ-инфекции.

Москва 2022, 74 стр.

©Авторский коллектив

ISBN 978-5-6045286-8-6

EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION: EPIDEMIOLOGY, CLINIC, TREATMENT, PREVENTION: METHODOLOGICAL RECOMMENDATIONS

Authors: Semenenko T.A., Kisteneva L.B., Solomay T.V., Gorelov A.V., Melekhina E.V., Muzyka A.D., Ponezheva Zh.B., Smetanina S.V., Karetkina G.N., Yakushina S.A., Kolobukhina L.V., Sukhorukov V.S., Zakharova M.N., Nozdracheva A.V., Kardonova E.V., Antipyat N.A., Bazarova M.V., Koltsova I.V.

The main developer organization is the Federal Budgetary Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being (Director – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences V.G. Akimkin).

Methodological recommendations were approved at the meeting of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists 1 July 2021. Approved at the meeting of the Board of the National Scientific Society of Infectious Diseases «3» November 2021

Introduced for the first time.

The ubiquity, steady increase in morbidity, along with the chronic course and severity of clinical manifestations determine the relevance of developing methodological approaches to the diagnosis, prevention and treatment of infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV).

The purpose of the methodological recommendations is to present algorithms for the diagnosis, treatment and prevention of this infection based on current data on the epidemiology and clinic of EB infection.

To prepare these methodological recommendations, data from official state statistical observation, reports of the World Health Organization, domestic and foreign bibliography, and the results of their own research were used. The text of the methodological recommendations corresponds to the main provisions of the current regulatory legal acts (federal laws, resolutions of the Government of the Russian Federation, sanitary and epidemiological rules and regulations, orders of the Ministry of Health of the Russian Federation) and has been prepared in their development.

The guidelines are intended for epidemiologists, clinicians and mid-level staff of medical organizations, specialists engaged in federal state sanitary and epidemiological control (supervision), other interested persons and organizations, regardless of their organizational and legal form.

The methodological recommendations present the features of epidemiology, etiology, clinic, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of EBV infection.

These methodological recommendations were developed by the staff of the National research center of epidemiology and microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of the Ministry of health of the Russian Federation; the Central research institute of epidemiology of Rospotrebnadzor; the I.I. Mechnikov Research institute of vaccines and serums of the Ministry of education and science of the Russian Federation; Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Department of health of the city of Moscow; the Moscow state medical and dental university named after A.I. Evdokimov of the Ministry of health of the Russian Federation; Scientific center of neurology of the Ministry of education and science of Russia.

© Autors

Moscow 2022

ISBN 978-5-6045286-8-6

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Общие положения.....	8
Область применения.....	8
Термины и определения.....	8
Классификация по МКБ-10.....	9
Этиология.....	10
Патогенез ВЭБ-инфекции.....	13
Глава 2. Клинические формы и лабораторная диагностика ВЭБ-инфекции.....	15
Инфекционный мононуклеоз.....	16
Осложнения инфекционного мононуклеоза.....	20
Острые респираторные заболевания и ВЭБ-инфекция.....	24
Цитопении при ВЭБ-инфекции.....	25
Редкие клинические проявления ВЭБ-инфекции.....	27
Ассоциированные с ВЭБ аутоиммунные заболевания.....	34
Ассоциированные с ВЭБ онкологические заболевания.....	35
Лабораторная диагностика ВЭБ-инфекции.....	38
Глава 3. Эпидемиология ВЭБ-инфекции.....	41
Механизмы и пути передачи ВЭБ-инфекции.....	41
Эпидемиологические особенности ВЭБ-инфекции на территории Москвы.....	42
<i>Заболееваемость инфекционным мононуклеозом населения Москвы.....</i>	42



<i>Частота выявления маркеров ВЭБ-инфекции у населения Москвы</i>	45
<i>Распространенность маркеров хронической латентной ВЭБ-инфекции среди жителей Москвы</i>	46
<i>Частота выявления маркеров активной ВЭБ-инфекции среди жителей Москвы</i>	48
Глава 4. Профилактика ВЭБ-инфекции	51
Мероприятия, направленные на источник инфекции	51
Мероприятия, направленные на механизм передачи	54
Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент	57
Глава 5. Терапия ВЭБ-инфекции.....	59
Противовирусная этиотропная терапия	59
 Геногенетическая терапия	63
Перспективы разработки терапии ВЭБ-ассоциированных патологий, включая онкологические и аутоиммунные заболевания	68
Заключительные положения	71
Список используемой литературы.....	71

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Область применения

Настоящие методические рекомендации предназначены для врачей-эпидемиологов, врачей клинического профиля и среднего персонала медицинских организаций, госпитальных эпидемиологов и других заинтересованных лиц, и организаций независимо от их организационно-правовой формы.

Термины и определения

МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра

АИЗ — аутоиммунные заболевания

ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр

ГЛГ — гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ — интерлейкин

ИМ — инфекционный мононуклеоз

ИФН — интерферон

ПТЛЗ — посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РНК — рибонуклеиновая кислота

СХУ — синдром хронической усталости

ХАВЭБИ — хроническая активная вирус Эпштейна-Барр инфекция

IgM VCA — иммуноглобулин М к капсидному антигену

IgG VCA — иммуноглобулин G к капсидному антигену

IgG EA — иммуноглобулин G к раннему антигену

IgG EBNA — иммуноглобулин G к нуклеарному антигену

Классификация по МКБ-10

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) рассматривается в качестве этиологического агента таких заболеваний, как инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, рак желудка, рассеянный склероз и др. Каждая из этих нозологий имеет социальную и медицинскую значимость, поскольку наносит не только экономический ущерб, но и влечет за собой утрату работоспособности и даже жизни большого числа людей во всем мире. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, имеет убикуитарное распространение и носит хронический характер. Вирус способен персистировать в организме человека пожизненно, переходя из латентного состояния к литической репликации [1–4].

На настоящий момент из всех форм ВЭБ-инфекции в МКБ-10 нашли отражение только:

В 27.0 — Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом. Мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр;

D 82.3 — Иммунодефицит вследствие наследственного дефекта, вызванного вирусом Эпштейна-Барр. Сцепленная с X-хромосомой лимфопролиферативная болезнь.

Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, — это острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, лимфаденопатией, тонзиллитом, фарингитом, гепатоспленомегалией и характерными изменениями гемограммы, которое может протекать как в бессимптомной и легкой, так и в тяжелой клинической форме, и может принимать хроническое течение.

Иммунодефицит вследствие наследственного дефекта, вызванного вирусом Эпштейна-Барр (сцепленная с X-хромосомой лимфопролиферативная болезнь или синдром Дункана), — это тяжелый первичный иммунодефицит, который проявляется исключительно у мужчин при заражении ВЭБ и характеризуется генетически обусловленным несостоятельным иммунным ответом на данный патоген.

По МКБ-10 также различают:

C 83.7 — Лимфома Беркитта (*Burkitt lymphoma*);

D 00 — Карцинома *in situ* полости рта, пищевода и желудка;

G 35 — Рассеянный склероз.

Однако ни одна из последних трех нозологических форм в классификации МКБ-10 не имеет этиологической ссылки на вирус Эпштейна-Барр.

Этиология

Вирус Эпштейна-Барр относится к семейству *Herpesviridae* подсемейства *Gamma Herpesviridae* (вид *Lymphocryptovirus*).

Геном ВЭБ представлен двуцепочечной ДНК и покрыт икосаэдрическим капсидом, вокруг которого находится тегумент, содержащий белки и заполняющий пространство между капсидом и наружной мембраной (рис. 1) [5]. На поверхности наружной мембраны расположены гликопротеины, играющие роль рецепторов вируса, к которым при развитии иммунного ответа вырабатываются нейтрализующие антитела. Наиболее подробно изучены пять гликопротеинов ВЭБ, участвующих в проникновении вируса в клетку (gp350, gp42, gH, gL и gB) [6].

Вирусная ДНК кодирует более 85 генов, из которых одни отвечают за латенцию вируса, а другие — за литическую репликацию. В ходе считывания генетической информации с ДНК происходит синтез не только структурных белков, но и микро-РНК вируса [1]. На настоящий момент известно 44 синтезируемых ВЭБ микро-РНК. Часть из них ассоциирована с геном *BHRF1* и отвечает за угнетение апоптоза В-клеток, способствуя их первичной трансформации. Другая часть сопряжена с транскриптом *BART* и обнаруживается во всех сопряженных с ВЭБ опухолях. Кроме того, выделяют не кодирующие белок микро-РНК *EBER1* и *EBER2*, которые при латентной инфекции накапливаются в ядре клетки-хозяина. Их роль на настоящий момент до конца не изучена [2].

Установлено, что большинство генов ВЭБ подвержены изменчивости, которая, однако, не превышает 5%. Исключение составляет ген *EBNA2*, который определяет наличие двух известных на настоящий момент генотипов вируса, сродство которых по данному гену составляет всего 54%. Исследование других вариантов изменчивости ВЭБ в настоящий момент продолжается.

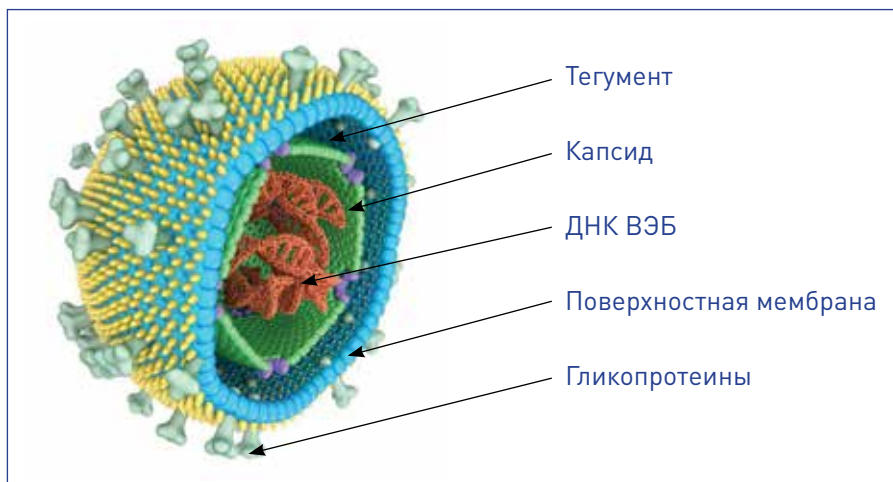


Рисунок 1. Строение вируса Эпштейна-Барр

Так, например, в зависимости от изменчивости гена, кодирующего латентный мембранный белок LMP1 (считается единственным онкогеном ВЭБ), выделяют 7 вариантов вируса: дикий B95-8; Аляска (Ala), Китай (Ch1) и (Ch2), Средиземноморье (Med+) и (Med–), Северная Каролина (NC). Все они, за исключением B95-8, относительно которого происходило ранжирование, названы по месту их обнаружения, однако встречаются и в других регионах [3].

Жизненный цикл ВЭБ в организме человека включает две фазы: латентную и литическую. В латентной фазе ВЭБ-инфекции вирусный геном находится внутри ядра зараженной клетки как в виде круговых эписом (ковалентно замкнутая кольцевая форма ДНК вируса), так и в интегрированном виде — встроенном в хромосомную ДНК клетки. Это позволяет вирусу в латентную фазу экспрессировать отдельные вирусные белки и микро-РНК.

В соответствии с классификацией van Zyl D.G. et al. (2019) [4] выделяют несколько стадий латенции, которые ВЭБ проходит в течение одного инфекционного цикла (таблица 1).

Таблица 1

Программы транскрипции ВЭБ и ассоциированные заболевания
[Zyl D.G. et al. (2019), 10]

Программа транскрипции	Экспрессируемые протеины	Описание	Ассоциированные заболевания
Прелатенция	BZLF1, BRFL1, BMRF1, BcRF1, EBNA2, BHRF1, EBNA-LP	Экспрессия различных латентных и литических белков улучшает выживаемость и иммунное уклонение вновь инфицированных В-клеток	
Латенция III	EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C, -LP, LMP-1, -2A, -2B	Экспрессия полного набора латентных белков служит для активации наивных В-клеток и приводит к их пролиферации в виде В-клеточных бластов	Посттрансплантационное лимфо-пролиферативное заболевание
Латенция II	EBNA1, LMP1, LMP2A	Антигены вызывают ответ Т-хелперов и рецепторов В-клеток, в результате чего сохраняется иммунологическая память в герминативном центре В-клеток	Лимфома Ходжкина, назофарингеальная карцинома
Латенция I	EBNA1	Экспрессия EBNA1 позволяет реплицировать вирусный геном вместе с геномом хозяина во время гомеостаза В-клеток памяти	Лимфома Беркитта, карцинома желудка
Латенция 0	нет	Отсутствие антигенов ВЭБ обеспечивает уклонение от иммунного ответа и обеспечивает выживание долгоживущих В-клеток памяти	Хроническая латентная ВЭБ-инфекция
Литическая	Более 80 белков	Производство вирионов способствует продолжающемуся заражению перmissивных клеток внутри одного и того же хозяина и обеспечивает горизонтальную передачу вирионов другим индивидуумам	Активная ВЭБ-инфекция (реактивация) — мононуклеозоподобный синдром или бессимптомное течение

Патогенез ВЭБ-инфекции

При горизонтальной передаче местом внедрения (входными воротами) ВЭБ является слизистая оболочка верхних дыхательных путей, эпителиальные клетки которой становятся первой мишенью вируса.

Следующим этапом является проникновение ВЭБ в подслизистую оболочку и регионарные лимфоузлы, где происходит его встреча с В и Т-клетками. На настоящий момент установлено, что именно эпителиальные и В-клетки являются основными мишенями ВЭБ, однако при различных обстоятельствах он способен инфицировать Т и НК-клетки, клетки гладкой мускулатуры, дендритные клетки [5].

Проникновение возбудителя в кровяное русло сопровождается непродолжительной вирусемией и приводит к инфицированию различных органов и тканей. При вертикальной передаче ВЭБ входными воротами является плацента, откуда возбудитель попадает в кровяное русло плода.

Учитывая тропность ВЭБ к В- и Т-лимфоцитам, основными его мишенями в организме человека являются органы и ткани иммунной системы (селезенка, лимфатические узлы и лимфатические ткани слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, печень). Кроме того, для ВЭБ-инфекции характерны поражения печени, сердца и сосудов, почек, поджелудочной железы, нервной системы и др. Выход вирусного потомства из клеток сопровождается их цитолизом, приводящим к нарушению функции перечисленных органов и тканей [1,4,6,7].

Выработка нейтрализующих антител обеспечивает организму контроль за ВЭБ, который, однако, не является тотальным и не позволяет элиминировать возбудитель из организма ввиду существования механизмов уклонения его от иммунного ответа. Так происходит переход от острой ВЭБ-инфекции к хронической.

В течении хронической ВЭБ-инфекции выделяют скрытый (латентный) период, протекающий без клинических проявлений, и период реактивации (сопровождается клиническими проявлениями, сходными с первичной инфекцией, либо протекает

бессимптомно и может быть идентифицирован лабораторными методами) [8–9]. В латентном периоде вирусное потомство не воспроизводится, а генетический материал ВЭБ находится в ядре клетки хозяина в виде кольцевой эписомы. Воздействие факторов, снижающих иммунный контроль, приводит к переключению фаз жизненного цикла вируса. К факторам, приводящим к реактивации хронической ВЭБ-инфекции, относят иные биологические патогены, негативные химические или физические факторы. Действие одного или нескольких таких факторов приводит к активации гена *BZLF1* (другие названия гена — *Zta* или *ZEBRA*) ВЭБ, который является своего рода переключателем между фазой латенции и литической репликации. Именно этот ген запускает процесс образования новых копий вирусной ДНК и синтез всех вирусных белков. Выход вирусов из клеток сопровождается обнаружением ВЭБ как в крови, так и в слюне, после чего вирусы находят новые клетки-мишени и внедряются в них. Таким образом, как при острой первичной, так и при реактивации хронической ВЭБ-инфекции происходит перенос возбудителя как от клетки к клетке внутри одного организма, так и от одного организма к другому с реализацией горизонтальной и вертикальной передачи [11–14].

Патогенетические аспекты реактивации ВЭБ-инфекции аналогичны таковым при острой первичной инфекции.

Хроническая латентная ВЭБ-инфекция при определенных условиях является основой для формирования таких нозологических форм, как лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, рак желудка. Причины клеточной трансформации при хронической латентной ВЭБ-инфекции в настоящий момент изучаются. Главными индукторами злокачественного перерождения клеток признаны белки вируса EBNA-1, LMP1 и LMP2 [15,16].

В качестве основных причин смерти при ВЭБ-инфекции рассматриваются фульминантный гепатит, осложнения гемоваскулята, тяжелый гемофагоцитарный синдром и злокачественные процессы, а также первичный иммунодефицит [17].

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

ВЭБ-инфекция подразделяется на первичную (возникающую при встрече с вирусом Эпштейна-Барр) и хроническую (таблица 2).

Таблица 2

Клинические формы и варианты течения ВЭБ-инфекции

Клиническая форма		Варианты течения	
Первичная острая ВЭБ инфекция		Бессимптомно (до 70% всех случаев ВЭБ-инфекции)	С выраженными клиническими проявлениями — инфекционный мононуклеоз (около 30% всех случаев ВЭБ-инфекции)
Хроническая ВЭБ-инфекция	Латентная	Без выраженных клинических проявлений	Лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, синдром хронической усталости, системные васкулиты, рассеянный склероз и др.
	Активная (реактивация)	Бессимптомно	Мононуклеозоподобный синдром

Такая классификация используется в отечественной литературе, в том числе отображена в статье [18]

Вариантами клинического течения первичной ВЭБ-инфекции могут быть бессимптомный и с выраженными клиническими проявлениями (инфекционный мононуклеоз) [19,20,24].

Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — острая форма ВЭБ-инфекции, которая возникает примерно в 1/3 всех случаев первичного инфицирования вирусом и тем чаще, чем старше ребенок на момент встречи с инфекционным агентом. В остальных случаях клинические проявления заболевания отсутствуют или стерты [24]. Чаще всего инфекционный мононуклеоз развивается в подростковом возрасте и у взрослых до 30 лет [21,22]. В МКБ-10 ИМ имеет шифр В27.0: «Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом».

В основе патогенеза ИМ лежит поражение лимфоидной ткани. На настоящий момент инфекционный мононуклеоз рассматривается как самоограничивающееся доброкачественное лимфопролиферативное заболевание [23].

Периоды болезни:

- инкубационный период (от 4 до 50 дней [28,24]),
- начальный период (от нескольких дней до 1 недели),
- период разгара (от 2 недель до месяца),
- период реконвалесценции (до 3–6 месяцев).

Типичные проявления инфекционного мононуклеоза:

- лихорадка,
- интоксикация,
- фарингит,
- тонзиллит,
- полиаденопатия,
- гепатоспленомегалия,

- гематологические изменения в периферической крови (лимфоцитоз на фоне лейкоцитоза, атипичные мононуклеары в количестве 10% и более).

Основные симптомы в начальном периоде — лихорадка, боль в горле, увеличение лимфоузлов. Начало болезни может быть как острым, так и подострым. При остром начале лихорадка предшествует остальным симптомам, при подостром она может возникнуть после увеличения лимфоузлов одновременно с болью в горле. Вирус изначально попадает в ротоглотку и реплицируется там, поэтому гранулезный фарингит и катаральная ангина за счет пролиферации лимфоидной ткани — самые ранние клинические проявления. На 2–3-й день поражаются регионарные лимфоузлы — чаще подчелюстные и латеральные шейные, реже другие группы шейных лимфоузлов, околоушные, заушные, затылочные, надключичные. Позже могут увеличиться подмышечные и паховые лимфоузлы. Размеры лимфоузлов могут достигать нескольких сантиметров, возможен отек подкожной клетчатки вокруг увеличенного лимфоузла. Обычно лимфоузлы хорошо контурируются при повороте головы. Часто регистрируют генерализованную лимфаденопатию с вовлечением в патологический процесс 5–6 групп лимфатических узлов. Кожные покровы над ними не изменены, при пальпации лимфоузлы плотные, подвижные, часто в виде «пакетов», безболезненные или умеренно болезненные при пальпации. Возможно формирование «пакетов» лимфатических узлов, отека подкожной клетчатки вокруг них, определяется пастозность тканей. При тяжелой форме инфекционного мононуклеоза увеличиваются бронхиальные и мезентеральные лимфоузлы. Характерны пастозность верхней части лица из-за лимфатического застоя, вызванного увеличением носоглоточной миндалины, появление гнусавости голоса, затруднение носового дыхания, храп во сне.

Тонзиллит является типичным симптомом ИМ и отражает проявление лимфопролиферативного синдрома. Характерна яркая гиперемия слизистой оболочки мягкого неба, гиперплазия

лимфоидных фолликулов задней стенки глотки. Тонзиллит может быть катаральным, лакунарным или язвенно-некротическим и характеризуется длительным (до 7–14 дней) сохранением налетов. В ряде случаев отмечают фибринозный характер налетов. Наличие гнойных, фибринозных, язвенно-некротических налетов на миндалинах, как правило, обусловлено вирусно-бактериальной инфекцией. Нередки петехиальные высыпания на мягком и твердом небе, отечность язычка. Гиперплазия миндалин достигает II–III степени у всех больных инфекционным мононуклеозом.

Лихорадка нарастает постепенно до фебрильных цифр и может держаться около месяца.

В разгаре болезни к концу первой недели примерно у 50% пациентов развивается спленомегалия [25], гепатомегалия, достигающие пика на 2-й неделе. Нередки клинические признаки гепатита (тошнота, ухудшение аппетита, желтушность кожных покровов и склер). У большинства пациентов с ИМ регистрируется лабораторное повышение уровня активности трансаминаз, реже билирубина. Для разгара болезни характерно появление гнойных налетов на миндалинах, что сопровождается усилением боли в горле, лихорадки и интоксикационного синдрома.

Название «мононуклеоз» подразумевает появление в крови так называемых «атипичных мононуклеаров» с круглым ядром и широкой базофильной цитоплазмой, их появление имеет диагностическое значение. Атипичные мононуклеары появляются в крови в разгаре болезни, их количество может достигать 30–40% лимфоцитов. Большая их часть — цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+, CD8+). В остальном для картины крови характерен относительный лимфоцитоз, возможен лейкоцитоз, тромбоцитопения.

В разгаре заболевания возможно появление на коже высыпаний двух типов: неяркая эритематозная пятнисто-папулезная сыпь у 5–15% пациентов, которая регрессирует спустя 24–48 часов, и зудящая пятнисто-папулезная сыпь, ассоциированная с приемом ампициллина либо амоксициллина [30,26]. Имеются сведения о возникновении ассоциированных высыпаний и при приеме других антибактериальных препаратов.

Локализация сыпи разнообразна, чаще это лицо, грудная клетка и спина, характерна симметричность высыпаний. Высыпания могут сопровождаться зудом, безболезненны, сохраняются в течение нескольких дней и проходят самопроизвольно, не оставляя рубцов и шелушения. В редких случаях высыпания, ассоциированные с ампициллином, обильны, полиморфны, с геморрагическим компонентом, вплоть до синдрома Стивенса-Джонсона [27].

Период реконвалесценции продолжается, по разным данным, до 3–6 месяцев, за это время все клинические признаки регрессируют. После уменьшения размеров миндалин, исчезновения на них налета и лихорадки может сохраняться лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки. Обычно в течение 1–1,5 месяца эти симптомы проходят, однако могут сохраняться до полугода. Слабость, быстрая утомляемость и сонливость также характерны для периода реконвалесценции.

Описанная типичная клиническая картина ИМ характерна для иммунокомпетентных пациентов. В случае иммунодефицита клиническая картина заболевания может быть иной, вплоть до генерализованных форм инфекции с поражением множества внутренних органов и нервной системы.

Переход ВЭБ-инфекции в латентную форму считается выздоровлением. Выделение ДНК вируса со слюной возможно как во время периода реконвалесценции, так и в течение всей последующей жизни. ДНК вируса в крови в норме не должно определяться после острого периода. В течение жизни возможны многократные реактивации ВЭБ-инфекции с разной степенью выраженности вышеописанных клинических признаков.

Хроническая ВЭБ-инфекция является персистирующей и подразделяется на активную (ХАВЭБИ, реактивация вируса) и латентную. В течение жизни организма-хозяина происходит чередование клинических фаз латенции и реактивации, что зависит от количества клеток организма, в которых вирус вступил в литический цикл размножения. Хроническая активная ВЭБ-инфекция имеет два варианта клинического течения — бессимптомный и с выраженными клиническими проявлениями [24]. При бессимптомном

пребывании вируса в организме возможен минимальный уровень его репликации. При клинической активации хронической ВЭБ-инфекции происходит рост числа вирионов ВЭБ и литических продуктов вируса; при превышении определенного порога возникают клинические проявления. В Международной клинической классификации ВОЗ не выделяют бессимптомный вариант течения ХАВЭБИ, относя его скорее к латентной форме [28].

Важно отметить, что инфекционный мононуклеоз может быть не только формой острой первичной инфекции, но и реактивации хронической. По данным С.А. Хмилевской, клиническая картина мононуклеоза при реактивации ВЭБ-инфекции характеризуется меньшей выраженностью основных проявлений, более медленным восстановлением измененных параметров. У 40% детей после реактивации инфекции длительно сохраняется комплекс остаточных явлений, свидетельствующий в пользу персистенции возбудителя [29].

Осложнения инфекционного мононуклеоза

Осложненное течение заболевания регистрируется редко. Встречаются:

- спонтанный разрыв селезенки,
- обструкция верхних дыхательных путей,
- поражение нервной системы и органов зрения,
- поражение сердечно-сосудистой системы,
- поражение легких (пневмонит),
- поражение органов желудочно-кишечного тракта,
- поражение почек,
- поражение опорно-двигательного аппарата (вирусный артрит),
- фульминантное течение у пациентов с X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом, цитопении,
- формирование хронической активной ВЭБ-инфекции.

Наиболее редким, но угрожающим жизни осложнением активной ВЭБ-инфекции является спонтанный разрыв селезенки. Частота данного осложнения у пациентов с инфекционным мононуклеозом составляет 0,1–0,5% [27]. Основным фактором риска разрыва селезенки является спленомегалия, обнаруживаемая при физикальном обследовании (пальпация нижней ее границы на уровне пупка) [28]. Диагноз может быть поставлен на основании жалоб пациента на внезапно возникшую острую боль постоянного характера в левом подреберье, усиливающуюся при глубоком дыхании, и данных КТ органов брюшной полости или ультразвукового обследования [31]. Пациентам показано хирургическое лечение, без которого вероятен летальный исход [27].

Обструкция верхних дыхательных путей возникает вследствие увеличения лимфоидной ткани ротоглотки, в первую очередь небных и носоглоточных миндалин. Риск выше у детей младшего возраста и достигает 5% [27]. В результате развившейся асфиксии без экстренной медицинской помощи возможен летальный исход [28]. Применение глюкокортикостероидов в терапии ИМ уменьшает размеры миндалин, при резком развитии асфиксии возможно наложение трахеостомы либо интубация трахеи.

Частота поражения нервной системы при ИМ составляет около 5% [30]. Может быть поражена практически любой отдел нервной системы. Возможно развитие вирусного менингита, менингоэнцефалита, энцефалита, мононейропатий, поражения периферических и черепных нервов, развитие параличей, прозоплегии (паралич лицевой мускулатуры), синдрома Гийена-Барре, расстройств поведения, психоза [27,28]. Поражения органов зрения могут включать в себя ретробульбарный неврит, инфекционный увеит [31]. В некоторых случаях (6 из 144 обследованных пациентов) поражение нервной системы может быть единственным клиническим признаком первичной ВЭБ-инфекции [36]. Согласно исследованию, проведенному в Китае, у детей с ИМ, основными проявлениями поражения нервной системы были энцефалит/менингоэнцефалит (у 64 из 89 пациентов, 71,9%), синдром Гийена-Барре (у 15 из 89 пациентов, 16,9%), острый миелит

(у 2 из 89, 2,2%), острый диссеминированный энцефаломиелит (у 3 из 89, 3,4%), неврологические повреждения, вызванные ВЭБ-ассоциированным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (у 4 из 89 пациентов, 4,5%) и посттрансплантационным лимфопрлиферативным расстройством (у 1 из 89 пациентов, 1,1%) [1,32]. Отмечается в целом благоприятный прогноз развития вышеописанных осложнений. В ряде случаев сохраняются остаточные проявления.

Еще одним характерным осложнением активной ВЭБ-инфекции является поражение сердечно-сосудистой системы, проявляющееся в виде миокардита [33], миоперикардита [34], перикардита, нарушения проводимости сердца [27,28]. Чаше миокардит и миоперикардит развиваются у пациентов с иммунодефицитом при реактивации хронической ВЭБ-инфекции, однако крайне редко встречаются и после первичного ИМ у иммунокомпетентных пациентов [40]. Клиническая картина варьирует от субклинического течения с неспецифическими жалобами на слабость до развития острой сердечной недостаточности с остановкой сердца. Для диагностики рекомендовано проведение ЭКГ, ЭХО-КГ, МРТ-исследования сердца, в терапии используются глюкокортикостероиды наряду с антиаритмическими препаратами и патогенетической терапией. В исходе миокардита отмечаются аритмии, дилатация камер сердца. После выписки из стационара рекомендовано диспансерное наблюдение. Имеются данные о способности ВЭБ поражать эндотелиальные клетки сосудов, в связи с чем возможно развитие васкулита — как коронарного, так и сосудов центральной нервной системы, что было доказано методом биопсии [35]. Поражение миокарда может сочетаться с поражением стенок коронарных сосудов, приводя к развитию острого миокардита и некротизирующего коронарного васкулита, в исходе которых могут развиваться множественные аневризмы левого желудочка [36]. Имеются сведения о развитии Кавасаки-подобного синдрома с формированием аневризм коронарных артерий у пациентов с ВЭБ-инфекцией, как первичной, так и хронической [37].

Поражение легких при активной ВЭБ-инфекции протекает в виде интерстициальной пневмонии или пневмонита, для КТ-картины которого характерно выявление областей затемнения в виде «матового стекла» в сочетании с очаговой инфильтрацией легочного интерстиция. В отдельных случаях дополнительно имеет место плевральный выпот [38]. В лечении рекомендована противовирусная и иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами, при раннем начале которой исход, как правило, благоприятен [39, 40].

Спектр ВЭБ-ассоциированных поражений желудочно-кишечного тракта не ограничивается гепатитом, который при инфекционном мононуклеозе часто субклинический, с благоприятным прогнозом. Повышение активности трансаминаз без клинических симптомов гепатита обнаруживается у 75% пациентов с инфекционным мононуклеозом; клинически выраженная желтуха — у 5% [31]. В случае первичного инфицирования пациента с иммуносупрессией, например, инфицирование ВЭБ при пересадке почки, гепатит может являться одним из ведущих симптомов и протекать в крайне тяжелой форме [41]. Гепатит при ИМ может, вероятно, стать причиной развития острого холецистита при наличии предрасположенности [42]. Сообщается о случае острого панкреатита в сочетании с гемолитической анемией у иммунокомпетентной пациентки молодого возраста при первичной ВЭБ-инфекции [43].

Желудочно-кишечный тракт на всем протяжении подвергается риску поражения ВЭБ. ВЭБ способен инфицировать плоские клетки полости рта [44], в связи с чем происходит появление язв слизистой оболочки [45], возрастает риск развития хронического пародонтита [46]. В 12% случаев хронического гастрита с отрицательным анализом на *H. pylori* была выявлена ассоциация с ВЭБ-инфекцией, вирус был обнаружен методом иммунофлуоресценции в лимфоидной ткани и в эпителии желудка [47]. Возможно развитие и энтерита [48], и колита с ректальным кровотечением и болью в животе, в том числе у иммунокомпетентных пациентов [49]. При язвенном колите количество обнаруживаемого в биоптате слизистой оболочки кишки антигена вируса Эпштейна-Барр положительно коррелирует с активностью заболевания [50]. В качестве проявления первичной

ВЭБ-инфекции у пациентов с иммуносупрессией после трансплантации отмечено появление язв прямой кишки [51].

ИМ может осложниться острым интерстициальным нефритом разной степени тяжести, что приводит к формированию как острой, так и хронической почечной недостаточности. Влияние непосредственно вируса в формировании нефрита подтверждается обнаружением ДНК ВЭБ в биоптате почки. В терапии используются препараты глюкокортикостероидов, при тяжелом течении нефрита — гемодиализ [52,53].

Многие инфекционные заболевания, в том числе мононуклеоз, могут стать причиной развития острого вирусного артрита с поражением нескольких суставов. Как правило, при ВЭБ-инфекции клиническая симптоматика ограничивается артралгиями; отек и гиперемия сустава выражены слабо или отсутствуют. В клиническом анализе крови может наблюдаться повышение ревматоидного фактора и антинуклеарных антител. Исход благоприятный, деформация суставов не формируется, облегчение симптоматики наступает на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов [54].

В случае лимфопролиферативного синдрома (синдрома Дункана) в анамнезе у пациента ВЭБ-инфекция всегда протекает в тяжелой форме. В результате врожденной генетической мутации гена белка SAP происходит нарушение передачи сигнала активации цитотоксических лимфоцитов и апоптоза. При этом генетическом заболевании инфицирование ВЭБ приводит к агаммаглобулинемии, формированию тяжелой хронической ВЭБ-инфекции, злокачественной лимфомы или летальному исходу инфекционного мононуклеоза [55].

Острые респираторные заболевания и ВЭБ-инфекция

Первичная ВЭБ-инфекция у детей может протекать бессимптомно [56] или с незначительными респираторными симптомами [57]. С ВЭБ-инфекцией может быть связано развитие респираторного заболевания [58], а также формирование рецидивирующих

инфекций органов респираторного тракта у детей [59,60]. Клаус Ростгаард с соавт. в 2019 году показали, что клинические проявления первичной ВЭБ-инфекции связаны с возрастом [61]. Так, у детей дошкольного и младшего школьного возраста первичная ВЭБ-инфекция протекает по типу острого респираторного заболевания и имеет мало специфических черт, а частота инфекционного мононуклеоза возрастает с началом полового созревания.

Проявления вторичной дисфункции иммунной системы в результате реактивации хронической ВЭБ-инфекции проявляется в виде увеличения заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей после перенесенной первичной ВЭБ-инфекции [35].

Цитопении при ВЭБ-инфекции

С ВЭБ-инфекцией может быть ассоциировано уменьшение количества клеток любого кровяного ростка: изолированные эритропении, лейкопении, тромбоцитопении, двух- и трехростковые цитопении. Причиной выявляемых цитопений является дисбаланс цитокинов и факторов роста.

ВЭБ-инфекция чаще становится причиной развития гемолитической анемии (вследствие повышенного разрушения эритроцитов), реже — гипопластической и апластической анемии (вследствие угнетения кроветворной функции костного мозга).

Гемолитическая анемия как одно из осложнений острой и хронической ВЭБ-инфекции в большинстве случаев имеет аутоиммунную природу [62]. Предположительный патогенетический механизм формирования аутоагрессии при ВЭБ-инфекции описан в гипотезе М. Пендера об участии потомков аутоагрессивных ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов в развитии заболевания [63]. Аутоиммунная гемолитическая анемия характеризуется образованием антител к эритроцитам, что приводит к их разрушению и клиническим проявлениям в виде надпеченочной желтухи, увеличения селезенки, повышения температуры и анемии с ретикулоцитозом и повышением уровня

ферритина плазмы. По ряду данных, примерно у 60% пациентов с инфекционным мононуклеозом выявляются холодовые антитела — агглютинины, что приводит к развитию гемолитической анемии с холодowymi агглютинами [64]. В терапии гемолитической анемии применяются глюкокортикостероиды, противовирусная терапия, внутривенное введение иммуноглобулинов.

Хроническая активная ВЭБ-инфекция, а также ассоциированные с ВЭБ лимфомы могут быть факторами нарушения гемопоэтической функции костного мозга и приводить к развитию гипопластической и апластической анемии с замещением костного мозга жировой тканью. Важным механизмом патогенеза является избыточная активность цитотоксических Т-лимфоцитов [65], а также повышение уровня ИЛ-10 и гамма-интерферона [66].

ВЭБ оказывает влияние на миелопоэз. При ИМ, как правило, наблюдается незначительный лейкоцитоз с относительным лимфоцитозом, при этом нейтропения легкой степени (1500–1000 кл/мкл) — нередкое явление. Возможны и случаи тяжелой нейтропении (менее 200 кл/мкл) вплоть до агранулоцитоза (содержание нейтрофилов менее 100 кл/мкл) у пациентов с первичной ВЭБ-инфекцией. У 4% пациентов ВЭБ может вызывать агранулоцитоз даже через год после возникновения мононуклеоза [67]. В лечении нейтропений возможно применение колониестимулирующего фактора гранулоцитов человека.

При наблюдении 12 пациентов с хронической ВЭБ-инфекцией частота развития цитопений, в том числе лейкопении, была высока: анемия — у 75,0%, лейкопения — у 58,3%, нейтропения — у 50,0%, тромбоцитопения — у 25,0% [68].

Тромбоцитопения является частым сопутствующим симптомом острой ВЭБ-инфекции. Есть две основные причины тромбоцитопении — уменьшение образования и повышенное разрушение тромбоцитов. В последние годы появляется все больше доказательств роли тромбоцитов в модуляции врожденного и адаптивного иммунитета. Низкое количество тромбоцитов ассоциировано с плохим прогнозом для пациента. Вирусные инфекции способствуют образованию медиаторов воспаления и комплексов антиген-антитело, активирующих

тромбоциты. Тромбоциты способны напрямую взаимодействовать с ВЭБ через рецептор CR-2, что также приводит к их активации [69]. Активированные тромбоциты усиленно выполняют свою функцию, в том числе участвуя в противовирусном ответе, их высокое «потребление» организмом заканчивается разрушением и выведением [70,75]. При увеличении селезенки, которая является депо-органом для клеток крови, в ней оседает большее количество тромбоцитов [71]. ВЭБ способствует выработке антител, связывающих тромбоциты, которые затем выводятся, что также является одним из механизмов тромбоцитопении [72].

Уменьшение образования тромбоцитов при ВЭБ-инфекции связано с нарушением кроветворной функции костного мозга. Развитие предшественников тромбоцитов — мегакариоцитов — из гемопоэтических стволовых клеток регулируется целым рядом медиаторов, главный из которых — тромбопоэтин, который образуется в печени. Поэтому при ее поражении ВЭБ может снижаться продукция тромбопоэтина и, соответственно, тромбоцитов. У 33–50% пациентов с первичной ВЭБ-инфекцией выявлена тромбоцитопения, преимущественно легкой степени [73].

Тяжелая тромбоцитопения (10–20 тромбоцитов х **109/л**) при первичной ВЭБ-инфекции встречается крайне редко, и в некоторых случаях кровотечения могут являться единственным симптомом ИМ [74]. В сочетании с характерным повышением количества атипичных мононуклеаров в общем анализе крови и стертой клинической картиной острая ВЭБ-инфекция требует дифференциальной диагностики с лимфопролиферативным заболеванием. Эффективно лечение тромбоцитопении глюкокортикостероидами [75].

Редкие клинические проявления ВЭБ-инфекции

С вирусом Эпштейна-Барр ассоциированы:

- хроническая активная ВЭБ-инфекция,
- гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз,

- синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит).

Хроническая активная ВЭБ-инфекция (ХАВЭБИ)

При наличии клинических симптомов инфекционного мононуклеоза и обнаружения ДНК вируса в крови после окончания периода реконвалесценции — 3–6 месяцев — можно говорить о ХАВЭБИ [76]. В норме к этому времени вирус в организме переходит в латентное состояние. Высокие титры антител к вирусу, а также большое количество копий ДНК ВЭБ в крови (больше 300 копий/мл) повышает риск развития ХАВЭБИ [77]. В целом характерна большая частота ХАВЭБИ в детском возрасте, возможно, в связи с физиологическим иммунодефицитом, однако в последнее время возросло количество этого заболевания у взрослых [34].

Согласно пересмотру классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ от 2017 года, в нее вошла ХАВЭБИ, которую определяют как «системное ВЭБ-положительное поликлональное, олигоклональное или (часто) моноклональное лимфопрлиферативное заболевание, характеризующееся лихорадкой, персистирующим гепатитом, гепатоспленомегалией и лимфаденопатией, с различной степенью клинической тяжести в зависимости от иммунного ответа хозяина и вирусной нагрузки» [34,78]. Выделяют Т/НК-клеточный и В-клеточный типы ХАВЭБИ в зависимости от большинства инфицированных клеток у пациента. Т/НК-клеточный тип разделяется на генерализованную (системную) и кожную форму ХАВЭБИ, кожная форма — на hydroavacciniforme-подобное лимфопрлиферативное расстройство и тяжелую аллергию на укус комара (ВЭБ-положительная язва кожи и слизистых оболочек).

Диагностические критерии ХАВЭБИ согласно классификации ВОЗ от 2017 года:

- мононуклеозоподобная симптоматика дольше 3 месяцев,
- ДНК ВЭБ в крови более 102,5 копий/мл,

- гистологически подтвержденное поражение органов,
- вирусная ДНК или белки ВЭБ в пораженных тканях,
- отсутствие у пациента на момент обращения подтвержденного иммунодефицита, злокачественного новообразования или аутоиммунного заболевания.

Частые клинические проявления ХАВЭБИ (50 и более % пациентов) [83]:

- лихорадка,
- спленомегалия,
- гепатит и печеночная дисфункция,
- лимфоаденопатия,
- тромбоцитопения, анемия, панцитопения.

Менее распространенные клинические проявления ХАВЭБИ (20-40 % пациентов) [83]:

- гиперчувствительность к укусам комаров,
- эритематозная пятнисто-папулезная сыпь,
- аневризмы коронарной артерии,
- гемофагоцитарный синдром.

Редкие клинические проявления ХАВЭБИ (менее 20% пациентов) [83]:

- кальцификаты базальных ганглиев,
- язвы полости рта,
- лимфома,
- интерстициальная пневмония,
- заболевания центральной нервной системы.

Возможно также поражение прочих органов и систем. В ряде случаев симптомы малоспецифичны, и проявления заболевания маскируются под другую патологию. Например, пациентка с ХАВЭБИ изначально получала лечение по поводу болезни Крона, поскольку ведущими симптомами были лихорадка и боль в животе,

при обследовании обнаружены язвы и грануляции в виде «бульж-ной мостовой» в терминальном отделе подвздошной кишки [54].

Тяжесть проявления клинической симптоматики варьирует от вялотекущего заболевания с ремиссиями и обострениями до тяжелого течения с летальным исходом вследствие развившейся лимфомы, гемафагоцитарного синдрома, поражения нервной системы, полиорганной недостаточности и оппортунистических заболеваний. Течение хронической активной ВЭБ-инфекции приводит к иммунным нарушениям, влияя на функцию и количество Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, активность толл-подобных рецепторов, секрецию интерлейкинов, интерферонов и прочих цитокинов. Дисфункция иммунитета как в виде иммуноактивации, так и иммуносупрессии может приводить к бурному развитию оппортунистических заболеваний [79]. Летальность при генерализованной форме хронической активной ВЭБ-инфекции может достигать 50–60% [82].

Выявленные при обследовании иммунодефицитные состояния пациента (гипер- и гипогаммаглобулинемия, дефекты секреции интерферона, гена перфоринов, повышенный уровень про- или противовоспалительных цитокинов, дисфункция цитотоксических клеток) являются плохим прогностическим признаком течения ХАВЭБИ [82,83]. Имеются данные о 50% пациентов с хромосомными aberrациями среди 30 исследованных пациентов с ХАВЭБИ [80]. О неблагоприятном течении заболевания также говорят тромбоцитопения, обнаружение ВЭБ в Т-клетках и поздний дебют ХАВЭБИ [81].

Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

ГЛГ — это полиэтиологичный гипервоспалительный синдром, который развивается на фоне тяжелых инфекционных, аутоиммунных, онкологических заболеваний. До 29% случаев ГЛГ обусловлено вирусными инфекциями, при этом именно ВЭБ является наиболее частой причиной его развития [82–84].

Существуют протоколы диагностики и терапии гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза: HLH-94 и HLH-2004.

5 больших диагностических критериев ГЛГ:

- 1 — лихорадка выше 38,5°C,
- 2 — спленомегалия,
- 3 — цитопения не менее двух ростков,
- 4 — гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия,
- 5 — гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, печени или других тканях при отсутствии признаков злокачественности в пунктате костного мозга, лимфоузлов и селезенки.

3 малых диагностических критерия ГЛГ:

- 1 — низкая или отсутствующая активность НК-клеток,
- 2 — ферритин сыворотки >500 нг/мл,
- 3 — повышенный уровень растворимого рецептора ИЛ-2 CD 25 >2400 Ед/мл.

Помимо вышеописанных симптомов, при ГЛГ нередко встречаются гепатит с желтухой и повышенной кровоточивостью, поражения нервной системы. В ряде случаев у пациентов с лимфогистиоцитозом может не выявляться гемофагоцитоз в образцах костного мозга или тканей [89]. Сложно дифференцировать начинающийся ГЛГ от первичной инфекции ВЭБ, поскольку при инфекционном мононуклеозе цитопении развиваются часто, одновременно наблюдаются лихорадка, гепатоспленомегалия и гепатит. Но симптоматика мононуклеоза менее выражена и быстро регрессирует, течение заболевания почти всегда доброкачественное. В дифференциальном диагнозе важны как клинические особенности, так и дополнительное лабораторное обследование.

ВЭБ при ГЛГ обнаруживается как в В-, так и в Т-лимфоцитах. В основе патогенеза данного заболевания лежит гиперцитокинемия в результате повышенной стимуляции иммунной системы вирусом. Активированные цитокинами моноциты и тканевые макрофаги пролиферируют в костном мозге, селезенке, лимфоузлах, печени,

периферической крови, после чего начинают поглощать клетки крови, происходит гемофагоцитоз [85]. Данные по распространенности ГЛГ среди пациентов с ВЭБ-инфекцией не встречаются в литературе по причине сложности сбора такой статистики, заболеваемость ГЛГ составляет 1,2 случая на миллион пациентов в год, заболевание относится к редким [85]. Летальность долгое время составляла 40–50 % (47%, по другим данным) даже при своевременно начатом лечении [90,91], однако при использовании новых технологий в пересадке гемопоэтических стволовых клеток может быть снижена до 25% [89].

Синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит)

Миалгический энцефаломиелит, или синдром хронической усталости, (СХУ) или системная болезнь непереносимости физической нагрузки — хроническое заболевание с неясным патогенезом, для которого характерна дисрегуляция нервной, иммунной и эндокринной систем с нарушением клеточного энергетического обмена и ионного транспорта. Главные его признаки — патологически низкий порог утомляемости даже при минимальных физических или умственных нагрузках вместе со снижением способности восстанавливать силы. Ранее для постановки диагноза обязательным было сохранение симптомов не менее 6 месяцев, однако, согласно последнему Международному Консенсусу, длительность проявлений не важна [86]. Болеют чаще взрослые, женщины в 3 раза чаще мужчин [87].

Существуют сведения о роли ВЭБ, а также герпесвирусов 6А, 6В в развитии СХУ, частота инфицирования ВЭБ в группе пациентов приближается к 100% [88]. Белки ВЭБ могут играть значительную роль в иммунных и неврологических нарушениях при СХУ, [89,90].

Международные критерии СХУ [92].

А — Постнагрузочное нейроиммунное истощение:

1 — выраженная быстрая физическая и/или когнитивная утомляемость в ответ на повседневную физическую или умственную нагрузку;

- 2 — появление или обострение «гриппоподобной» симптоматики (ломота) после физической или когнитивной нагрузки;
- 3 — постнагрузочное истощение может возникнуть сразу после физической или когнитивной нагрузки либо через несколько часов/ дней;
- 4 — длительный период восстановления (24 часа или дольше);
- 5 — низкий порог физической и умственной утомляемости (недостаточная выносливость) приводит к существенному снижению уровня активности.

Б — Неврологические нарушения:

- 1 — нейрокогнитивные нарушения: сложность обработки информации, кратковременная потеря памяти;
- 2 — боль: головные боли, боль в мышцах, сухожилиях, суставах, животе мигрирующего характера;
- 3 — нарушение сна: бессонница, чувство усталости независимо от продолжительности сна;
- 4 — нейросенсорные и двигательные нарушения: нарушения чувствительности, координации, атаксия.

В — Иммунные, желудочно-кишечные и мочеполовые нарушения:

- 1 — «гриппоподобная» симптоматика, усиливающаяся после физической нагрузки, а также боль в горле, увеличение и болезненность лимфоузлов;
- 2 — частые ОРВИ с длительным периодом реконвалесценции;
- 3 — нарушение работы желудочно-кишечного тракта: тошнота, боль в животе, вздутие живота, синдром раздраженного кишечника;
- 4 — нарушения мочеполовой сферы: частое мочеиспускание, никтурия;
- 5 — повышенная чувствительность к некоторым продуктам питания, лекарственным препаратам, запахам, химическим веществам.

Г — Нарушения производства/транспортировки энергии:

- 1 — со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, сердцебиения, аритмии, головокружение;
- 2 — со стороны дыхательной системы: одышка, затруднение дыхания;
- 3 — нарушения терморегуляции: субфебрилитет, выраженные суточные колебания температуры, потливость, ощущение озноба;
- 4 — непереносимость перепадов температуры окружающей среды.

Для постановки диагноза СХУ необходимо соответствие критериям группы А, по крайней мере — одному симптому из группы Б, по крайней мере — одному симптому из группы В и по крайней мере — одному симптому из группы Г. Дополнительное условие — исключение других причин проявления симптомов заболевания. [93].

Ассоциированные с ВЭБ аутоиммунные заболевания

Известна этиологическая роль ВЭБ наряду с генетической предрасположенностью в формировании аутоиммунных заболеваний (АЗ). Персистенция ВЭБ может явиться как триггером возникновения аутоиммунного заболевания, так и вызвать его обострение. Многочисленные иммуномодулирующие эффекты вируса, пролиферация аутоагрессивных инфицированных В-лимфоцитов, эффект «антигенной мимикрии» или кросс-реактивности с белками вируса играют большую роль в формировании АЗ [85].

Наиболее изучена роль ВЭБ в развитии системных аутоиммунных заболеваний, особенно системной красной волчанки [91] и рассеянного склероза. Вирусная концепция развития рассеянного склероза имеет множество доказательств, предположительно один из ведущих механизмов патогенеза — молекулярная

мимикрия, в основе которой лежит сходство определенных эпителиев антигена ВЭБ и белков миелина [92].

ВЭБ принимает участие в патогенезе следующих АЗ:

- системная красная волчанка,
- дерматомиозит,
- системная склеродермия,
- синдром Шагрена,
- прочие аутоиммунные заболевания соединительной ткани,
- рассеянный склероз,
- миастения Гравис,
- синдром Гийена-Барре,
- нейромиелит зрительного нерва,
- агранулоцитоз,
- аутоиммунные гемолитические анемии,
- аутоиммунный гепатит,
- аутоиммунный нефрит,
- антифосфолипидный синдром.

Высказываются предположения, что реактивация персистирующего ВЭБ с последующим инфицированием новых иммунных клеток усиливает проявления имеющегося системного аутоиммунного заболевания соединительной ткани [97]. Взаимодействия с другими вирусами герпетической группы могут усиливать проявления АЗ. Имеются генетические и молекулярные данные, свидетельствующие о роли взаимодействия ВЭБ и вируса герпеса человека -6А при рассеянном склерозе [93].

Ассоциированные с ВЭБ онкологические заболевания

Онкогенность ВЭБ была установлена одной из первых среди прочих вирусов человека. ВЭБ был обнаружен в тканях лимфомы Беркитта. Примерно 1% всех случаев онкологических

заболеваний ассоциирован с ВЭБ [94]. Во время латентного пребывания в инфицированной клетке вирус блокирует апоптоз, одновременно стимулируя деление клетки, что увеличивает риск ошибок при копировании генома и возникновения доступа к считыванию ранее закрытых областей генома. Микроокружение инфицированной клетки также получает антиапоптотические сигналы через белки и микроРНК, выделяемые вирусом. ВЭБ лимфотропен и персистирует в лимфоцитах, поэтому чаще всего гамма-герпесвирусная инфекция приводит к развитию лимфо-пролиферативных заболеваний. Их список был расширен в ходе обновления классификации в 2017 году [34].

ВЭБ-ассоциированные лимфопролиферативные заболевания:

- лимфома Беркитта,
- лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина),
- В-клеточные лимфомы,
- Т-клеточные лимфомы,
- НК-клеточные лимфомы,
- посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание.

Симптомы, указывающие на развитие лимфомы, неспецифичны и схожи с симптоматикой ХАВЭБИ: слабость, повышенная утомляемость, субфебрилитет, снижение массы тела, увеличение разных групп лимфоузлов, пониженная сопротивляемость инфекциям. Молниеносное формирование лимфом встречается в исходе ХАВЭБИ. Необходимо сохранять клиническую настороженность и проводить онкопоиск у пациентов с ВЭБ-инфекцией. Помимо типичных лимфом встречаются и экстранодальные кожные формы лимфом, ассоциированные с ВЭБ. Поражение кожи в виде пятен, бляшек и узелков разного размера, формы и локализации развивается без других клинических признаков [95].

При первичной ВЭБ-инфекции, развившейся в результате трансплантации органов, велик риск быстрого развития

посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (ПТЛЗ). Степень пролиферации индивидуальна — от доброкачественной поликлональной пролиферации В-клеток до злокачественной лимфомы, клинические проявления сходны с другими лимфопролиферативными процессами, при лабораторном обследовании выявляется высокая вирусная нагрузка ВЭБ [96]. У пациентов, инфицированных ВЭБ до трансплантации, риск возникновения ПТЛЗ намного ниже.

ВЭБ поражает не только лимфоциты, была доказана его способность проникать в эпителиальные клетки с помощью специальных гликопротеинов оболочки вируса [97]. С этим связано развитие карцином, из которых самыми часто встречающимися являются назофарингеальная карцинома и желудочная карцинома, однако возможны и более редкие формы рака.

ВЭБ-ассоциированные карциномы:

- назофарингеальная карцинома,
- желудочная карцинома,
- внутripеченочная холангиокарцинома [98],
- легочная лимфоэпителиоподобная карцинома [99].

В последние годы спектр ассоциированных с ВЭБ онкологических заболеваний увеличивается, появляются сведения о связи вируса с опухолями из нетипичных для поражения ВЭБ клеток, например, с опухолью гладкой мускулатуры [100]. Многие ВЭБ-ассоциированные новообразования имеют скудные клинические проявления на ранних стадиях развития заболевания, либо клинических проявлений вообще нет [101]. Риск развития онкологических ВЭБ-ассоциированных заболеваний резко возрастает при первичных и вторичных иммунодефицитах. Для верификации диагноза любого онкологического заболевания необходимо гистологическое подтверждение. Прямая связь с ВЭБ может быть установлена с помощью ПЦР-диагностики; «золотым стандартом» считается FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) парафинового среза опухоли.

Лабораторная диагностика ВЭБ-инфекции

В связи с неспецифичностью симптомов заболевания, лабораторная диагностика имеет важнейшее значение для окончательной верификации диагноза и определения тактики терапии.

Необходимо помнить, что клинические симптомы ИМ (лимфаденопатия, поражение миндалин, гепатоспленомегалия, гематологические изменения, интоксикация) могут быть связаны с инфекцией, вызванной различными герпесвирусами (ЦМВ, ВГЧ-6А/В) или их одновременным воздействием [102].

Основной задачей лабораторной диагностики является установление стадии инфекции (острая первичная, реактивация, латентная) для последующего подбора терапии. Доказательством этиологической роли того или иного возбудителя является количественное определение ДНК этого вируса в лимфоцитах крови или в плазме [103].

Обследованию на маркеры ВЭБ подлежат пациенты с подозрением на данную инфекцию как при наличии клинических признаков болезни, так и при их отсутствии [123].

Для определения фазы заболевания (первичная острая, хроническая латентная инфекция, реактивация) необходим следующий набор исследований [14].

1. Прямые методы диагностики, направленные на обнаружение ДНК и белков ВЭБ в различных средах. На сегодняшний день общедоступным методом, имеющим высокую чувствительность и специфичность, является обнаружение генетического материала ВЭБ в крови и слюне количественно методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Быстрый культуральный метод и непрямая реакция флюоресценции, направленные на выделение ранних и поздних белков, являются дополнительными и дорогостоящими методами и могут быть использованы в спорных клинических случаях.

При использовании прямых методов диагностики важное значение имеет количественное определение ДНК ВЭБ в цельной крови и в плазме. Так, выявление ДНК в клетках крови

в небольших количествах (менее 1,5 lg копий/105 клеток) может обнаруживаться в латентной стадии инфекции, тогда как выявление ДНК ВЭБ в плазме — только при литической.

Так, согласно проведенному исследованию, нагрузка ДНК ВЭБ в клетках крови в группе ВЭБ-ассоциированных заболеваний была значительно выше, чем у ВЭБ-группы неассоциированных заболеваний ($5,8 \times 104$ против $7,8 \times 103$ копий / 106 клеток, $P < 0,0001$). Диагностическое пороговое значение вирусной нагрузки для ВЭБ-ассоциированных заболеваний было определено как $1,6 \times 104$ копий/106 клеток крови. Комбинированное отсечение нагрузки ДНК ВЭБ и положительное качественное определение ДНК ВЭБ в плазме (> 500 копий / мл) позволило дифференцировать ВЭБ-ассоциированные и не ассоциированные заболевания; чувствительность и специфичность составили 80,6 и 96,8% соответственно [104].

2. Непрямые методы диагностики, направленные на обнаружение специфических иммуноглобулинов к белкам ВЭБ (иммуноглобулинов М и G к капсидному антигену — IgM VCA и IgG VCA, иммуноглобулинов G к раннему и нуклеарному антигенам — IgG EA и IgG EBNA).

Алгоритм определения фазы ВЭБ-инфекции по сочетанию лабораторных маркеров представлен в таблице 3.

Для лабораторной диагностики используются наборы реагентов, разрешенные к применению на территории Российской Федерации.

При выявлении специфических IgM к антигенам ВЭБ у пациентов с клинической картиной, соответствующей возможной ВЭБ-инфекции, диагноз активной инфекции очевиден, и показаний к проведению прямых методов диагностики нет. При обнаружении ДНК ВЭБ более 1,5 lg копий/105 клеток у пациентов с клинической картиной, соответствующей возможной ВЭБ-инфекции, диагноз активной инфекции очевиден, и показаний к дополнительному проведению непрямых методов диагностики также нет. Во всех остальных случаях необходим комплексный

подход к диагностике с использованием прямых и непрямых методов диагностики ВЭБ-инфекции.

Таблица 3

Определение фазы ВЭБ-инфекции
по сочетанию лабораторных маркеров

Фаза инфекции	ДНК ВЭБ в крови	IgM VCA	IgG VCA	IgG EA	IgG EBNA
Отсутствие инфицирования	-	-	-	-	-
Инкубационный период	±	-	-	-	-
Очень ранняя первичная инфекция	+	+	-	-	-
Ранняя первичная инфекция	+	+	+	+	-
Поздняя первичная инфекция	±	±	+	+	±
Пост-инфекция	-	-	+	±	+
Хроническая инфекция, латентное течение	-	-	+	-	±
Хроническая инфекция, реактивация	±	±	+	+	+

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

Механизмы и пути передачи ВЭБ-инфекции

Приоритетные механизмы, пути и факторы передачи ВЭБ, обусловленные локализацией патогена в организме человека представлены в таблице 4.

Таблица 4
Приоритетные механизмы, пути и факторы передачи ВЭБ

Механизм передачи	Путь передачи	Факторы передачи
Аэрозольный	Воздушно-капельный	Воздушный аэрозоль, в котором дисперсной фазой служат секреты дыхательных путей
Контактный	Бытовой	Слюна и контаминированные ей предметы (посуда, детские игрушки, соски, зубные щетки и др.)
	Половой	Половые секреты
Вертикальный	Гематогенно-трансплацентарный	Кровь матери во время беременности
Артифициальный	Парентеральный	Биологические жидкости, органы, ткани, клетки, контаминированные ими медицинские изделия и инструменты, лекарственные средства, перевязочный материал

Ранее проведенными исследованиями установлено выделение генетического материала ВЭБ из слюны [105] и носоглоточных смывов [106]. ДНК ВЭБ обнаруживается в соскобах со слизистой уrogenитального тракта [107,108] и отделяемом из цервикального канала [109]. Доказана тропность ВЭБ к клеткам плаценты [110] и возможность внутриутробного инфицирования плода [111,112]. Показано, что трансплантация стволовых клеток является фактором риска, коррелирующим с инфицированием и реактивацией ВЭБ [113,114]. Описаны случаи передачи ВЭБ-инфекции при пересадке почек у взрослых и детей [115,116]. Отсутствие обязательной лейко- и патогенредукции при заготовке донорской крови и ее компонентов определяет риск инфицирования реципиентов [117,118]. Персистенция ВЭБ в клетках слизистой желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, мочевого пузыря, уrogenитального тракта на фоне нарушения технологии обработки медицинских изделий не исключает передачи возбудителя при проведении эндоскопических и других вмешательств [119–121].

Необходимо отметить, что присутствие возбудителя в крови человека теоретически может определить трансмиссивную передачу ВЭБ-инфекции. Однако подтверждений существования данного механизма передачи на настоящий момент недостаточно.

Эпидемиологические особенности ВЭБ-инфекции на территории Москвы

Заболееваемость инфекционным мононуклеозом населения Москвы

Заболееваемость ИМ населения Москвы в 2000–2020 годах была незначительно выше, чем в Российской Федерации, однако различия между средними многолетними уровнями (19,5 и 13,8 на 100 тыс. населения соответственно) недостоверны (рис. 2). Исключение

составили 2015–2018 годы, когда общероссийская заболеваемость несколько превысила показатели в столице [3,122].

При сопоставлении тенденций многолетней динамики установлено, что в Российской Федерации в 2000–2019 годах заболеваемость неуклонно росла. В то же время в Москве имела место периодичность подъемов и спадов заболеваемости с шагом в 9–11 лет. Так, наиболее высокие показатели были выявлены в 2010 и 2019 годах (24,11 и 24,73 на 100 тыс. населения соответственно), низкие — в 2004, 2015 годах (15,3; 18,0 на 100 тыс. соответственно). Интенсивное снижение заболеваемости ИМ в 2020 году по сравнению с 2019 годом в Москве и в Российской Федерации может быть связано как с истинным уменьшением числа заболевших, так и с более низкой выявляемостью данной нозологии на фоне пандемии COVID-19 [15,16].

Внутригодовая динамика заболеваемости ИМ в Москве в 2014–2020 годы характеризовалась наличием сезонного подъема в холодный период года с октября по апрель. Наиболее высокие за исследуемый период средние показатели отмечены

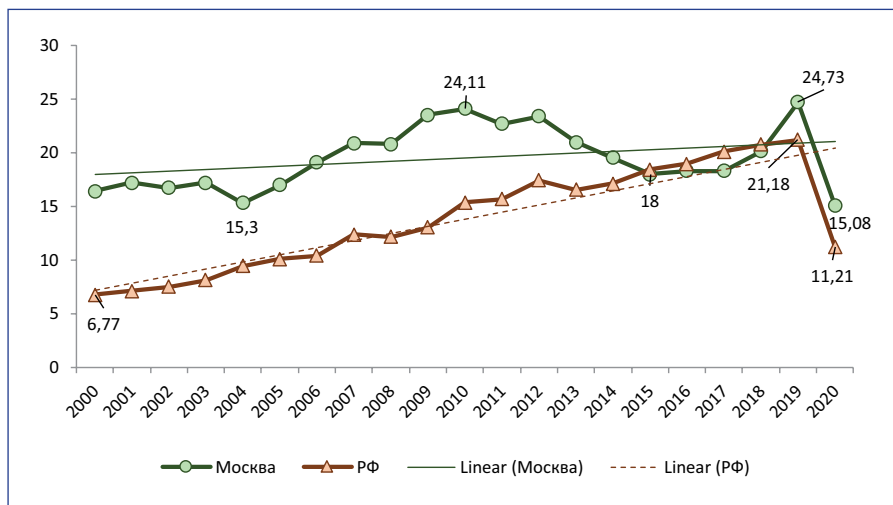


Рисунок 2. Заболеваемость ИМ населения Москвы и Российской Федерации в 2000–2020 годах (на 100 тысяч населения)

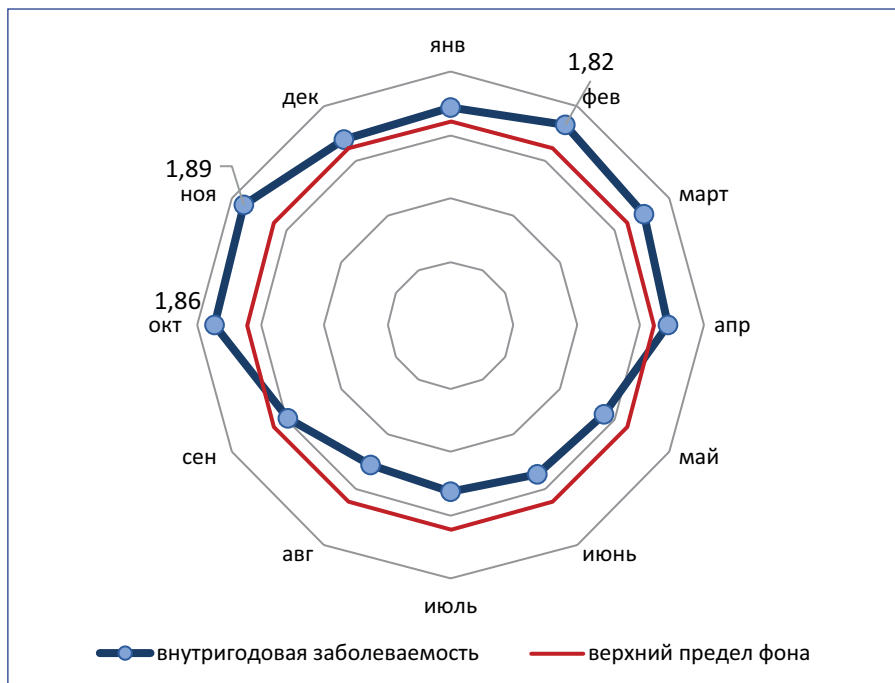


Рисунок 3. Внутригодовая динамика заболеваемости ИМ в Москве: средние многолетние уровни в 2014–2020 годах (на 100 тыс. населения)

в октябре, ноябре и феврале (1,86; 1,89 и 1,82 на 100 тыс. населения соответственно) (рис. 3). Необходимо отметить, что ни в один год сезонный пик заболеваемости не выпадал на другие месяцы. Так, в 2014 и 2020 годы максимум был зарегистрирован в феврале (2,05 и 2,23 на 100 тыс. населения соответственно), в 2015 и 2019 годы — в ноябре (1,79 и 2,73), в 2016–2018 годах — в октябре (2,07; 1,99; 2,23). При этом наиболее низкая заболеваемость в октябре и ноябре была отмечена в 2020 году (0,93 и 1,41 на 100 тыс. населения соответственно), высокая — в 2019 году (2,31 и 2,73). В феврале минимальный показатель был выявлен в 2017 году (1,36), максимальный — в 2020 году (2,23) [128,123,124].

Во все годы наиболее высокие показатели заболеваемости ИМ регистрировались среди детского населения в возрастных

группах 1–2, 3–6, 7–14 и 15–17 лет. Лица 18 лет и старше и дети до 1 года вовлекались в эпидемический процесс в меньшей степени (табл. 5) [129].

Таблица 5

Средние многолетние уровни заболеваемости ИМ в 2009–2020 годах в Москве на 100 тыс. населения возрастной группы

Возрастная группа	2009–2020 годы
до 1 года	20,6
1–2 года	136,1
3–6 лет	142,5
7–14 лет	77,8
15–17 лет	130,2
18 лет и старше	7,86
Всего	22,6

Частота выявления маркеров ВЭБ-инфекции у населения Москвы

Оценка частоты выявления маркеров ВЭБ-инфекции (IgG VCA, IgG EBNA, IgM VCA, IgG EA, ДНК ВЭБ в крови и слюне) проведена на основании обобщенных результатов обследования жителей Москвы в 2011–2020 годы, предоставленных ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Всего в 2011–2020 годы на наличие IgG VCA было исследовано 134462, IgG EBNA — 138232, IgM VCA — 161285, IgG EA — 82556 образцов биопроб от мужчин и женщин разных возрастных групп. Исследования на наличие ДНК ВЭБ в крови и слюне были введены только в 2014 году. В 2014–2020 годы на наличие ДНК ВЭБ исследовано 39 683 проб крови и 13 702 проб слюны [125].

Распространенность маркеров хронической латентной ВЭБ-инфекции среди жителей Москвы

Анализ результатов исследования на наличие маркеров хронической латентной ВЭБ-инфекции выявил высокую распространенность IgG VCA и IgG EBNA у жителей Москвы, которая составила 74,9% и 70,4% соответственно. Самый высокий показатель по совокупному населению для IgG VCA был зарегистрирован в 2019 году — 76,1%, низкий — в 2013 году, 73,6%, для IgG EBNA: в 2011 году — 72,1% и 2013 году — 69,0% соответственно.

Во внутригодовой динамике в 2014–2020 годы наиболее высокие уровни серопревалентности по IgG VCA регистрировались

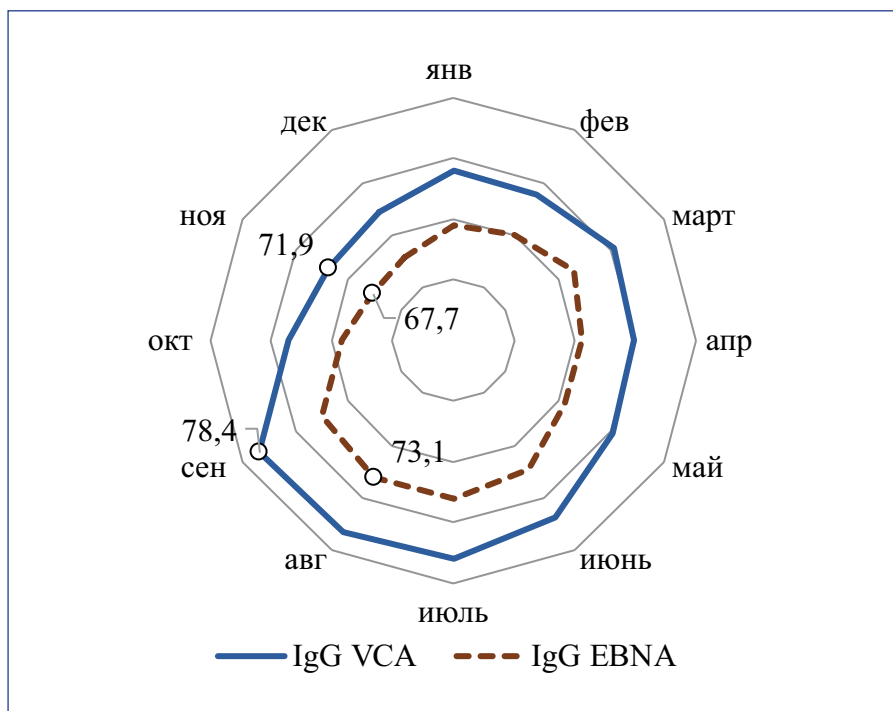


Рисунок 4. Внутригодовая динамика серопревалентности IgG VCA и IgG EBNA в Москве в 2014–2020 годы (%)

с июня по сентябрь с максимумом в сентябре 78,4%. В эти же месяцы наиболее высокие уровни зарегистрированы и для IgG EBNA (максимум в августе — 73,1%). Минимальные значения установлены в ноябре — 71,9% и 67,7% соответственно (рис. 4).

При сопоставлении внутригодовой динамики заболеваемости ИМ и изменений уровней серопревалентности IgG VCA и IgG EBNA по месяцам установлено, что началу сезонного подъема заболеваемости соответствует резкое снижение серопревалентности по обоим маркерам, что статистически подтверждается наличием сильной обратной корреляционной связи.

Необходимо отметить, что серопревалентность IgG VCA увеличивалась с возрастом обследованных, достигнув своего максимума в возрастной группе 60 лет и старше (97%). В то же время аналогичный показатель IgG EBNA был наиболее высоким в возрастной группе 40–59 лет (93,2%), а в более старшем возрасте выявлено его достоверное снижение до 92%. Минимальные показатели были зарегистрированы

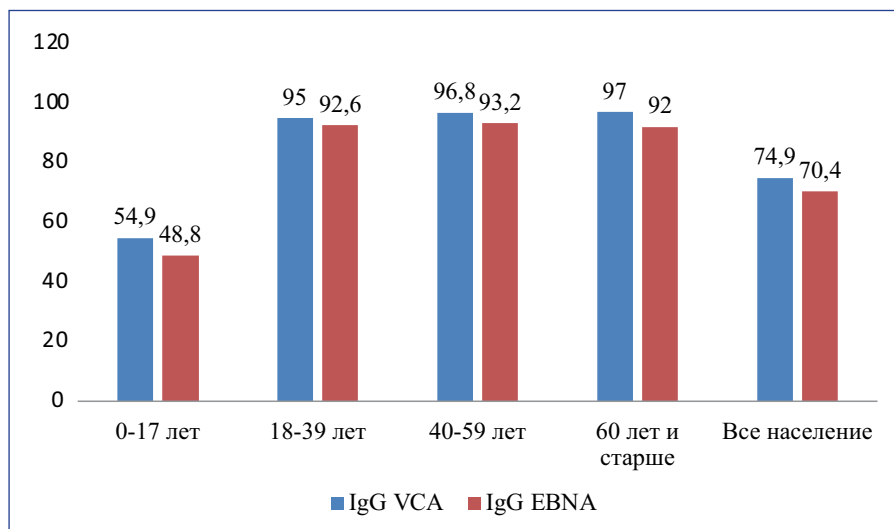


Рисунок 5. Динамика изменения серопревалентности IgG VCA и IgG EBNA у населения Москвы по возрастам (%)

в возрастной группе 0–17 лет: IgG VCA — 54,9%; IgG EBNA — 48,8% (рис. 5).

Серопревалентность IgG VCA и IgG EBNA в группе женщин (79,9% и 75,6% соответственно) была достоверно выше, чем среди мужчин (68,7% и 63,9% соответственно). Достоверные различия между показателями женщин и мужчин для каждого из маркеров были выявлены в группе лиц 0–17 лет, а для IgG VCA — дополнительно в возрастной группе 18–39 лет ($p < 0,05$) [131].

Частота выявления маркеров активной ВЭБ-инфекции среди жителей Москвы

Анализ частоты выявления маркеров активной ВЭБ-инфекции среди совокупного населения Москвы показал, что чаще всего выявлялась ДНК ВЭБ в слюне (35,5% от всех обследованных). Вторую позицию по частоте выявления заняли IgG EA (17,8%), третью — IgM VCA (16,5%). Достоверно реже других маркеров активной ВЭБ-инфекции выявлялась ДНК вируса в крови ($p < 0,05$) — 4,2%. Обращает на себя внимание тот факт, что при достоверно более высокой частоте выявления IgG EA по сравнению с IgM VCA, число лиц, обследованных на IgG EA (82556 чел.) было в два раза меньше, чем на IgM VCA (161 285 чел.), что указывает на недооценку роли данного маркера в диагностике активной ВЭБ-инфекции.

В динамике по годам изменения частоты выявления IgM VCA на 100 обследованных лиц и показателей заболеваемости инфекционным мононуклеозом (2011–2020 гг.) не были синхронными. В то же время между заболеваемостью инфекционным мононуклеозом и частотами выявления IgG EA (2011–2020 гг.) и ДНК ВЭБ в крови и слюне (2014–2020 гг.) установлена сильная прямая корреляционная зависимость.

Частота выявления IgM VCA, ДНК ВЭБ в крови и слюне на 100 обследованных в группе женщин (16,1%, 3,8% и 34,2% соответственно) была достоверно ниже, чем в группе мужчин (17,1%,

4,8% и 37,2% соответственно). Напротив, IgG EA обнаруживались достоверно чаще у женщин (19,3%), чем у мужчин (15,9%).

Обращает на себя внимание снижение частоты выявления IgM VCA и ДНК ВЭБ в крови по мере увеличения возраста обследованных. Противоположная тенденция имеет место для частоты выявления IgG EA и ДНК ВЭБ в слюне: самый низкий показатель установлен в возрастной группе 0–17 лет, самый высокий — среди лиц 60 лет и старше (рис. 6).

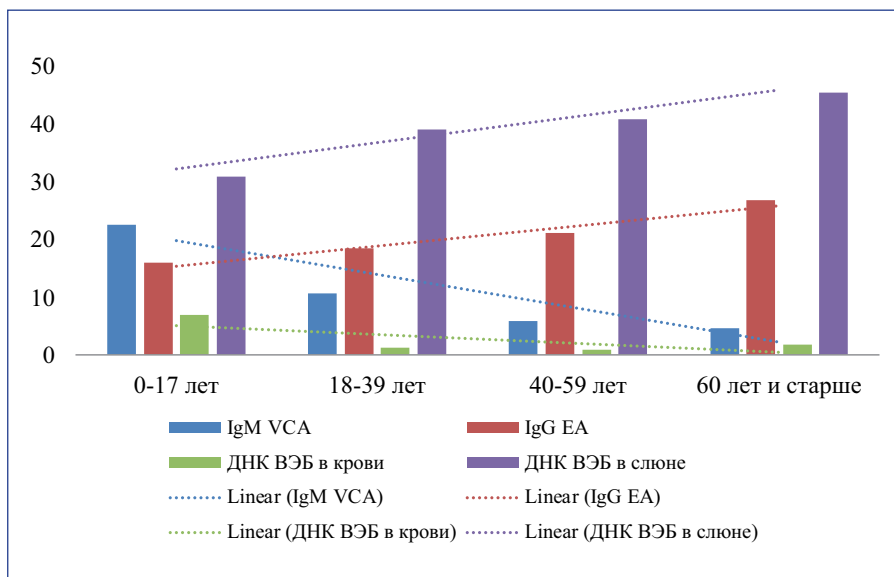


Рисунок 6. Частота выявления маркеров активной ВЭБ-инфекции среди населения Москвы в 2011–2020 годах в зависимости от возраста (% от обследованных)

Таким образом, для эпидемического процесса ВЭБ-инфекции на территории Москвы характерны следующие особенности:

- 74,9% населения имеют маркеры хронической ВЭБ-инфекции, частота выявления которых изменяется по годам и месяцам;

- маркеры активной ВЭБ-инфекции (острой первичной и реактивации) ежегодно выявляются примерно у 35% обследованных;
- многолетняя динамика заболеваемости ИМ характеризуется периодичностью с шагом 9–11 лет;
- для внутригодовой динамики заболеваемости ИМ характерно наличие сезонного подъема в холодный период года с максимальными показателями в октябре, ноябре или феврале, обусловленного выраженным снижением частоты выявления маркеров хронической ВЭБ-инфекции — IgG VCA и IgG EBNA;
- группами риска по заболеваемости ИМ (первичной инфекцией) являются дети в возрасте от 1 до 17 лет, что подтверждается достоверно более низкой, по сравнению со взрослыми, частотой выявления IgG VCA и IgG EBNA и высокой — IgM VCA и ДНК ВЭБ в крови;
- вклад взрослого населения в эпидемический процесс формируется за счет реактивации хронической ВЭБ-инфекции, что подтверждается достоверным снижением частоты выявления маркеров острой первичной инфекции (IgM VCA и ДНК ВЭБ в крови) на фоне достоверного роста частоты выявления IgG EA, ДНК ВЭБ в слюне, а также IgG VCA и IgG EBNA по мере увеличения возраста обследованных;
- инфицирование лиц женского пола ВЭБ происходит раньше, а реактивации хронической инфекции встречаются чаще, чем мужчин, что подтверждается достоверно более высокими показателями выявления у первых IgG VCA и IgG EBNA [131].

ПРОФИЛАКТИКА ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

Выявленные особенности эпидемического процесса ВЭБ-инфекции позволяют разработать приоритетные направления профилактической и противоэпидемической работы, направленные на каждое звено эпидемического процесса.

Мероприятия, направленные на источник инфекции

К мероприятиям, направленным на первое звено эпидемического процесса, относятся своевременное выявление, изоляция и лечение лиц с активной ВЭБ-инфекцией.

Выявление осуществляется при обращении пациентов за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения и стационары. При постановке диагноза необходимо руководствоваться данными клинико-инструментальных исследований, результатами обследования на наличие серологических и молекулярно-биологических маркеров ВЭБ-инфекции.

Выявление больных ВЭБ-инфекцией осуществляется при всех видах оказания медицинской помощи персоналом организаций, имеющих лицензию на медицинскую деятельность, вне зависимости от формы собственности. При выявлении осуществляется сбор эпидемиологического анамнеза, проведение лабораторных, инструментальных, и иных исследований в целях установления диагноза.

В Российской Федерации из всех форм ВЭБ-инфекции официальной регистрации подлежит только инфекционный

мононуклеоз. Статистический учет данной нозологии ведется в соответствии с формой №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (утверждена приказом Росстата от 30 декабря 2020 г. № 867) – строка 82 «инфекционный мононуклеоз». В связи с тем, что в данной строке ведется учет заболеваний с кодом В 27 по МКБ 10, отдельно выделить мононуклеоз, вызванный ВЭБ (В27.0), не представляется возможным, поскольку сюда же попадают болезни с кодами В27.1 – цитомегаловирусный мононуклеоз, В 27.8 – другой инфекционный мононуклеоз, В 27.9 – инфекционный мононуклеоз неуточненный [3].

На каждый случай ИМ медицинская организация, выявившая больного, подает экстренное извещение в территориальные органы, осуществляющие федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор в соответствии с действующим санитарным законодательством. Одновременно осуществляется регистрация каждого случая в журнале учета инфекционных заболеваний или в специальном программном продукте по месту выявления и в территориальных органах, уполномоченных осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор. Территориальные органы, уполномоченные осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, в конце каждого календарного месяца обобщают сведения об учтенных случаях инфекционного мононуклеоза (по окончательным диагнозам) и вносят их в форму государственного статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

С целью предотвращения поступления пациентов с активной ВЭБ-инфекцией в стационары неинфекционного профиля особое значение приобретает сортировка пациентов, направляемых на госпитализацию, на амбулаторном этапе, специалистами скорой и неотложной помощи, в приемных отделениях стационаров. В этой связи особую значимость имеет сбор эпидемиологического анамнеза, в ходе которого необходимо уточнить, какие из возможных факторов риска инфицирования или реактивации хронической латентной инфекции были у пациента в течение 42 дней до появления симптомов:

- контакт с больными ИМ, ОРВИ, ангиной, фарингитом, тонзиллитом, синуситом, пациентами с длительной лихорадкой и неуточненными диагнозами;
- для новорожденных — наличие у матери во время беременности угрозы ее прерывания, а также одного из вышеперечисленных состояний;
- посещение организованных детских коллективов;
- наличие детей в домашнем окружении;
- контакты с большим числом людей на работе, в транспорте, в других местах;
- переливание донорской крови и ее компонентов;
- трансплантация органов и тканей;
- обращение за медицинской помощью, в том числе нахождение в стационаре по поводу иных заболеваний;
- наличие хронической инфекционной (ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В, С, туберкулез и др.) и неинфекционной (сахарный диабет, подагра, онкологические заболевания и др.) патологии;
- перенесенные респираторные и иные инфекционные и паразитарные болезни;
- оперативные и иные инвазивные вмешательства;
- прием лекарственных препаратов, включая антибиотики, иммуномодуляторы, цитостатики, глюкокортикостероиды, радиофармпрепараты, иммунодепрессанты, антиретровирусные, противопаразитарные средства и т.п.;
- наличие вредных производственных и бытовых факторов, включая переохлаждение, перегревание, работу с биологическими жидкостями и патогенными биологическими объектами, воздействие ионизирующих и неионизирующих излучений, химических веществ, высокую психоэмоциональную нагрузку, стрессовые состояния и др.;
- вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение, применение наркотических препаратов) [13,14,16,123,129].

При выявлении больного активной ВЭБ-инфекцией в отделениях медицинской организации неинфекционного профиля необходимо как можно быстрее изолировать пациента в отдельной палате (инфекционном боксе) с последующим переводом его в профильное отделение. В детских организованных коллективах пациенты с подозрением на данную инфекцию помещаются в медицинский изолятор до прихода родителей или прибытия бригады скорой медицинской помощи. Вопрос госпитализации пациента с активной ВЭБ-инфекцией решается индивидуально в каждом конкретном случае с учетом клинико-эпидемиологических показаний.

Лечение больных активной ВЭБ-инфекцией осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, изложенными в соответствующем разделе.

Мероприятия, направленные на механизм передачи

Уничтожение ВЭБ во внешней среде, удаление его с возможных факторов передачи осуществляется посредством дезинфекции, а для отдельных изделий медицинского назначения — последовательной дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации. Перечень возможных факторов передачи ВЭБ в различных структурных подразделениях медицинских организаций и детских организованных коллективах приведен в таблице 6.

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. Вирус сохраняется при комнатной температуре (20–220С) в течение нескольких дней, при температуре 500С – до 30 минут, 4–80С – 2–3 дня, в замороженном состоянии – многие годы.

В этой связи к мероприятиям, направленным на уничтожение ВЭБ в воздухе помещений медицинских организаций, относятся очистка с помощью фильтров и обеззараживание ультрафиолетом с использованием открытых и закрытых установок в соответствии с инструкциями по их применению.

Таблица 6

Приоритетные факторы передачи ВЭБ в медицинских организациях
и детских организованных коллективах

Факторы передачи		Структурные подразделения медицинских организаций	Детские организованные коллективы
Воздух		Стоматологические кабинеты, смотровые оториноларингологических отделений, инфекционные кабинеты и отделения и др.	Групповые, спальни, залы для занятий музыкой и физкультурой, медицинские кабинеты
Донорская кровь и ее компоненты		Станции и отделения переливания крови, отделения стационаров, осуществляющие клиническое использование донорской крови и ее компонентов	-
Донорские органы, ткани и клетки		Отделения трансплантологии, гематологии, онкологии, экстракорпорального оплодотворения, банки хранения донорских органов, тканей и клеток и т.п.	-
Биологические жидкости (слюна, слезная жидкость, половые секреты, кровь, моча и др.) и контактированные ими объекты, в том числе:	Эндоскопы, хирургический, гинекологический, отоларингологический и стоматологический инструментарий, небулайзеры, влагаллищные датчики аппаратов ультразвуковой диагностики, аппараты гемодиализа, инструментарий и расходные материалы для забора и лабораторного исследования биологических жидкостей, криохранилища и др.	Отделения гемодиализа, эндоскопии, гинекологии, ЭКО, хирургии, урологии, стоматологии, физиотерапии, оториноларингологии, офтальмологии, ультразвуковой диагностики, лаборатории, процедурные кабинеты и др.	Медицинские кабинеты
	Игрушки, посуда, руки, зубные щетки и т.п.	Стационарные и поликлинические отделения педиатрического профиля, буфетные, санузлы	Групповые, буфетные, санузлы

В общественных зданиях и сооружениях, помимо очистки и дезинфекции воздуха, важное значение в прерывании аэрозольного механизма передачи ВЭБ-инфекции играет соблюдение социальной дистанции.

Уничтожение инфекционных агентов, в том числе ВЭБ, в донорской крови и ее компонентах достигается за счет лейкофилтрации и патогенредукции ультрафиолетом, гамма-излучением, метиленовым синим в соответствии с разработанными для этого методиками с использованием оборудования, разрешенного в установленном порядке.

Предметы, оборудование, инструментарий, расходные материалы контаминированные и потенциально контаминированные (например, криохранилища, холодильное и морозильное оборудование) биологическими жидкостями подлежат дезинфекции с использованием химических и физических методов.

Для проведения химической дезинфекции используют дезинфицирующие средства из различных химических групп, зарегистрированные в установленном порядке, в инструкциях по применению которых есть режимы для обеззараживания объектов при вирусных инфекциях. Для текущей дезинфекции следует применять дезинфицирующие средства, разрешенные к использованию в присутствии людей.

Поверхности в помещениях обрабатывают методом протирания, а в отсутствие людей — методом орошения; медицинский инструментарий, детские игрушки, а также посуда больных активной ВЭБ-инфекцией — путем полного погружения в раствор дезинфектанта с соблюдением времени экспозиции. Вентиляционные системы обрабатывают аэрозольным или «дымовым» способом. Мягкий инвентарь, постельное белье перед стиркой подвергают камерной дезинфекции, а в отдельных случаях — замачиванию в растворах дезинфектантов.

Изделия медицинского назначения, контактирующие с раневой поверхностью, кровью (в организме пациента или вводимой в него) и/или инъекционными препаратами, а также отдельные виды медицинских инструментов, которые в процессе

эксплуатации соприкасаются со слизистой оболочкой и могут вызвать ее повреждение, после дезинфекции подлежат предстерилизационной очистке и стерилизации. Эндоскопы для нестерильных манипуляций подвергаются дезинфекции высокого уровня.

Обработка рук осуществляется с использованием моющих и антисептических средств, разрешенных к применению в установленном порядке. Кратность обработки при выполнении медицинских и немедицинских манипуляций определяется характером выполняемой работы и степенью риска передачи ВЭБ.

В лабораториях, проводящих исследования с материалом, инфицированным или потенциально инфицированным патологическими биологическими агентами III группы патогенности, включая ВЭБ, должны соблюдаться требования биологической безопасности, определенные действующими нормативными правовыми актами.

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент

В кратчайшие сроки после выявления пациента с активной ВЭБ-инфекцией необходимо выявить полный круг лиц, имеющих непосредственный контакт с заболевшим.

За лицами, общавшимися с больными активной ВЭБ-инфекцией, осуществляется динамическое медицинское наблюдение в течение 42 дней с момента последнего контакта и назначается профилактическое лечение с применением рекомендованных для этих целей препаратов. Для выявления среди контактных лиц потенциальных источников инфекции проводится их лабораторное обследование с использованием иммунологических и молекулярно-биологических методов диагностики ВЭБ-инфекции.

В перечень профилактических мероприятий входит проведение разъяснительной работы с населением по вопросам клиники, эпидемиологии и профилактики активной ВЭБ-инфекции, которая проводится медицинскими работниками с использованием наглядных методов (беседы, визуальные пособия — буклеты,

стенды), а также средств массовой информации (интернет-сайты, социальные сети, радио, телевидение).

Медицинский персонал должен проходить обучение по вопросам диагностики, клиники, лечения и профилактики ВЭБ-инфекции в рамках программ непрерывного медицинского образования. По вопросам биологической безопасности при работе с пациентами, биологическим материалом и контаминированными или потенциально контаминированными ими объектами в каждой медицинской организации разрабатываются инструкции, ознакомление с которыми осуществляется в рамках инструктажей под роспись.

Средства специфической профилактики ВЭБ-инфекции на настоящий момент отсутствуют. В этой связи особую актуальность представляют барьерные методы защиты — использование масок в местах большого скопления людей, средств индивидуальной защиты при работе с патогенными биологическими агентами и материалами, ими инфицированными или потенциально инфицированными, в лабораториях и медицинских организациях.

ТЕРАПИЯ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

Необходим комплексный подход к лечению активных форм ВЭБ-инфекции, включающий этиотропную и патогенетическую терапию, а также симптоматическую коррекцию.

Основной задачей этиотропной терапии ВЭБ-инфекции с применением средств с противовирусным действием является прекращение продуктивной репликации вируса [126].

Патогенетическая терапия ВЭБ-инфекции направлена, прежде всего, на восстановление контрольной функции иммунной системы.

Симптоматическая терапия зависит от клинической формы инфекции, вызванной ВЭБ.

На настоящий момент протоколы терапии ВЭБ-инфекции не утверждены окончательно. Используются этиотропные противовирусные препараты-аналоги нуклеозидов [127,128], однако достаточно эффективной этиотропной терапии не предложено [129-131].

Лечение в основном носит патогенетический и симптоматический характер. Большое значение имеет неспецифическая иммунотерапия. Новейшими методами являются таргетная терапия препаратами моноклональных антител и иммунная клеточная CD8+ терапия. При неэффективности вышеперечисленных методов альтернативой остается трансплантация костного мозга.

Противовирусная этиотропная терапия

Этиотропная терапия направлена на уменьшение репликации новых вирусных частиц. Показанием к назначению противовирусной терапии является подтвержденная активная репликация вируса в крови, т.е. обнаружение ДНК ВЭБ в количестве более $1,5 \text{ lg копий}/10^5$ клеток и/или выделение вируса из крови пациента культуральным методом.

Уменьшение репликации вирусных частиц может быть достигнуто путем применения препаратов, имеющих прямое противовирусное действие: торможение синтеза вирусной ДНК (аналоги нуклеозидов) либо торможение синтеза вирусных белков (инозина пранобекс).

Выбор тактики этиотропной терапии зависит от клинической формы заболевания, возраста пациента и наличия сопутствующей патологии.

Препараты прямого противовирусного действия

Аналоги нуклеозидов. К ним относятся ацикловир, валацикловир, ганцикловир и прочие аналоги нуклеозидов (преимущественно гуанина). Данные препараты ингибируют ДНК-полимеразу вирусов герпеса. При этом, образование активных форм препаратов происходит под действием фермента тимидинкиназы, который в достаточном количестве вырабатывается альфа-герпесвирусами [134]. Однако у гамма-герпесвирусов, к которым относится ВЭБ, уровень тимидинкиназы недостаточный для перехода аналогов нуклеозидов в активную форму. Вследствие этого ациклические аналоги гуанозина, эффективные в терапии инфекций, вызванных альфа-герпесвирусами, не в полной мере эффективны при ВЭБ-инфекции [41,132,133].

Так, было продемонстрировано, что при применении аналогов нуклеозидов у пациентов с активной ВЭБ-инфекцией не всегда наблюдается клинический эффект, несмотря на уменьшение выделения ДНК вируса в слюне [135]. Рядом авторов при среднетяжелом течении острой ВЭБ-инфекции противовирусная терапия не рекомендуется [136]. Проведенный группой авторов анализ публикаций с 1982-го по 2009 год, посвященных применению препаратов данной группы при тяжелом течении ИМ у иммунокомпетентных лиц, продемонстрировал их неоднозначную эффективность [137].

В терапии хронической ВЭБ-инфекции противовирусные этиотропные препараты могут быть использованы в момент ее реактивации. Смысл заключается в уменьшении количества копий вируса в крови и снижении за счет этого количества инфицированных клеток в организме, что имеет значение в дальнейшем развитии заболевания. На латентный вирус в клетке противовирусные этиотропные препараты не оказывают влияния, т.к. ДНК ВЭБ

в латентном состоянии не производит свои копии обычным путем, а делится одновременно с клеткой, используя для этого клеточную, а не свою ДНК-полимеразу. Аналоги же нуклеозидов имеют сходство именно к вирусной ДНК-полимеразе, а не к клеточной [136].

Применение этиотропной терапии при ВЭБ-ассоциированных заболеваниях может быть полезно в целях улучшения общего прогноза заболевания только в случаях высокой вирусной нагрузки, а также для профилактики развития посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания при первичном инфицировании ВЭБ [134].

Инозин пранобекс (гроприносин, изопринозин, нормомед) — (синтетическое соединение пара-аминобензоата N-N-диметиламино-2-пропанола с инозином в молярном соотношении 3:1) относится к иммуномодуляторам с неспецифическим противовирусным действием. Его противовирусное действие связано с подавлением синтеза матричной РНК (мРНК) ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Этот механизм обуславливает преобладание мРНК над РНК в клетках хозяина, что снижает способность вируса контролировать синтез белка в клетках организма хозяина. Применяется *per os* при инфекционном мононуклеозе с трехлетнего возраста, в периоде реконвалесценции после ИМ, при реактивации вируса в дозировке 50–100 мг/кг в сутки в три приема на 5–14 дней. В качестве профилактики реактивации инфекции после перенесенного мононуклеоза препарат назначается 10-дневными курсами с интервалом 10 дней до 1 месяца. Назначение препарата ограничено при повышении уровней трансаминаз.

По данным ряда авторов, назначение препарата инозина пранобекс детям с острой первичной ВЭБ-инфекцией способствовало более быстрому купированию основных симптомов заболевания и уменьшению частоты повторных респираторных инфекций в течение года после перенесенного инфекционного мононуклеоза [135, 136].

Препараты непрямого противовирусного действия

Начиная с середины XX века изучаются не прямые противовирусные эффекты интерферонов (ИФН) как основного звена врожденного иммунного ответа с целью их терапевтического использования при вирусных инфекциях.

В настоящее время известно, что наибольшим противовирусным действием обладают интерфероны I типа, в частности ИФН- α , реализующий свои противовирусные эффекты через активацию генов противовирусных интерферон-индуцированных белков: ИФН-индуцированные трансмембранные белки, МхА (Mxovirus resistance A), OAS (2'-5'-олигоденилат-синтетаза), PKR (протеинкиназа R), ISG15 (ИФН-стимулированный ген 15), вилперин, тетерин. Данные субстанции, продукция которых напрямую связана с уровнем ИФН- α , блокируют взаимодействие вирусов с клетками организма-хозяина на всех этапах — от прикрепления вируса к клеткам до выхода готовых вирионов из клетки.

В связи с вышесказанным многие исследователи считают препараты ИФН- α средством выбора в лечении тяжелых форм ВЭБ-инфекции и ВЭБ-ассоциированных энцефалитов как дополнение к противовирусной терапии. Показана эффективность ИФН- α при инфекционном мононуклеозе; при реактивации ВЭБ-инфекции с лихорадкой, цитопенией, гепатоспленомегалией, высокими титрами специфических антител и выявлением ДНК вируса в крови; при ПТЛЗ; у больных ХАЭБВИ при общем переменном иммунодефиците [137,138,139].

Показано, что препараты ИФН- β снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера и могут иметь определенные преимущества при рассеянном склерозе, ассоциированном с ВЭБ, с ремитирующим течением, но доказательная база у таких препаратов значительно меньше, чем у α -интерферонов [144].

Несмотря на то, что прямое противовирусное воздействие рекомбинантного ИФН- γ не столь выражено, как у ИФН I типа, его клинический эффект опосредован усилением клеточного иммунитета, контролирующего эндогенный вирус. Показано, что противовирусный и иммуномодулирующий эффекты ИФН- α частично опосредованы вторичной индукцией синтеза ИФН- γ Т-лимфоцитами [140]. Учитывая синергическое действие, препараты рекомбинантного ИФН- γ можно применять как дополнение к терапии ИФН- α [141].

Гатогенетическая терапия и неспецифическая иммунотерапия. Не вызывает сомнения, что ВЭБ-инфекция протекает с выражен-

ными иммунными нарушениями как у детей, так и у взрослых. ВЭБ продуцирует гомолог иммуносупрессивного ИЛ-10, который оказывает влияние на функцию и количество Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, активность Толл-подобных рецепторов, секрецию цитокинов [85]. Большая часть клинических симптомов ВЭБ-инфекции имеет иммунную природу, иммунная дисфункция значительно увеличивает риск тяжелого течения инфекционного мононуклеоза и формирования ХАВЭБИ и ассоциированных заболеваний, включая аутоиммунные и онкологические.

Лимфотропность вируса, способность к длительной персистенции в тканях с последующей реактивацией инфекционного процесса, а также выявленные изменения в иммунном статусе пациентов определяют необходимость подбора иммунокорригирующей терапии пациентам с ВЭБ-инфекцией.

Так, иммунологическими особенностями атипичной ХАВЭБИ у взрослых являются нарушение индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ , дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров [142].

У детей с инфекционным мононуклеозом ВЭБ вызывает иммунопатологический процесс с дисфункцией иммуноцитов, развивается дисбаланс эффекторных и супрессорных клеток (изменения дифференцировки CD8+ клеток в направлении эффекторов (цитотоксических клеток) и клеток с супрессорной активностью), а также нарушение соотношения активностей хелперов Th1 и Th2 типов (преобладание среди гуморальных продуктов Т-хелперов наборов цитокинов, которые способствуют преимущественному развитию клеточной формы иммунного ответа) [143].

Хатизимана Ж.К. с соавт. (2021) изучали динамику продукции цитокинов у детей, больных острым ИМ ВЭБ-этиологии, в зависимости от возраста. Было показано, что снижение уровня цитокинов — ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и ИФН- α — в периоде ранней реконвалесценции достоверно более выражено у детей от 1 года до 7 лет ($p < 0,05$) [144].

Учитывая выявленные изменения иммунного статуса пациентов с ВЭБ-инфекцией различного возраста, одним из подходов

патогенетически обоснованной терапии является применение рекомбинантных ИФН- α , обладающих не только противовирусной, но и иммуномодулирующей активностью. В настоящее время наиболее изученным и часто используемым лекарственным препаратом является ВИФЕРОН[®], эффективность и безопасность которого у детей и взрослых подтверждена многочисленными клиническими исследованиями и многолетним опытом применения.

ВИФЕРОН[®] представляет собой комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат, выпускаемый в трех лекарственных формах: суппозитории ректальные (150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ), мазь для наружного и местного применения 40 000 МЕ/г и гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г. Активным компонентом препаратов является интерферон альфа-2b, в состав также входят высокоактивные антиоксиданты и другие вспомогательные компоненты. Указанные лекарственные формы обеспечивают простой, безопасный и неинвазивный способ введения. Состав препарата позволяет пролонгировать действие интерферона альфа-2b, кроме того, в присутствии высокоактивных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, альфа-токоферола ацетата и других), которые обладают противовоспалительным, мембранопротективным и регенерирующим свойствами, усиливается иммуномодулирующее и противовирусное действие интерферона, что позволяет повысить эффективность собственного иммунного ответа организма на инфекцию. Оригинальная формула и способ применения препарата (ректально и местно) обеспечивают отсутствие побочных эффектов, характерных для парентерального введения препаратов интерферона, и высокую безопасность проводимой терапии.

В результате исследований, проведенных в ведущих научно-исследовательских институтах страны в период с 1996 года по настоящее время, подтвержден положительный клинический эффект и восстановление различных звеньев иммунной системы у пациентов с ВЭБ-инфекцией различного возраста на фоне интерферонотерапии.

Так, в 2019 году Притулина Ю. Г. и соавт. продемонстрировали эффективность применения интерферона альфа-2b

в комплексной терапии ВЭБ-инфекции у взрослых пациентов с ИМ. Больные основной группы получали симптоматическую терапию и препарат ВИФЕРОН® 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней, больные контрольной группы получали только базисную терапию. В результате сравнительного анализа было показано, что у больных, получавших симптоматическую терапию и интерферон альфа-2b, наблюдалось более быстрое купирование клинических симптомов, нормализация лабораторных показателей по сравнению с группой пациентов, которые получали только симптоматическую терапию. Кроме того, показано положительное влияние комплексной терапии на динамику показателей иммунного статуса и цитокинового профиля (увеличение Т-хелперов, снижение цитотоксических клеток, повышение ИЛ-6 и снижение ИЛ-8) [145].

Целый ряд работ посвящен изучению клинических и лабораторных эффектов рекомбинантных интерферонов у детей различного возраста с ВЭБ-инфекцией.

В 2006 году Потарская Е. В. и соавт. провели проспективное когортное популяционное динамическое исследование с включением детей 1–14 лет со среднетяжелой формой инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ. Пациенты получали препарат интерферон альфа-2b в дозировке в зависимости от возраста: дети до 7 лет получали 150 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней, дети старше 7 лет получали 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней. Получено заключение о том, что комплексная терапия инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, с включением интерферона альфа-2b способствовала сокращению продолжительности острого периода по сравнению с симптоматическую терапией [146]. Похожие результаты были получены Крамарь Л. В., Карпухиной О. А. в 2011 году. Показано, что у больных, получавших комплексное лечение (симптоматическое с добавлением интерферона альфа-2b с антиоксидантами), наблюдали уменьшение продолжительности лихорадки, ускорение восстановления носового дыхания, сокращение размеров печени, селезенки, купирование тонзиллита, более быструю нормализацию лабораторных показателей по сравнению с больными,

получавшими только симптоматическую терапию [147]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в работе Хмилевской С. А. и соавт. в 2015 году при изучении эффективности терапии ИМ ВЭБ-этиологии у детей по той же схеме. Показано, что комплексная симптоматическая терапия и интерферон альфа-2b способствуют более быстрому купированию клинических проявлений заболевания и приводят к нормализации гемостазиологических показателей [148].

В работах Тимченко В. Н. и соавт. (2016) установлено, что подключение к стандартной терапии препарата интерферона альфа-2b с антиоксидантами способствовало более быстрому купированию клинических проявлений заболевания (лихорадки, интоксикации, лимфопролиферативного синдрома), сокращению продолжительности пребывания в стационаре, отсутствию наслоения вторичных ОРВИ. Кроме того, у детей, получавших комплексную симптоматическую терапию и интерферон альфа-2b, наблюдали нормализацию показателей клеточного и цитокинового звеньев иммунитета, в то время как у больных, получавших только симптоматическую терапию, преобладал Th2-тип иммунного ответа [149, 157].

В 2019 году Мартыновой Г. П. и соавт. были опубликованы результаты исследования клинической эффективности комплексного местного и системного применения интерферона альфа-2b в терапии ИМ у детей. В исследовании приняли участие дети в возрасте от 3 до 11 лет, которых распределили на три группы в зависимости от схемы терапии. Пациенты первой группы получали симптоматическую терапию и препараты ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения) по схеме в зависимости от возраста. Пациенты второй группы получали симптоматическую терапию и препарат ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные) по схеме в зависимости от возраста. Пациенты третьей группы получали только симптоматическую терапию. Авторы установили, что у пациентов, получавших на фоне симптоматической терапии одновременно обе формы препарата ВИФЕРОН (суппозитории и гель), быстрее купировались клинико-лабораторные проявления заболевания, снижалась потребность

в антибактериальной терапии, сокращалось время пребывания в стационаре, по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп [150].

При динамическом наблюдении за амбулаторными пациентами в возрасте 2–14 лет с хроническим тонзиллитом, моноцитозом и наличием ДНК ВЭБ в слюне было установлено, что использование препарата ВИФЕРОН в форме геля (нанесение на слизистую) пациентов-вирусоносителей статистически значительно сократило период выделения ВЭБ со слюной, уменьшив тем самым число источников инфекции [151].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о доказанной эффективности включения препарата ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные, интерферон альфа-2b с антиоксидантами) в схемы терапии ИМ ВЭБ-этиологии у взрослых и детей в дозировках в зависимости от возраста пациента, указанных в инструкциях по применению каждой из форм препарата. Так, суппозитории ректальные, интерферон альфа-2b с антиоксидантами рекомендованы:

- взрослым пациентам в дозе 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки, 10 дней;
- детям в возрасте до 7 лет в дозировке 150 000 МЕ 5 дней для терапии ИМ легкой степени тяжести и в дозировке 500 000 МЕ 2 раза в день 10 дней в терапии ИМ среднетяжелого течения;
- детям в возрасте старше 7 лет в дозировке 500 000 МЕ 2 раза в сутки 5 дней в терапии ИМ легкого течения и в дозировке 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней в терапии ИМ среднетяжелого и тяжелого течения.

Монотерапия препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b может быть также использована для профилактики реактивации вируса Эпштейна-Барр при хронической ВЭБ-инфекции в стадии ремиссии [136].

Также в качестве патогенетической (иммунокорректирующей) терапии при ВЭБ-инфекции описаны индукторы интерферона (меглумина акридонат, аллокин альфа), полиоксидоний. Однако эти препараты, в отличие от интерферона альфа-2b с антиоксидантами, не используются у детей раннего возраста.

В научной литературе обсуждается целесообразность применения иммуносупрессивных препаратов — глюкокортикоидов и цитостатиков [152] при тяжелой ХАВЭБИ и ГЛГ. Однако было показано, что иммуносупрессивная терапия вызывает кратковременное клиническое облегчение и не приводит к долговременной ремиссии у пациентов с ХАВЭБИ [153]. Также на фоне иммуносупрессии ускоряется развитие лимфом.

Перспективы разработки терапии ВЭБ-ассоциированных патологий, включая онкологические и аутоиммунные заболевания

К новейшим направлениям терапии относятся:

- моноклональные антитела;
- клеточная иммунотерапия;
- трансплантация костного мозга;
- разработка вакцин для лечения сопряженной с ВЭБ онкологической патологии [6].

Терапия препаратами моноклональных антител. В лечении ВЭБ-инфекции применяются моноклональные антитела к В-лимфоцитам с маркером CD20, в которых преимущественно персистирует вирус. Разработаны три поколения препаратов, имеющих различную аффинность к FC-фрагменту CD20, как следствие, иммуногенность и количество побочных эффектов [154].

В то же время ряд исследователей отмечают, что при ХАВЭБИ и гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе положительный эффект от лечения препаратами моноклональных антител носит временный характер [159]. Это происходит из-за наличия рецептора CD20 только на зрелых В-лимфоцитах. Пре-В-клетки и плазматические клетки памяти не содержат этот рецептор, они сохраняются и служат резервуаром ВЭБ в организме. Аналогично ритуксимаб не воздействует на Т-клетки, инфекция которых важна в патогенезе вышеназванных заболеваний.

Клеточная иммунотерапия. Это вид таргетного лечения с использованием лимфоцитов-киллеров, специфичных к антигенам ВЭБ.

Поражаются только инфицированные клетки, и, поскольку мишень «общая» для всех ВЭБ-ассоциированных заболеваний, метод имеет широкий спектр применения. Побочные эффекты и осложнения минимальны.

В его основе лежит реакция иммунных цитотоксических клеток, в основном CD8+, атакующих инфицированные клетки, на поверхности которых появляется чужеродный антиген. При адаптивной (с использованием собственных клеток пациента) клеточной иммунотерапии выделенные иммунные клетки культивируют в специальных условиях для усиления специфического ответа и повышения их цитотоксических свойств, а затем вновь вводят пациенту. Получившиеся терапевтические иммунные клетки атакуют клетки, содержащие ВЭБ [155]. Далее клетки после дополнительных процедур вводятся обратно и способны длительно циркулировать в организме, сохраняя терапевтический потенциал.

Клеточная иммунотерапия продемонстрировала хорошие результаты при ХАВЭБИ, ПТЛЗ, ГЛГ, ВЭБ-ассоциированных лимфомах, назофарингеальной карциноме и других ассоциированных патологиях [159,156]. Однако метод не стандартизирован, цена подготовки клеточных препаратов высока, что ограничивает его применение.

Трансплантация костного мозга. В не поддающихся консервативной терапии случаях хронической ВЭБ-инфекции, гемфагоцитоза наиболее радикальным и эффективным методом лечения остается трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга [82]. Нередко после трансплантации происходит окончательное выздоровление [82,83,159]. Побочные эффекты такой терапии многообразны, среди них оппортунистические инфекции (кандидоз, аспергиллез, цитомегаловирусная инфекция, разнообразные бактериальные инфекции), диффузное альвеолярное кровоизлияние, респираторный дистресс-синдром, ВЭБ-ассоциированное ПТЛЗ [157]. В результате возможно наступление летального исхода, поэтому трансплантация гемопоэтических клеток назначается только по жизненным показаниям.

Разработка вакцин для лечения сопряженной с ВЭБ онкологической патологии. На настоящий момент в мире отсутствуют вакцины против инфекции, вызванной ВЭБ. Перечень кандидатных вакцин представлен в таблице 7.

Таблица 7

Кандидатные вакцины для иммунизации инфицированных ВЭБ лиц

Фамилия и инициалы первого автора, страна, ссылка	Использованные антигены	Характеристика и фаза испытаний	Результат
Brooks JM, et al., Великобритания, Нидерланды [158]	Пептидные пулы EBNA2	Доклиническое испытание <i>in vitro</i>	CD8+ Т-клеточный ответ, сопряженный с уничтожением В-клеток на ранних стадиях вирус индуцированной трансформации
Graham S. Taylor, et al., Великобритания [21]	Латентные белки LMP-2 и EBNA1 – рекомбинантная модифицированная вакцина Vaccinia Ankara	Клиническое испытание, фаза I (16 пациентов с ВЭБ-положительной карциномой носоглотки)	Безопасность: отсутствие нежелательных последствий Иммуногенность: CD8 + Т-клеточный ответ на EBNA1 и LMP2. Эффективность: у двух пациентов отмечена стабилизация заболевания; у двух — отсутствие клинического эффекта; у остальных — результат нельзя расценить однозначно
Rühl J, et al., Швейцария, Великобритания, Германия, Австралия [22]	Аденовирус, усиленный модифицированным вектором вируса осповакцины, кодирующей EBNA1	Доклиническое испытание <i>in vivo</i> (мыши) и <i>in vitro</i>	CD4 + и CD8 + Т-клеточный ответ, сопряженный с уничтожением EBNA1 положительных опухолевых клеток

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Таким образом, эпидемиология, клиника, лечение и профилактика ВЭБ-инфекции имеют свои особенности. Отсутствие в Российской Федерации и в международной практике нормативных правовых актов, направленных на снижение бремени ВЭБ-инфекции, обуславливает актуальность и своевременность подходов, изложенных в настоящих методических рекомендациях. Данные методические рекомендации разработаны и опубликованы впервые.

СПИСОК

ИСПОЛЪЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Smatti M.K., Al-Sadeq D.W., Ali N.H., Pintus G., Abou-Saleh H., Nasrallah G.K. Epstein-Barr virus epidemiology, serology, and genetic variability of LMP-1 oncogene among healthy population: an update front. *Oncol.* 2018. doi: 10.3389/fonc.2018.00211
- 2 Klinke O, Feederle R, Delecluse HJ. Genetics of Epstein-Barr virus microRNAs. *Semin Cancer Biol.* 2014; 26: 52-59. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.02.002.
- 3 Tzellos S, Farrell PJ. Epstein-Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens.* 2012; 1(2):156-74. doi:10.3390/pathogens1020156
- 4 van Zyl DG, Mautner J, Delecluse HJ. Progress in EBV Vaccines. *Front Oncol.* 2019;9:104. doi: 10.3389/fonc.2019.00104.
- 5 Kerr JR. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol.* 2019; 72(10):651-658. doi: 10.1136/jclinpath-2019-205822.
- 6 Куликова М.М., Соломай Т.В. Оценка эпидемической ситуации при диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, у лиц 15 лет и старше с описанием клинического случая. *Санитарный врач.* 2020; 2: 20–27
- 7 Соломай Т.В. Патология желудочно-кишечного тракта при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. *Инфекционные болезни. Новости, мнения, обучение.* 2020; 9 (3): 74–78 doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-74-78>
- 8 Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Пульнова Н.Л., Готвянская Т.П., Голосова С.А., Иванова И.В., Бошняк Р.Е., Кулаков Д.Ю. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций. *Пермский медицинский журнал.* 2021; 38 (1): 46-63. doi: 10.17816/pmj3814663
- 9 Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., Ведунова С.Л., Лавров В.Ф., Смирнова Д.И., Грачёва А.В., Файзулов Е.Б. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. *Вопросы вирусологии.* 2021;66(2):152-161. doi: 10.36233/0507-4088-40
- 10 Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Роменская Э.В., Каражас Н.В. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2021; 11(2): 55-62. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-62
- 11 Kempkes B, Robertson ES. Epstein-Barr virus latency: current and future perspectives. *Curr Opin Virol.* 2015;14:138–44. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.007
- 12 Buschle A, Hammerschmidt W. Epigenetic lifestyle of Epstein-Barr virus. *Semin Immunopathol.* 2020; Mar 30. doi: 10.1007/s00281-020-00792-2
- 13 Fagin U, Nerbas L, Vogl B, Jabs WJ. Analysis of BZLF1 mRNA detection in saliva as a marker for active replication of Epstein-Barr virus. *J Virol Methods.* 2017; 244: 11-16. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.02.016
- 14 Kim Y, Kim HS, Park JS, Kim CJ, Kim WH. Identification of Epstein-Barr Virus in the Human Placenta and Its Pathologic Characteristics. *J Korean Med Sci.* 2017;32(12):1959-1966. doi: 10.3346/jkms.2017.32.12.1959.
- 15 Graham S, Taylor, Hui Jia, Kevin Harrington, Lip Wai Lee, James Turner, Kristin Ladell, David A Price, Manjit Tanday, Jen Matthews, Claudia Roberts, Ceri Edwards, Lesley McGuigan, Andrew Hartley, Steve Wilson, Edwin P Hui, Anthony T. C. Chan, Alan B. Rickinson, Neil M. Steven A recombinant modified vaccinia Ankara vaccine encoding Epstein-Barr virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(19): 5009-5022. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1122-T
- 16 Rühl J, Citterio R, Engelmann C, Haigh T, Dzionek A, Dreyer J, Khanna R, Taylor GS, Wilson JB, Leung CS, Münz C. Heterologous prime-boost vaccination protects against EBV antigen-expressing lymphomas. *J Clin Invest.* 2019;129(5):2071-2087. doi: 10.1172/JCI125364.
- 17 Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Мальцева А.П., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Давтян А.А., Симавонян З.К., Галлямова А.Р., Проботова Н.А., Горюцкий В.Р., Столяревич Е.С., Удалов Ю.Д., Самойлов А.С. Гематофагоцитарный синдром и саркома Капоши после трансплантации печени. *Трансплантология.* 2018;10(2):126-141. doi:10.23873/2074-0506-2018-10-2-126-141
- 18 Понезева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна-Барр. *РМЖ.* 2019; 10: 36–41
- 19 Косенчук В.В., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е. с соавт. Роль возбудителей оппортунистических инфекций как этиологических агентов внутрибольничных инфекций. *Детские инфекции.* 2019; 3: 17–24.
- 20 Каражас Н.В., Феклисова Л.В., Семененко Т.А. с соавт. Выявление маркеров оппортунистических инфекций у часто болеющих детей Северо-Восточных регионов России. *Детские инфекции.* 2019; 4: 5–11.

- 21 Womack J, Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. *AmFamPhysician*. 2015 Mar 15;91(6):372-376.
- 22 Инфекционные болезни: национальное руководство/под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгера. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1104 с.
- 23 Rezak E, Nofal Y.H., Hamzeh A., et al. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD004402. Published 2015 Nov 8. doi:10.1002/14651858.CD004402.pub3
- 24 Mohseni M., Boniface M.P., Graham C. Mononucleosis. 2020 Nov 21. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29261868.
- 25 Ruymsbeke H., Schouten J., Sermon FEBV : not your Everyday Benign Virus. *ActaGastroenterol Belg*. 2020 Jul-Sep;83(3):485-487.
- 26 Ciccarese G., Travella L., Herrum A., et al. Dermatological manifestations of Epstein-Barr virus systemic infection: a case report and literature review. *Int J Dermatol*. 2020 Oct;59(10):1202-1209. doi:10.1111/ijd.14887.
- 27 Mori F., Fili L., Barni S., et al. Sensitization to amoxicillin/clavulanic acid may underlie severe rashes in children treated for infectious mononucleosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Feb;7(2):728-731.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.06.022.
- 28 Fujiwara S., Nakamura H. Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Is It Immunodeficiency, Malignancy, or Both? *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3202. doi:10.3390/cancers12113202.
- 29 Хмилевская С.А. Эпштейн-Барр вирусный мононуклеоз: клинико-динамические особенности различных вариантов инфекции. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6(3):570–574.
- 30 Silverstein A., Steinberg G., Nathanson M. Nervous system involvement in infectious mononucleosis. The heralding and/or major manifestation. *Arch Neurol*. 1972 Apr;26(4):353-8. doi:10.1001/archneur.1972.00490100083009.
- 31 Nakano S., Tomaru Y., Kubota T., et al. Evaluation of a Multiplex Strip PCR Test for Infectious Uveitis: A Prospective Multicenter Study. *Am J Ophthalmol*. 2020 May;213:252-259. doi:10.1016/j.ajo.2019.10.031.
- 32 Cheng H., Chen D., Peng X., et al. Clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection in the pediatric nervous system. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):886. Published 2020 Nov 25. doi:10.1186/s12879-020-05623-1.
- 33 Watanabe M., Panetta G.L., Piccirillo F.et al. Acute Epstein-Barr related myocarditis: An unusual but life-threatening disease in an immunocompetent patient. *J Cardiol Cases*. 2020 Apr;21(4):137-140. doi:10.1016/j.jccase.2019.12.001.
- 34 Roubille F., Gahide G., Moore-Morris T., et al. Epstein Barr virus (EBV) and acute myopericarditis in an immunocompetent patient: first demonstrated case and discussion. *Intern Med*. 2008;47(7):627-9. doi:10.2169/internalmedicine.47.0691.
- 35 Kano K., Katayama T., Takeguchi S., et al. Biopsy-proven case of Epstein-Barr virus (EBV)-associated vasculitis of the central nervous system. *Neuropathology*. 2017 Jun;37(3):259-264. doi:10.1111/ neurop.12356.
- 36 Chimenti C., Verardo R., Grande C., et al. Infarct-like myocarditis with coronary vasculitis and aneurysm formation caused by Epstein-Barr virus infection. *ESC Heart Fail*. 2020;3(3):938-941. doi:10.1002/ehf2.12611
- 37 Kikuta H., Sakiyama Y., Matsumoto S., et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein-Barr virus infection associated with Kawasaki disease-like coronary artery aneurysms. *J Pediatr*. 1993 Jul;123(1):90-2. doi:10.1016/s0022-3476(05)81546-x.
- 38 Prasopkokorn T., Assanasen T., Chantranuwatana P., Suankratay C. EBV-associated lymphoid interstitial pneumonia in IBD patient: Case report and literature review. *Respir Med Case Rep*. 2020;30:101059. Published 2020 Apr 18. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101059
- 39 Niazi M.R., Iqbal Q.Z., Mishiyev D., et al. Epstein-Barr virus (EBV) induced pneumonitis in an immunocompetent adult: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2020;31:101262. Published 2020 Nov 13. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101262
- 40 Ankermann T., Claviez A., Wagner H.J., et al. Chronic interstitial lung disease with lung fibrosis in a girl: uncommon sequelae of Epstein-Barr virus infection. *PediatrPulmonol*. 2003 Mar;35(3):234-8. doi:10.1002/ppul.10244.
- 41 Rehman F., Makkeah Y., Buraq A.A., et al. Life-threatening Epstein-Barr virus (EBV)-related hepatitis in a renal transplant patient. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(Suppl 2):s38. doi:10.7861/clinmed.20-2-s38
- 42 Young C., Lampe R. Primary Epstein-Barr Virus Infection in an Adolescent Female Complicated by Acute Acalculous Cholecystitis. *Cureus*. 2019;11(6):e5044. Published 2019 Jun 30. doi:10.7759/cureus.5044
- 43 Singh S., Khosla P. A rare case of acute pancreatitis and life-threatening hemolytic anemia associated with Epstein-Barr virus infection in a young healthy adult. *J Infect Public Health*. 2016 Jan-Feb;9(1):98-101. doi:10.1016/j.jiph.2015.06.011.
- 44 Heawchayaphum C., Iizasa H., Ekalaksananan T., et al. Epstein-Barr Virus Infection of Oral Squamous Cells. *Microorganisms*. 2020;8(3):419. Published 2020 Mar 16. doi:10.3390/microorganisms8030419.
- 45 Rodrigues Lacet D.F., Oliveira C.C. Challenging diagnoses in oral ulcers with large atypical CD30+ cells: EBV-positive mucocutaneous ulcer differentials. *J Clin Exp Hematop*. 2020;60(1):19-23. doi:10.3960/jsrl.19036
- 46 Imai K., Ogata Y. How Does Epstein-Barr Virus Contribute to Chronic Periodontitis? *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1940. Published 2020 Mar 12. doi:10.3390/ijms21061940.
- 47 Dursun N., Hacihanoglu E., Okcu O. et al. Epstein-Barr virus infection in patients with chronic gastritis without *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol*. 2020 Mar;31(3):205-210. doi:10.5152/tjg.2020.18850.
- 48 Aihara Y., Moriya K., Shimozato N., et al. Chronic active EBV infection in refractory enteritis with longitudinal ulcers with a cobblestone appearance: an autopsy case report. *BMC Gastroenterol*. 2021 Jan 6;21(1):6. doi:10.1186/s12876-020-01589-1. PMID: 33407170; PMCID: PMC7789587.
- 49 Choi C., Yu Q., Deb P.Q., Wang W. Rare case of EBV-induced colitis in an immunocompetent individual. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e003060. Published 2020 Mar 25. doi:10.1136/bmjast-2019-000360.
- 50 Xu S., Chen H., Zu X., et al. Epstein-Barr virus infection in ulcerative colitis: a clinicopathologic study from a Chinese area. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Aug 18;13:1756284820930124. doi:10.1177/1756284820930124.
- 51 Hess G.F., Menter T., Boll D., et al. EBV-associated mucocutaneous ulcer, a rare cause of a frequent problem. *J Surg Case Rep*. 2020;2020(4):rjaao057. Published 2020 Apr 7. doi:10.1093/jsr/rjaao057.
- 52 Verma N., Arunabh S., Brady T.M., Charytan C. Acute interstitial nephritis secondary to infectious mononucleosis. *ClinNephrol*. 2002 Aug;58(2):151-4. doi:10.5414/cnp.58151.
- 53 Catteda J.A., Young I.D., Iliescu E.A. Epstein-Barr virus-associated acute interstitial nephritis: infection or immunologic phenomenon? *Nephron*. 2002 Oct;92(2):437-9. doi:10.1159/00063320. PMID: 12218325.
- 54 Tiwari V., Bergman M.J. Viral Arthritis. 2020 Jul 10. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30285402.
- 55 Purtilo D.T. Immunopathology of the X-linked lymphoproliferative syndrome. *Haematol Blood Transfus*. 1981;26:207-14. doi:10.1007/978-3-642-67984-1_34.
- 56 Abbott R. J., Pachnio A., Pedroza-Pacheco I., Leese A. M., Begum, J., Long, H. M., Croom-Carter, D., Stacey, A., Moss, P., Hislop, A. D., Borrow, P., Rickinson, A. B., & Bell, A. I. (2017). Asymptomatic Primary Infection with Epstein-Barr Virus: Observations on Young Adult Cases. *Journal of virology*, 91(21), e00382-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00382-17>
- 57 Dunmire, S. K., Grimm, J. M., Schmeling, D. O., Balfour, H. H., Jr, & Hogquist, K. A. (2015). The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events. *PLoS pathogens*, 11(12), e1005286. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005286>
- 58 İlknur Çaglar, Sevgi Topal, Melike Çoşkoz, Mine Düzoğul, Ahu Kara, Süleyman Nuri Bayram, Hurşit Apa, İlker Devrim. Clinical features and laboratory findings in children hospitalized with acute Epstein-Barr virus infection: a cross-sectional study in a tertiary care hospital. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2019; 61: 368-373 doi: 10.24953/turkped.2019.03.008
- 59 Лисенкова М.Ю., Каражас Н.В., Мелехина Е.В., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Бурмистров Е.М., Бошняк Р.Е., Музыка А.Д., Горелов А.В. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. *Детские инфекции*. 2018; 17(2):17-21. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21>
- 60 Боковой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: Учебное пособие для студентов, врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов. М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014: 256.
- 61 Rostgaard, K., Balfour, H. H., Jr, Jarrett, R., Erikstrup, C., Pedersen, O., Ullum, H., Nielsen, L. P., Voldstedlund, M., & Hjalgrim, H. (2019). Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS one*, 14(12), e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
- 62 Hamilton A.J., Webb L.H., Williams J.K., et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with Epstein-Barr virus infection as a severe late complication after kidney transplantation and successful treatment with rituximab: case report. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 108. doi: 10.1186/s12882-015-0096-3.
- 63 Pender M.P. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends Immunol*. 2003 Nov;24(11):584-8.

- 64 Dematopiyti C., Perera C., Chinthaka W., et al. Cold type autoimmune hemolytic anemia - a rare manifestation of infectious mononucleosis; serum ferritin as an important biomarker. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):68. Published 2019 Jan 18. doi:10.1186/s12879-019-3722-z.
- 65 Zhang T., Liu C., Liu H. et al. Epstein Barr Virus Infection Affects Function of Cytotoxic T Lymphocytes in Patients with Severe Aplastic Anemia. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6413815. Published 2018 May 14. doi:10.1155/2018/6413815.
- 66 Chen T., Chen Y., Bao W., Lu W. T-lymphocyte subsets and Th1/Th2 cytokines in convalescent patients with Epstein-Barr virus-associated aplastic anemia. *Hematology*. 2020 Dec;25(11):1-16. doi:10.1080/16078454.2019.1702304.
- 67 Brkić S., Aleksić-Dordević M., Belić A. Agranulocytosis as a complication of acute infectious mononucleosis. *Med Pregl*. 1998 Jul-Aug;51(7-8):355-358.
- 68 Song H.M., Wu X.Y., Wang W.C., et al. Clinical characteristics and follow-up of 12 cases with severe chronic active Epstein-Barr virus infection. *ZhonghuaErKeZhaZhi*. 2009 Sep;47(9):682-6.
- 69 Assinger A. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *FrontImmunol*. 2014;5:649. Published 2014 Dec 18. doi:10.3389/fimmu.2014.00649.
- 70 Seyoum M., Enawgaw B., Melku M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J*. 2018;16:16. Published 2018 Jul 17. doi:10.1186/s12959-018-0170-8.
- 71 Данишия К.И., Соболева О.А., Соркина О.М., Гржимоловский А.В., Буланов А.Ю. Роль спленэктомии в лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 51: 91
- 72 Freeman M.L., Burkum C.E., Lanzer K.G., et al. Gamma herpesvirus latency induces antibody-associated thrombocytopenia in mice. *J Autoimmun*. 2013; 42:71–79. doi:10.1016/j.jaut.2012.11.005.
- 73 Jensen H.B. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *CurrOpinPediatr*. 2000 Jun;12(3):263-8. doi: 10.1097/00008480-200006000-00016. PMID: 10836164.
- 74 Likic R., Kuzmanic D. Severe thrombocytopenia as a complication of acute Epstein-Barr virus infection. *Wien KlinWochenschr*. 2004 Jan 31;116(1-2):47-50. doi: 10.1007/bf03040424.
- 75 Tilden W., Valliani S. Severe thrombocytopenia and recurrent epistaxis associated with primary Epstein-Barr virus infection. *BMJ CaseRep*. 2015;2015:bcr2014208018. doi:10.1136/bcr-2014-208018.
- 76 Kimura H., Cohen J.I. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol*. 2017;8:1867. Published 2017 Dec 22. doi:10.3389/fimmu.2017.01867.
- 77 Cohen J.I. Optimal treatment for chronic active Epstein-Barr virus disease. *Pediatr Transplant*. 2009;13(4):393-6. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.01095.x.
- 78 Quintanilla-Martinez L., Ko YH., Kimura H., Jaffe E.S. EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press; Lyon, France: 2017. pp. 355–362.
- 79 Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна-Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(1): 22–27. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27.
- 80 Kimura H., Hoshino Y., Kanegane H., Tsuge I., Okamura T., Kawa K., Morishima T. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*. 2001;98:280-6. doi:10.1182/blood.v98.2.280.
- 81 Kimura H., Morishima T., Kanegane H., et al. Japanese Association for Research on Epstein-Barr Virus and Related Diseases. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 2003 Feb 15;187(4):527-33. doi: 10.1086/367988.
- 82 George M.R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of Blood Medicine*. 2014;5:69-86. doi:10.2147/JBMS.S46255.
- 83 Marsh R.A. Epstein-Barr Virus and Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2018;8:1902. Published 2018 Jan 8. doi:10.3389/fimmu.2017.01902
- 84 Goudarzipour K., Kajiyazdi M., Mahdaviyani A. Epstein-barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J HematolOncol Stem Cell Res*. 2013;7(1):42-45.
- 85 Wetzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:178-83. doi:10.1182/asheducation-2011.1.178.
- 86 Cruttriers B.M., van de Sande M.J., De Meirlier K.L., et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria [published correction appears in *J Intern Med*. 2017 Oct;282(4):353]. *J Intern Med*. 2011;270(4):327-338. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x
- 87 Cortes Rivera M., Mastrorandi C., Silva-Aldana C.T., et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnosics (Basel)*. 2019;9(3):91. Published 2019 Aug 7. doi:10.3390/diagnosics9030091.
- 88 Loebel M., Eckey M., Sotzny F. et al. Serological profiling of the EBV immune response in Chronic Fatigue Syndrome using a peptide microarray. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179124. Published 2017 Jun 12. doi:10.1371/journal.pone.0179124.
- 89 Ariza M.E. Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome: the human herpesviruses are back!. *Biomolecules*. 2021;11(2):185. doi:10.3390/biom11020185.
- 90 Kerr J. Early Growth Response Gene Upregulation in Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Biomolecules*. 2020;10(11):1484. doi:10.3390/biom10111484.
- 91 Draborg A.H., Dusik K., Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *ClinDevImmunol*. 2013;2013:535738. doi:10.1155/2013/535738.
- 92 Рассветный склероз: вопросы диагностики и лечения: практическое руководство для врачей/ Под ред. М.Н. Захаровой. – М.: Медиа Менге, 2018. – 240 с.: ил. ISBN 978-5-9907487-9-8. doi:10.25697/MM.2018.01.11.
- 93 Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Ramirez-Santana C. Identifying the culprits in neurological autoimmune diseases [published correction appears in *J Transl Autoimmun*. 2020 Feb 25;3:100041]. *J Transl Autoimmun*. 2019;2:100015. Published 2019 Sep 6. doi:10.1016/j.jtauto.2019.100015
- 94 Bakkalid D., Jia Y., Winter J.R., et al. Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiologic evidence. *J Glob Health*. 2020;10(1):010405. doi:10.7189/jogh.10.010405/
- 95 Vitello P., Sica A., Ronchi A., et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: An Update. *Front Oncol*. 2020;10:651. Published 2020 May 27. doi:10.3389/fonc.2020.00651.
- 96 Holmes R.D., Sokol R.J. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant*. 2002;6:456–464. doi:10.1034/j.1399-3046.2002.02043.x.
- 97 Chen J., Longnecker R. Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus. *FEMS Microbiol Rev*. 2019;43(6):674-683. doi:10.1093/femsre/fuz023.
- 98 Huang Y.H., Zhang C.Z., Huang Q.S., et al. Clinicopathologic features, tumor immune microenvironment and genomic landscape of Epstein-Barr virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2021 Apr;74(4):838-849. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.037.
- 99 Hu Y., Ren S., Liu Y., et al. Pulmonary Lymphoepithelioma-Like Carcinoma: A Mini-Review. *Onco Targets Ther*. 2020 May 11;13:3921-3929. doi:10.2147/OTT.S241337.
- 100 Yunof J.R., Gupta A., Rueda C.M., et al. A Novel Pathogenic Variant in CARMIL2 (RLTPR) Causing CARMIL2 Deficiency and EBV-Associated Smooth Muscle Tumors. *Front Immunol*. 2020 Jun 18;11:884. doi: 10.3389/fimmu.2020.00884.
- 101 Хланта Д.А., Хланта Н.А., Фелоскова Т.Г. с соавт. Современные представления о вирусе Эпштейна-Барр и его роли в развитии злокачественных процессов. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020; 4(3): 148-154. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-148-154.
- 102 Мелехина Е.В. Инфекция, вызванная human betaherpesvirus 6A/B, у детей: клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия: автореферат дис. док.мед.наук. – М.: 2019. – 48 с.
- 103 Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра: руководство для врачей. – Санкт-Петербург : Спец Лит, 2017. – 527 с. : ил. – ISBN 978-5-299-00822-7
- 104 Yu S., Yang Q., Wu J., Zhu M., Ai J., Zhang H., Xu B., Shao L., Zhang W. Clinical application of Epstein-Barr virus DNA loads in Epstein-Barr virus-associated diseases: A cohort study. *J Infect*. 2021 Jan;82(1):105-111. doi: 10.1016/j.jinf.2020.11.027. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33248217.
- 105 Шубенко Р.В., Зуикова И.Н., Шульженко А.Е. Этиологические факторы часто рецидивирующих воспалительных заболеваний ротоглотки – первый шаг к пониманию проблемы. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2018; 1:62-72
- 106 Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Львов Н.Д., Баринский И.Ф. Спектр маркеров герпесвирусных инфекций и алгоритм их лабораторной диагностики у детей с воспалительными процессами верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;3: 182–188
- 107 Dossier C., Jamin A., Deschènes G. Idiopathic nephrotic syndrome: the EBV hypothesis. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):233-239. doi: 10.1038/pr.2016.200.
- 108 Naumenko V., Tyulenev Y., Kurilo L., Shileiko L., Sorokina T., Evdokimov V., Yakovleva V., Kovalyuk V., Malolina E., Kulibin A., Gomberg M., Kuschch A. Detection and quantification of herpes viruses types 4–6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory tract diseases. *Andrology*. 2014;2(5):687-94. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00232.x.
- 109 Буштырева И.О. Курочка М.П., Гайда О.В., Феоктистова Т.Е., Лебеденко Е.Ю., Какурина В.С., Зыкова Т.А., Волошин В.В. Тритергенные механизмы при гестозе в реализации исходов для плода. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 2 (2017): 56–59
- 110 Астрелина Т.А., Яковлева М.В., Шахлаян Н.К., Гомязков А.Е., Скоробогатова Е.В., Карпова Е.Э., Козыба Е.В. Значение определения герпесвирусов человека в мезэнхимальных стволовых клетках костного мозга и плаценты для клинического применения. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012; VII (4): 68–72

- 111 Афоняева Т.М. Значение Эпштейна-Барр вирусной инфекции в патологии беременности. Перинатальное инфицирование плода. Здоровье и образование в XXI веке. 2017; 11:13-17.
- 112 Асратян А.А., Симонова Е.Г., Казарян С.М., Орлова О.А., Ильенкина К.В., Раичин С.Р., Сипчачева Н.Б., Каражаз Н.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция: современная ситуация и клинико-эпидемиологические особенности у женщин детородного возраста и новорожденных. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунопатологии. 2017; 6: 25-31.
- 113 Wang H, Zhang TT, Qi JQ, Chu TT, Miao M, Qiu HY, Fu CC, Tang XW, Ruan CG, Wu DP, Han Y. Incidence, risk factors, and clinical significance of Epstein-Barr virus reactivation in myelodysplastic syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2019; 98(4):987-996. doi: 10.1007/s00277-019-03603-3.
- 114 Бояковская А.А., Даберко А.Л., Шелихова Л.Н., Шеховцова Ж.Б., Балашов Д.Н., Воронин К.А., Куришкова Е.Е., Боякова Е.В., Райкина Е.В., Бриллиантова В.В., Пирумова П.П., Масчан М.А. Герпес-вирусные инфекции у реципиентов аллогенной трансплантации гематопоэтических стволовых клеток с TCRαβ и CD19 дефицита: факторы риска и прогноз. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017;16(1): 10-21.
- 115 Rostaing L, Węclawiak H, Mengelle C, Kamar N. Viral infections after kidney transplantation. *Minerva Urol Nefrol.* 2011;63(1):59-71.
- 116 Амрососева Т.В., Богусь З.Ф., Поклонская Н.В. Этиология вирусных инфекций при трансплантации почки и алгоритм их лабораторной диагностики//Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60 (6): 37-40 Al Khasawneh E, Araya CE, Dharnidharka VR Missed viral surveillance testing visits associate with full blown viral diseases in children receiving kidney transplants. *Pediatr Transplant.* 2013;17(2):129-32. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01773.x.
- 117 Соломай Т.В., Семенко Т.А., Каражаз Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Бошняк Р.Е., Голосова С.А., Иванова И.В. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. Анализ риска здоровья.2020;2: 135-142 doi:10.21268/health.risk/2020.2.15.eng
- 118 Чигвинцева Е.А., Евстигнева Н.П., Терских В.А. Обследование крови доноров на вирусы семейства *Herpes viridae*. Сб. науч. трудов 1-й Рос. конгресса дерматовенерологов. СПб., 2003: 22-23.
- 119 Мельдеев А.Ю., Валишин Д.А. Эпидемиологические особенности ангина больных, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр. Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 6(3): 88-90.
- 120 Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н. Эпштейна-Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2008; 3(28): 87-90
- 121 Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н., Иванова В.Ф. Иммуногистохимическое определение герпес-вирусных антигенов в слизистой желудка. Российский иммунологический журнал. 2008; 2 (11): 182.
- 122 Соломай Т.В., Филатов Н.Н., Каира А.Н., Лавров В.Ф., Кузин А.А., Ланцов Е.В. Сходство проявлений эпидемических процессов инфекционного мононуклеоза и инфекций верхних дыхательных путей. Вестник российской военно-медицинской академии. 2010; 3(71): 46-51
- 123 Соломай Т.В., Семенко Т.А., Филатов Н.Н., Колубцова К.Б., Олейникова Д.Ю., Каражаз Н.В. Роль детей и взрослых как резервуара возбудителей в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей. Детские инфекции. 2020; 19 (3): 5-11 doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11
- 124 Соломай Т.В., Филатов Н.Н. Сезонность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Журнал инфектологии. 2020; 12 (4): 93 - 100. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-93-100
- 125 Соломай Т.В., Семенко Т.А., Кузин С.Н., Акимкин В.Г. Территориальные особенности эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10 (4): 81-89. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-81-89>
- 126 Персиструющие герпес-вирусные инфекции у детей / Под ред. Л.Б. Кистеневой, В.С. Сухорукова, А.Д. Царегородцева. - Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2021. - 280с.
- 127 Rose C., Green M., Webber S., et al. Detection of Epstein-Barr Virus Genomes in Peripheral Blood B Cells from Solid-Organ Transplant Recipients by Fluorescence In Situ Hybridization. *Journal of Clinical Microbiology.* 2002;40(7):2533-2544. doi:10.1128/JCM.40.7.2533-2544.2002.
- 128 Gershberg E., Pagano JS. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment. *J AntimicrobChemother.* 2005 Aug;56(2):277-81. doi:10.1093/jac/dki240.
- 129 Pagano JS., Whitehurst C.B., Andrei G. Antiviral Drugs for EBV. *Cancers (Basel).* 2018;10(6):197. Published 2018 Jun 13. doi:10.3390/cancers10060197.
- 130 Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешек С.Г. Принципы терапии хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(2):38-46. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46>
- 131 Rafailidis PI., Mavros M.N., Karaskelis A., Falagas M.E. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol.* 2010 Nov;49(3):151-7. doi:10.1016/j.jcv.2010.07.008.
- 132 Зурочка В.А., Забков О.И., Добринина М.А. с соавт. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (2):338-346.
- 133 Кукучкина Е.А., Котелева С.И., Быхлер М.С., Федорова И.М., Рамазанова З.К., Зверева Н.Н., Новосад Е.В., Самков А.А., Базарова М.В. Изменение состояния интерфероновой защиты у детей, больных инфекционным мононуклеозом, в динамике заболевания. Инфекция и иммунитет. 2021; 11(1): 157-164
- 134 Hockner T., Bohm S., Fickenscher H., et al. (Val-)Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transp. Int.* 2012;25:723-731. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01485.x.
- 135 Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Эффективность комплексного использования инозина пранобекса и рекомбинантного интерферона-α2β при хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2015;14(4):31-45.
- 136 Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Поневжева Ж.Б., Горелов А.В. Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. РМЖ. 2021;6:27-32.
- 137 Taylor G.S., Long H.M., Brooks I.M., et al. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Ann Rev Immunol.* 2015;33:787-821. doi: 10.3389/fimmu.2017.01867.
- 138 Wintergerst U., Kugler K., Harms F., et al. Therapy of focal viral encephalitis in children with aciclovir and recombinant beta-interferon - results of a placebo-controlled multicenter study. *EurJMedRes.* 2005;10(12):527-531.
- 139 Дрыганова М.Б., Мартынова Г.П., Куртасова Л.М. Характеристика острого периода инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у детей в зависимости от индивидуальной клеточной чувствительности к интерферону α-2. Детские инфекции. 2011; 3: 15-17
- 140 Cohen J.L., Jaffe E.S., Dale J.K., et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States Blood. 2011;117(22):5835-5849. doi: 10.1182/blood-2010-11-316745.
- 141 Ferrara G., Zumla A., Maeurer M. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for refractory and difficult-to-treat infections. *Am. J. Med.* 2012;125(10):1036.e1-1036.e8.
- 142 Нестерова И. В., Халтурина Е. О. Алгоритм клинико-иммунологической и лабораторной диагностики атипичной хронической активной Эпштейна-Барр герпесвирусной инфекции. Российский иммунологический журнал. 2018; 12(2):170-177. doi: 10.7868/S1028722118020089
- 143 Кельцев В. А., Петрова Е. В., Санталова Г. В. Состояние иммунной системы у детей с инфекционным мононуклеозом и обоснование иммунокорригирующей терапии. Детские инфекции. 2004; 3: 15-20.
- 144 Хакимзяна Ж.К., Тимченко В.Н., Новикова В.П., Гурина О.П., Чернова Т.М., Блиннов А.Е., Варламова О.Н., Булина О.В., Шамаева М.А. Продукция цитокинов и клинико-лабораторные аспекты ВЭБ-ассоциированного острого инфекционного мононуклеоза у детей. Инфекционные болезни. 2021; 19(1): 58-63. doi:10.20953/1729-9225-2021-1-58-63
- 145 Пруглулина Ю.Г., Кунина В.В., Бабенкова Д.В., Тулинова И.А., Костенко С.М., Малиновская В.В., Шуваев А.Н. Эффективность применения препарата Виферон в комплексной терапии ВЭБ-инфекции у взрослых. Инфекционные болезни. 2019; 17(4): 74-78. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-74-78
- 146 Потарская Е.В., Помогаева А.П., Уразова О.И. Клинические особенности течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз. Вопросы современной педиатрии. 2006;5 (5): 90-93.
- 147 Крамер Л.В., Карпулина О.А. Оценка клинической и лабораторной эффективности отечественного препарата Виферон® в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Педиатрия. 2011; 5: 96-99.
- 148 Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Зрячкин Н.И., Бережнова И.А. Особенности состояния системы гемостаза и иммунопатологические реакции при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей. Журнал инфектологии. 2015; 7(2): 75-82.
- 149 Тимченко В.Н., Калинина Н.М., Малиновская В.В., Баннова С.Л., Булина О.В., Назарова А.Н., Федорова А.В. Клинико-иммунологическая

оценки эффективности терапии острого Эпштейна-Барр мононуклеоза у детей школьного возраста. Цитокины и воспаление. 2016;15 (2): 173–180.

- 150 Мартынова Г.П., Иккес Л.А., Богвилене Я.А. Клиническая эффективность комплексного использования двух лекарственных форм рекомбинантного интерферона α-2b в терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Детские инфекции. 2019; 18(1):42-47. doi:10.22627/2072-8107-2019-18-1-42-47
- 151 Соломай Т.В., Готвянская Т.П., Куликова М.М. Оценка влияния интерферона альфа-2b с антитоксигенами и альфа-токоферола ацетата на частоту основных проявлений хронического тонзиллита и выделения ВЭБ в слюне у детей. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. Материалы XIX Конгресса детских инфекционистов. Москва. 2020. - С. 142-143
- 152 Imashuku S., Hibi S., Ohara T., et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histocyte Society, Blood*. 1999;93:1869–1874.
- 153 Cohen J.L., Jaffe E.S., Dale J.K., et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood*. 2011 Jun 2; 117(22): 5835–5849. doi:10.1182/blood-2010-11-316745.
- 154 Du F.H., Mills E.A., Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun Highlights*. 2017;8(1):12. Published 2017 Nov 16. doi:10.1007/s13317-017-0100-y.
- 155 Dotli G., Gotschalk S., Savoldo B., Brenner M.K. Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells. *Immunol Rev*. 2014;257(1):107–26. doi:10.1111/imr.12131.
- 156 Huang J., Fogg M., Wirth L.J., et al. Epstein-Barr virus-specific adoptive immunotherapy for recurrent, metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2017 Jul 15;123(14):2642–2650. doi:10.1002/cncr.30541.
- 157 Aletta B., Peters S.G. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 Jun;27(3):297–309. doi:10.1055/s-2006-945530.
- 158 Brooks J.M., Long H.M., Tierney R.J., Shannon-Lowe C., Leese A.M., Fitzpatrick M., Taylor G.S., Rickinson A.B. Early T Cell Recognition of B Cells following Epstein-Barr Virus Infection: Identifying Potential Targets for Prophylactic Vaccination. *PLoS Pathog*. 2016;12(4):e1005549. doi:10.1371/journal.ppat.1005549

Коллектив авторов:

Семенко Т. А. – д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; профессор кафедры инфектологии и вирусологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России; **Кистенева Л. Б.** – д. м. н., заведующая лабораторией хронических вирусных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; **Соломай Т. В.** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» Минобрнауки России; **Горелов А. В.** – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России; **Мелехина Е. В.** – д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; **Музыка А. Д.** – к. м. н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; **Понежева Ж. Б.** – д. м. н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; **Сметанина С. В.** – к. м. н., главный врач ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»; **Кареткина Г. Н.** – к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач РФ; **Якушина С. А.** – младший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; **Колобухина Л. В.** – д. м. н., профессор, руководитель отдела вирусных гепатитов и клинической вирусологии, заведующий лабораторией респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; **Сухоруков В. С.** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России; **Захарова М. Н.** – д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель отделения нейроинфекционных заболеваний, ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России; **Ноздрачева А. В.** – к. м. н., научный сотрудник лаборатории неспецифической профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; **Кардонова Е. В.** – к. м. н., заведующий организационно-методическим отделом по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы; **Антипя Н. А.** – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»; **Базарова М. В.** – к. м. н., заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»; **Кольцова И. В.** – младший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России

©Коллектив авторов

Москва–2022; 74 стр. тираж 500 экз.

Издатель «Нумиком». Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Ясинская.

Отпечатано в типографии: ООО «Принт сервис групп»,

e-mail: «mailto:3565264@mail.ru» 3565264@mail.ru,

«http://www.printsg.ru»/www.printsg.ru

105 187, г. Москва, Борисовская ул., д. 14, стр. 6

