

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-21-31>

Научное обоснования создания и перспективы развития системы эпидемиологического надзора за инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр

Т. В. Соломай*^{1,2}, Е. Г. Симонова³, Т. А. Семененко^{3,4}

¹ Межрегиональное управление № 1 ФМБА, Москва

² ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Минздрава России, Москва

⁴ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи», Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. На данный момент в Российской Федерации не организована система надзора и контроля за инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), при этом имеет место эпидемиологическое неблагополучие по данной патологии, требующее разработки и принятия комплекса адекватных управленческих решений. **Цель.** Научно обосновать создание системы эпидемиологического надзора (ЭН) за ВЭБ-инфекцией в России. **Материалы и методы.** Использовались результаты ранее проведенных исследований для оценки проявлений эпидемического процесса ВЭБ-инфекции и мероприятий, направленных на каждое его звено. **Результаты.** Представлены структура и содержание системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией. **Заключение.** Для внедрения и повышения эффективности ЭН за ВЭБ-инфекцией необходимо провести корректировку действующих и разработку новых нормативно-методических документов, позволяющих ввести: стандартное определение случая ВЭБ-инфекции и новые подходы к учету и регистрации; исследования материала мазков из носоглотки на наличие генетического материала ВЭБ в рамках мониторинга возбудителей гриппа и ОРВИ; алгоритмы обследования пациентов с диагнозами, не исключающими наличие активной ВЭБ-инфекции, а также доноров органов, тканей и клеток с определением комплекса неспецифических иммунологических маркеров (неоптерин, мелатонин, С-реактивный белок, АЛТ); стандартные операционные процедуры для медицинских работников по выявлению и изоляции больных активной ВЭБ-инфекцией, клинико-лабораторной диагностике, регистрации и учету, использованию средств индивидуальной защиты и неспецифической иммунопрофилактики. Также совершенствование ЭН за ВЭБ-инфекцией невозможно без продолжения научных исследований; профессиональной подготовки медицинских работников по вопросам клиники, диагностики, эпидемиологии и профилактики ВЭБ-инфекции; разработки современных наглядных методов и средств информирования населения по вопросам клиники и профилактики ВЭБ-инфекции.

Ключевые слова: система эпидемиологического надзора, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), инфекционный мононуклеоз, ВЭБ-инфекция, эпидемический процесс, мониторинг, эпидемиологический анализ, эпидемиологический прогноз

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Соломай Т. В., Симонова Е. Г., Семененко Т. А. Научное обоснования создания и перспективы развития системы эпидемиологического надзора за инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(1): 21–31. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-21-31>.

Scientific Substantiation of the Creation and Prospects for the Development of an Epidemiological Surveillance System for Infection Caused by the Epstein-Barr Virus

TV Solomay*^{1,2}, EG Simonova³, TA Semenenko^{3,4}

¹ The interregional Department No. 1, Moscow, Russia

² I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

³ FSAEI HF I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

⁴ The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

* Для переписки: Соломай Татьяна Валерьевна, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» Министерства высшего образования и науки Российской Федерации; заместитель руководителя, Межрегиональное управление №1 ФМБА России, 123182, г. Москва, 1-й Пехотный пер., д.6, корп.2. +7 (499) 720-49-17, solomay@rambler.ru. ©Соломай Т. В. и др.

** For correspondence: Solomay Tatyana V., Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of epidemiological analysis and monitoring of infectious diseases, I. I. Mechnikov research Institute of vaccines and serums of the Ministry of higher education and science of the Russian Federation; Deputy head, interregional Department no. 1 of the FMBA of Russia, 6, 1st Infantry lane, Moscow, 123182, Russia. +7 (499) 720-49-17, solomay@rambler.ru. © Solomay TV, et al.

Abstract

Relevance. At the present stage, the Russian Federation does not have a coherent system of supervision and control of infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV), while there is an epidemiological problem with this pathology, requiring the development and adoption of a set of adequate management decisions. **The goal** is to scientifically substantiate the creation of an epidemiological surveillance system (ES) for EBV-infection in Russia. **Materials and methods.** Based on the results of previous studies, an assessment of the manifestations of the epidemic process of EBV infection and measures aimed at each of its links was carried out. **Results.** The structure and content of the system of epidemiological surveillance of EBV infection are presented.

Conclusion. To implement and improve the effectiveness of EBV-infection control, it is necessary to adjust existing and develop new regulatory and methodological documents that allow introducing: a standard definition of the case of EBV-infection and new approaches to accounting and registration; studies of nasopharyngeal smear material for the presence of EBV genetic material as part of the monitoring of influenza and ARVI pathogens; algorithms for the examination of patients with diagnoses that do not exclude the presence of active EBV-infection, as well as organ, tissue and cell donors with the determination of a complex of nonspecific immunological markers (neopterin, melatonin, C-reactive protein, ALT); standard operating procedures for medical professionals for the identification and isolation of patients with active EBV-infection, clinical and laboratory diagnostics, registration and accounting, the use of personal protective equipment and nonspecific immunoprophylaxis. Also, improving the control of EBV-infection is impossible without continuing scientific research; professional training of medical workers on the clinic, diagnosis, epidemiology and prevention of EBV-infection; development of modern visual methods and means of informing the population about the clinic and prevention of EBV-infection.

Keywords: epidemiological surveillance system, Epstein-Barr virus (EBV), infectious mononucleosis, EBV-infection, epidemic process, monitoring, epidemiological analysis, epidemiological prognosis

No conflict of interest to declare.

For citation: Solomay TV, Simonova EG, Semenenko TA. Scientific Substantiation of the Creation and Prospects for the Development of an Epidemiological Surveillance System for Infection Caused by the Epstein-Barr Virus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1): 21–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-21-31>.

Введение

В настоящее время эпидемиологический надзор признан основой борьбы с инфекционными болезнями, поскольку именно его результаты позволяют объективно оценить ситуацию по конкретной нозологической форме и разработать адекватные и эффективные профилактические и противоэпидемические меры, направленные на сохранение здоровья населения [1–3]. Это касается не только инфекций, управляемых средствами специфической профилактики, но и других, имеющих широкое распространение и высокую социально-экономическую, медицинскую и эпидемиологическую значимость. Такой патологией, как известно, является обширная группа герпесвирусных инфекций, а среди них все большую актуальность приобретает инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), относящимся к герпесвирусам человека 4 типа [4].

Справедливо отметить, что в исследованиях, проводимых в последние десятилетия, накоплен значительный объем данных, касающихся различных, в том числе эпидемиологических, аспектов ВЭБ-инфекции [5]. Вместе с тем в России до сих пор не организована система надзора и контроля за ней. Единственной возможностью слежения за динамическими проявлениями эпидемического процесса данной инфекции остается статистический учет и регистрация клинического синдрома инфекционного мононуклеоза, который, по последним данным, этиологически чаще всего связан с ВЭБ [6]. Результаты статистического мониторинга свидетельствуют о том, что в России инфекционный мононуклеоз занимает шестую позицию в рейтинге

экономического ущерба, наносимого инфекционной патологией (без туберкулеза и ВИЧ-инфекции), а заболеваемость населения на протяжении последних лет характеризуется неуклонным ростом [7].

Цель – научное обоснование создания системы эпидемиологического надзора (ЭН) за ВЭБ-инфекцией в России.

Материалы и методы

Материалами послужили обобщенные результаты отечественных, в т.ч. собственных, и зарубежных исследований, касающихся изучения клинко-эпидемиологических особенностей ВЭБ-инфекции, а также основные принципы функционирования ЭН как информационно-аналитической системы, направленной на познание закономерностей развития эпидемического процесса и объективную оценку эпидемиологической ситуации.

С использованием методов оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа, математического моделирования, молекулярно-биологических и иммунологических методов лабораторного исследования, параметрических и непараметрических статистических критериев проведена оценка проявлений эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, а также мероприятий, направленных на каждое его звено. На основе систематизированных научных данных представлены структура и содержание системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией с учетом имеющихся возможностей для сбора необходимой информации о проявлениях эпидемического

процесса и в перспективе установления основных факторов эпидемиологического риска.

Результаты и обсуждение

Согласно современным представлениям, функциональная структура системы ЭН включает несколько взаимосвязанных компонентов – подсистемы сбора, хранения и передачи информации, обработки и анализа информации, эпидемиологической диагностики и прогнозирования течения эпидемического процесса [3,8].

Безусловно, содержание надзора за конкретной нозологической формой (перечень решаемых задач и объем информационной базы) должно учитывать клинко-эпидемиологические особенности инфекции. Для ВЭБ-инфекции к таким особенностям следует отнести:

- биологическое разнообразие популяции возбудителя – наличие двух генотипов и, по меньшей мере, семи фенотипов ВЭБ [9–12];
- убиквитарное распространение – до 100% населения, независимо от региона проживания, имеют антитела, свидетельствующие о ранее перенесенной инфекции [13];
- возможность реализации эпидемического процесса различными механизмами (аспирационный, контактный, фекально-оральный, искусственный) и путями передачи (воздушно-капельный, половой, бытовой, вертикальный) возбудителя [14];
- наличие первичной, в том числе внутриутробной, инфекции с последующей пожизненной персистенцией возбудителя в организме человека со сменой фаз латентного и литического течения (реактивации) [15,16];
- длительный инкубационный период, продолжительность которого составляет месяц и более [17];
- многообразие клинических проявлений – от ярко выраженных до стертых и бессимптомных, затрудняющее постановку диагноза [18,19];
- низкая экономическая доступность методов лабораторной диагностики инфекции и отсутствие перечня четких лабораторных критериев, подтверждающих диагноз [20];
- отсутствие средств этиотропной терапии, а также специфической профилактики [15,21].

Информационную базу ЭН составляют результаты реализуемых мониторингов. На первом этапе создания системы надзора они ограничиваются, как правило, данными статистического (эпидемиологического) мониторинга, предусматривающего сбор информации об уровнях и динамике заболеваемости ВЭБ-инфекцией, ее возрастно-половой, социальной и профессиональной структуре, территориальном распространении, летальных исходах. Основным источником информации о случаях заболеваний в России является форма государственного статистического учета № 2 «Сведения

об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (утверждена приказом Росстата от 30 декабря 2020 г. № 867), где в строке 82 ведется учет случаев заболеваний инфекционным мононуклеозом (код по МКБ10 – В 27). Данные о социальной и профессиональной структуре заболевших отображаются в формах экстренных извещений, поступающих на каждый случай инфекционного заболевания в территориальные органы, осуществляющие федеральный государственный санитарно-эпидемиологический контроль (надзор) и в журнале учета инфекционных заболеваний или в специальном программном продукте.

Вместе с тем, проведенное исследование выявило ряд факторов, препятствующих оперативному сбору достоверной информации о случаях ВЭБ-инфекции [7]. Так, учет заболеваний с кодом В 27 по МКБ 10 включает в себя следующие нозологические формы:

- мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (В27.0), – первичная острая ВЭБ-инфекция,
- цитомегаловирусный мононуклеоз (В27.1),
- другой инфекционный мононуклеоз (В 27.8),
- инфекционный мононуклеоз неуточненный (В 27.9).

Несмотря на то, что ВЭБ является преобладающим этиологическим агентом инфекционного мононуклеоза [6], в строке 82 статистической формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» учитываются заболевания, вызванные другими патогенами. Кроме того, статистической формой не предусмотрена регистрация активных форм хронической ВЭБ-инфекции (случаев реактивации), в то время как больные с реактивацией являются источниками инфекции, и в совокупности с лицами с первичным острым процессом образуют единый резервуар возбудителя. Это создает предпосылки недоучета заболеваемости взрослого населения.

Выявленные факты не позволяют объективно оценить эпидемическую ситуацию по ВЭБ-инфекции и требуют корректировки формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» с введением дополнительных строк:

- мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (В27.0), – первичная острая ВЭБ-инфекция,
- реактивация хронической латентной ВЭБ-инфекции (хроническая активная ВЭБ-инфекция).

Кроме того, лица с не диагностированной ВЭБ-инфекцией при статистическом учете могут быть включены в число случаев заболеваний другой инфекционной патологией, такой как:

- острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (форма № 2, строка 89),
- внебольничные пневмонии (форма №2, строка 91),
- острые и хронические вирусные гепатиты (форма №2, строки 28 и 33 соответственно).

Подтверждением тому, что ВЭБ-инфекция как у детей, так и у взрослых может проходить под маской респираторного заболевания, являются результаты исследования мазков из рото- и носоглотки у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей на наличие генетического материала ВЭБ, вирусов гриппа А и В, парагриппа, РС-вирусов, метапневмовирусов, сезонных коронавирусов, риновирусов, бокавирусов, аденовирусов и бактерий *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, в ходе которого установлено, что ВЭБ занял первое место по частоте выявления, которая составила 37,14% у взрослых и 33,72% – у детей [22].

О том, что реактивация ВЭБ может стать причиной развития внебольничной пневмонии, свидетельствуют данные о выделении из бронхоальвеолярного лаважа у пациентов генетического материала ВЭБ [23]. Собственными исследованиями установлено, что у лиц с COVID-19 пневмония в преобладающем большинстве случаев развивалась на фоне активной ВЭБ-инфекции, что было подтверждено обнаружением серологических и молекулярно-биологических маркеров [24].

Этиологически не расшифрованных случаев заболеваний в структуре острых и хронических вирусных гепатитов в Российской Федерации в 2009–2018 гг. составил 4,5% и 1,1% соответственно, что может быть вызвано участием иных возбудителей, в том числе ВЭБ, в развитии патологии печени [25,26].

Поскольку ВЭБ рассматривается в научной литературе как триггерный фактор развития ряда соматических болезней, необходимо параллельно осуществлять мониторинг заболеваемости неинфекционной патологией.

Известно, что ВЭБ является одной из причин гипертрофии миндалин лимфоэпителиального глоточного кольца [27,28]. При исследовании образцов ткани после тонзилэктомии от лиц с хроническим тонзиллитом методом ПЦР генетический материал ВЭБ был обнаружен в 46%, причем частота находок положительно коррелировала со степенью гипертрофии и числом эпизодов обострения [29].

Установлена достоверная сильная прямая корреляционная зависимость между показателями заболеваемости инфекционным мононуклеозом и болезнями системы кровообращения в Российской Федерации в динамике по годам. Кроме того, пациенты, страдающие нарушениями ритма сердца, имеют достоверно более высокий коэффициент позитивности IgG к капсидному антигену ВЭБ (IgG VCA), чем лица без данной патологии [30].

На настоящий момент доказана этиологическая роль ВЭБ в развитии лимфомы Беркита и назофарингеальной карциномы [31,32]. Данный патоген рассматривают в качестве триггерного фактора в развитии жирового гепатоза [33], дискинезии желчевыводящих путей [34]. В ряде случаев

активная ВЭБ-инфекция сопровождается экзантемой, которая может представлять сложности диагностики в виду схожести с проявлениями других болезней кожи [35,36].

Исходя из вышеизложенного, в перечень нозологических форм, ассоциированных с инфекционными патогенами, в том числе с ВЭБ, целесообразно включить:

- хронические болезни миндалин и аденоидов, перитонзиллярный абсцесс (учет ведется по форме № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (утверждена приказом Росстата от 18.12.2020 г. № 812) по строке 11.6);
- болезни системы кровообращения (форма № 12, строка 10);
- злокачественные новообразования (форма № 12, строка 3.1);
- болезни печени (форма № 12, строка 12.7);
- болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей (форма № 12, строка 12.8);
- болезни кожи и подкожной клетчатки (форма № 12, строка 13.0).

Таким образом, эпидемиологический мониторинг ВЭБ-инфекции не может ограничиваться слежением за заболеваемостью инфекционным мононуклеозом, а должен включать сбор и обработку данных об иных нозологических формах, не исключающих участие этого возбудителя в развитии патологии. Такой подход позволит выявить признаки скрытого эпидемического неблагополучия, получить дополнительную информацию об эпидемическом процессе ВЭБ-инфекции, а обследование пациентов с указанной патологией на наличие маркеров ВЭБ поможет выявить скрытые источники инфекции.

Корректировка статистической формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в перспективе позволит оптимизировать учет случаев активной ВЭБ-инфекции, подразделив их на первичную острую и реактивацию хронической. Именно эти формы ВЭБ-инфекции представляют наибольшую эпидемиологическую опасность.

С этой целью предлагаются следующие стандартные определения случаев ВЭБ-инфекции.

Острая первичная ВЭБ-инфекция:

1. клинические проявления инфекционного мононуклеоза /или инфекции верхних дыхательных путей/ или лимфопрлиферации;
2. наличие ДНК ВЭБ в одной или нескольких биологических жидкостях (кровь, слюна, моча);
3. наличие IgM VCA (Epstein-Barr Virus Capcid Antigen) или (реже) IgG EA (Epstein-Barr Virus Antibody to Early D Antigen), в том числе в сочетании с IgG VCA, при отсутствии IgG EBNA (Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen).

При острой первичной ВЭБ-инфекции, протекающей с выраженными клиническими проявлениями, имеет место наличие клинических,

молекулярно-биологических и серологических признаков.

При стертых и бессимптомных формах диагноз устанавливается на основании результатов лабораторных исследований: наличие ДНК ВЭБ или серологического профиля, указывающего на наличие острой первичной ВЭБ-инфекции, а также их сочетание.

Хроническая латентная ВЭБ-инфекция:

1. клинические проявления инфекционного мононуклеоза/или инфекции верхних дыхательных путей/ или лимфопролиферации в анамнезе;
2. отсутствие ДНК ВЭБ в исследуемых биологических жидкостях;
3. наличие IgG VCA и IgG EBNA при отсутствии IgM VCA и IgG EA.

Реактивация хронической ВЭБ-инфекции:

1. клинические проявления инфекционного мононуклеоза /или инфекции верхних дыхательных путей/ или лимфопролиферации;
2. наличие ДНК ВЭБ в одной или нескольких биологических жидкостях (кровь, слюна, моча);
3. наличие IgG EA или (реже) IgM VCA в сочетании с IgG VCA и IgG EBNA.

При реактивации хронической ВЭБ-инфекции, протекающей с выраженными клиническими проявлениями, имеет место наличие клинических, молекулярно-биологических и серологических признаков.

При стертых и бессимптомных формах диагноз устанавливается на основании результатов лабораторных исследований: наличие ДНК ВЭБ и/или серологических маркеров, указывающего на наличие реактивации хронической ВЭБ-инфекции.

Вирусологический мониторинг необходим для оценки числа источников активной ВЭБ-инфекции среди населения в конкретный момент времени и прогнозирования течения эпидемического процесса. Он включает слежение за циркуляцией ВЭБ, его изменчивостью, появлением новых генетических вариантов либо свойств возбудителя.

Для осуществления данного вида мониторинга на современном этапе могут быть использованы культуральные и молекулярно-биологические методы.

Накопление ВЭБ в культурах клеток сопряжено с рядом трудностей ввиду его избирательной селективности. Наиболее оптимальной в этом отношении является культура В-клеток.

Широко распространенным молекулярно-биологическим методом является полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ОТ-ПЦР РВ), которая позволяет не только идентифицировать генетический материал возбудителя, но и провести его количественную оценку. Для определения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК проводят секвенирование.

На практике вирусологический мониторинг ВЭБ ограничивается качественной идентификацией возбудителя в материале от заболевших

(преимущественно в крови и, реже, в слюне) [37–39]. Количественное определение в рамках рутинных исследований, как правило, не проводится. Факты обнаружения генетического материала ВЭБ в моче [40], соскобах из урогенитального тракта [41,42], прижизненных биоптатах слизистой желудочно-кишечного тракта при проведении эндоскопических исследований [43] позволяют использовать данный биологический материал для этиологической диагностики патологии, вызванной возбудителем.

Проведенные исследования показали, что включение определения ДНК ВЭБ в систему мониторинга возбудителей гриппа и ОРВИ позволяет повысить этиологическую расшифровку и дать оценку циркуляции ВЭБ в период сезонного эпидемического подъема ОРВИ [22].

Изучение изменчивости возбудителя проводится исключительно в рамках научных исследований. Установлено существование двух генотипов ВЭБ (ВЭБ 1 и ВЭБ 2) и восьми вариантов гена, кодирующего его латентный мембранный белок 1 (LMP1): B95.8, Alaskan (Ala), China 1(Ch1), China 2 (Ch2), China 3 (Ch3), Mediterranean+ (Med+), Mediterranean–(Med–) и North Carolina (NC) [9]. Имеются единичные сведения о распространенности различных генотипов и вариантов ВЭБ среди населения Российской Федерации, не позволяющие установить их однозначное влияние на заболеваемость как самой инфекцией, так и ассоциированной с ней патологией [10–12].

В перспективе целесообразным представляется расширение применения методов вирусологической диагностики ВЭБ-инфекции и формирование банка биологических образцов для последующего детального изучения [44].

В рамках иммунологического мониторинга оценивается распространенность специфических и неспецифических маркеров ВЭБ-инфекции.

К специфическим маркерам относятся IgM, IgG к белкам ВЭБ: IgM и IgG к капсидному (IgM VCA, IgG VCA), IgG к раннему и нуклеарному антигенам (IgG EA, IgG EBNA). На наличие активной инфекции (острой и реактивации хронической) указывают IgM VCA и IgG EA, хронической латентной – IgG VCA и IgG EBNA. Собственное исследование показало изменение частоты выявления указанных маркеров в зависимости от возраста обследованных, регионов их проживания в динамике по годам и месяцам. Установлено, что IgG EA чаще выявляются у взрослого населения и свидетельствуют, в первую очередь, о наличии реактивации, нежели первичной острой инфекции, основным серологическим маркером которой служат IgM VCA. На практике идентификация IgG EA проводится в 2 раза реже, чем IgM VCA. Поэтому расширение исследований на наличие IgG EA позволит повысить этиологическую расшифровку патологических состояний, сопряженных с ВЭБ-инфекцией. Кроме того, особую значимость представляет внедрение многоцентрового серомониторинга, который

позволит в динамике оценивать частоту выявления маркеров активной и латентной ВЭБ-инфекции в разных возрастных группах и на различных территориях.

Выявлено отсутствие целесообразности использования в диагностике ВЭБ-инфекции таких неспецифических иммунологических маркеров, как общие иммуноглобулины А, М, G, Е, и циркулирующих иммунных комплексов, поскольку не было установлено какого-либо выраженного изменения данных маркеров при реактивации герпесвирусных инфекций, протекающей бессимптомно и без значимых изменений клинического и биохимического анализов крови [45].

Наибольший интерес для неспецифического иммунологического мониторинга ВЭБ-инфекции представляет С-реактивный белок (СРБ), неоптерин и мелатонин, поскольку превышение референсных значений неоптерина в сочетании с низкими уровнями мелатонина в крови было сопряжено с реактивацией хронической ВЭБ-инфекции, а одновременное увеличение концентрации СРБ свидетельствовало о вирусно-бактериальной ассоциации. Мониторинг СРБ, неоптерина и мелатонина может найти практическое применение при отборе доноров крови и ее компонентов, органов и тканей, поскольку позволит предположить наличие не только активной ВЭБ-инфекции, но и других вирусных заболеваний, в том числе на ранней стадии их проявления до появления специфических маркеров [46].

Из широко используемых в медицинской практике неспецифических маркеров при диагностике ВЭБ следует обратить внимание на уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и относительного содержания моноцитов у пациентов с различной патологией. Превышение референсных значений указанных маркеров должно служить поводом к проведению специфических иммунологических исследований [24].

Клинический мониторинг является важным компонентом ЭН, что обусловлено многообразием проявлений активной ВЭБ-инфекции – от ярко выраженных до стертых и бессимптомных форм. По изменению соотношения числа случаев заболеваний, протекающих бессимптомно, с незначительными клиническими проявлениями или манифестно, можно судить об активности эпидемического процесса. Усугублению обстановки, как правило, предшествует рост удельного веса случаев с тяжелым течением [47], который определяет подъем заболеваемости инфекционным мононуклеозом [7].

Целью социально-экологического мониторинга должно стать слежение за социальными и природными факторами, оказывающими влияние на развитие эпидемического процесса ВЭБ-инфекции. В перечень социальных факторов, потенциально влияющих на эпидемический процесс ВЭБ-инфекции, целесообразно включить изучение

интенсивности и динамики миграционных процессов, особенностей труда и быта (включая действие вредных и опасных факторов биологической, физической, химической природы и психоэмоционального перенапряжения, плотность межличностных контактов, общение с больными активной ВЭБ-инфекцией) и др. Источниками информации при этом служат данные Росстата и Роспотребнадзора. Объективная оценка влияния на организм работающих вредных и опасных производственных факторов проводится в рамках специальной оценки условий труда (СОУТ), производственного контроля, плановых и внеплановых контрольно-надзорных мероприятий, осуществляемых органами федерального государственного санитарно-эпидемиологического контроля (надзора), по результатам которых оформляются протоколы лабораторно-инструментальных исследований.

К природным факторам следует отнести, в первую очередь, климатические условия. Источниками данных о природно-климатических условиях являются результаты систематических метеорологических наблюдений, официальные статистические сборники Росгидромета и другая открытая информация.

Исследование показало, что в регионах с мало комфортным климатом (зоны степей, полупустынь, пустынь и тундры) серопревалентность взрослого населения по IgG EBNA была выше, чем на других территориях. При этом установлено отсутствие сильной корреляционной связи между частотой выявления маркеров ВЭБ и плотностью населения, что скорее всего связано с наличием реактиваций хронической ВЭБ-инфекции, частота развития которых не зависит от действия механизма передачи [7].

Распространение инфекционных и паразитарных болезней, вызванных другими патогенами, способно спровоцировать реактивацию хронической ВЭБ-инфекции. Наглядным примером тому является пандемия COVID-19. Проведенное исследование показало, что инфицирование SARS-CoV-2 является триггером репродукции ВЭБ в клетках хозяина, что, в свою очередь, определяет тяжесть клинических проявлений [24,48]. Не исключена реактивация ВЭБ при инфицировании возбудителями гриппа и острых респираторных заболеваний [22].

В рамках мониторинга качества и эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий в ходе проводимых контрольно-надзорных мероприятий и производственного контроля оценивается их объем. При этом в отсутствии специфической профилактики ВЭБ-инфекции особое внимание следует уделять:

- своевременному выявлению и изоляции источников инфекции – больных активной ВЭБ-инфекцией (первичной острой и реактивацией),
- мероприятиям, направленным на разрыв механизмов и путей передачи ВЭБ,
- защите восприимчивых лиц.

Анализ эффективности мероприятий, направленных на источник возбудителя ВЭБ-инфекции включает оценку:

- качества сбора анамнеза (эпидемиологический анамнез, анамнез жизни, анамнез болезни),
- своевременности и полноты проведения диагностических мероприятий, включая врачебный осмотр, лабораторно-инструментальные методы обследования, в том числе исследование крови и слюны на наличие ДНК возбудителя, а также сыворотки на IgM VCA и IgG VCA, IgG EA, IgG EBNA, определения индекса авидности IgG VCA,
- своевременности изоляции больного с активной ВЭБ-инфекцией.

Учитывая высокую частоту выявления активной ВЭБ-инфекции у пациентов с хронической патологией ЛОР-органов, экзантемами, COVID-19, наличие бессимптомного течения активной инфекции, в том числе у доноров органов и тканей, крови и ее компонентов, указанные лица должны подвергаться тщательному отбору при поступлении в медицинские организации и перед проведением манипуляций. В то же время проведенное анкетирование выявило низкую осведомленность медицинского персонала, работающего в структурных подразделениях неинфекционного профиля, по вопросам клиники, диагностики, эпидемиологии и профилактики ВЭБ-инфекции [49].

Оценка эффективности мероприятий, направленных на разрыв механизма и путей передачи ВЭБ-инфекции, должна включать изучение соотношения объема и качества проведенных, прежде всего, дезинфекционно-стерилизационных мероприятий. Особое внимание необходимо уделять обеззараживанию изделий медицинского назначения, имеющих потенциальный контакт со слизистыми и при этом не подлежащих стерилизации в рамках, определенных инструкциями и действующими санитарными правилами. Проведенными исследованиями установлено, что рабочие растворы дезинфицирующих средств на основе хлорсодержащих соединений (0,1%, 60 минут), а также сочетания альдегидов с ЧАС, гуанидинов с ЧАС, гуанидинов с ЧАС и триаминами обеспечивают разрушение генетического материала ВЭБ, в то время как раствор средства на основе ЧАС и триамина приводит только к снижению концентрации ДНК вируса, что может быть недостаточно для обеспечения инфекционной безопасности [50].

Эффективность защиты восприимчивых к ВЭБ лиц в отсутствие средств специфической профилактики будет зависеть от:

- применения «барьерных методов» (социальное дистанцирование, средства индивидуальной защиты, приверженность принципам социальной и личной гигиены),
- использования средств неспецифической иммунопрофилактики (препараты интерферона, индукторы интерферона) как в постконтактном

периоде для предотвращения первичного инфицирования или развития реактивации хронической ВЭБ-инфекции, так и при инфекционной патологии, вызванной другими вирусами (ОРВИ, COVID-19 и др.), провоцирующими реактивацию ВЭБ [22,24,48].

Средства специфической иммунопрофилактики против ВЭБ-инфекции в настоящий момент отсутствуют. Однако учеными разных стран ведутся разработки вакцин-кандидатов, направленных как на предотвращение инфицирования, так и на терапию тяжелых заболеваний, ассоциированных с хронической ВЭБ-инфекцией. Вместе с тем ни одна из вакцин не прошла все этапы клинических испытаний [15]. Ситуация с COVID-19 изменила мировые приоритеты в сторону разработки и производства вакцин против новой коронавирусной инфекции, отодвинув проблему ВЭБ. В то же время, учитывая результаты проведенных исследований, касающихся реактивации ВЭБ на фоне COVID-19, продолжение работы над созданием эффективной вакцины против ВЭБ-инфекции представляется наиболее перспективным, позволяющим сократить ущерб, причиненный обществу и экономике настоящей пандемией. Разработка в будущем средств специфической профилактики ВЭБ-инфекции потребует расширения задач, решаемых в ходе ЭН, и включения обязательного мониторинга качества и эффективности иммунопрофилактики.

Эпидемиологическая диагностика в системе ЭН за ВЭБ-инфекцией строится на результатах мониторингов, а также скринингов и отдельных специально организованных выборочных эпидемиологических исследованиях, направленных на выявление основных факторов риска среди различных групп населения. Это также задача ближайшей перспективы, поскольку выявление причин и условий возникновения и распространения ВЭБ-инфекции является целью эпидемиологической диагностики.

Между тем, полученные в настоящее время результаты эпидемиологического, вирусологического, иммунологического и социально-экологического мониторингов уже позволили выявить современные эпидемиологические особенности ВЭБ-инфекции в масштабах страны:

1. Большинство населения Российской Федерации в 2011–2020 гг. имеет маркеры хронической ВЭБ-инфекции (Томская – 58,1% (95%; ДИ 52,7÷63,4) и Ярославская – 89,2% (95%; ДИ 87,2÷91,2) области, Республики Калмыкия – 86,7% (95%; ДИ 82,9÷90,4) и Саха (Якутия) – 85,6% (95%; ДИ 80,9÷90,4 и др.) [51].
2. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации, начиная с 1991 г., имеет тенденцию к росту с незначительным снижением показателей в 2020 г., при этом в Москве – субъекте, имеющем достаточно высокий уровень развития диагностики данной инфекции, в этот же период времени

выявлены периодические подъемы и спады заболеваемости с шагом в 9–11 лет.

3. Для внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом характерно наличие сезонного подъема в холодный период года (с октября по апрель) на фоне выраженным снижением частоты выявления маркеров хронической ВЭБ-инфекции – IgG VCA и IgG EBNA.
4. К основной группе риска заболеваемости первичной ВЭБ-инфекцией относятся дети до 17 лет в связи с регистрацией в этой возрастной группе наиболее высоких показателей заболеваемости инфекционным мононуклеозом и частоты выявления серологических маркеров первичной острой инфекции (IgM VCA и ДНК ВЭБ в крови) и достоверно более низкой, по сравнению со взрослыми, частотой выявления маркеров хронической ВЭБ-инфекции (IgG VCA и IgG EBNA).
5. Инфицирование ВЭБ женщин происходит раньше, а реактивации хронической инфекции встречаются чаще, чем мужчин, что подтверждается достоверно более высокими показателями выявления у первых IgG VCA и IgG EBNA.
6. Вклад взрослого населения в эпидемический процесс определяется в основном за счет реактивации хронической ВЭБ-инфекции, поскольку в этой возрастной группе достоверно чаще, чем среди детей, выявляются маркеры активной инфекции, указывающие на реактивацию (IgG EA и ДНК ВЭБ в слюне), а также имеет место высокая превалентность IgG VCA и IgG EBNA.
7. Лица с реактивацией хронической инфекции являются источниками ВЭБ и представляют опасность для окружающих, однако подлежат официальному учету как больные инфекционным мононуклеозом преимущественно в детском возрасте, в то время как у взрослых инфекция проходит под маской иной патологии (другие инфекционные болезни, болезни системы кровообращения, органов дыхания, кожи и подкожной клетчатки и др.), либо протекает скрыто без выраженных клинических проявлений (подтверждением является выявление маркеров активной ВЭБ-инфекции у доноров крови и ее компонентов, допущенных к донации).
8. Эпидемический процесс ВЭБ-инфекции в целом не имеет существенных территориальных особенностей, что подтверждается отсутствием значимых различий в частоте выявления серологических и молекулярно-биологических маркеров и едиными тенденциями изменения показателей в зависимости от возраста. Однако в отдельных регионах (например, Республика Калмыкия) преобладает внутриутробное и раннее неонатальное инфицирование, что подтверждается высокой превалентностью маркеров хронической инфекции (IgG VCA и IgG

EBNA) и низкими уровнями заболеваемости инфекционным мононуклеозом детей 0–17 лет. Такие различия могут быть обусловлены как национальными особенностями культуры и быта населения территории, так и природно-климатическими характеристиками. Следствием влияния внешних негативных воздействий на частоту реактивации ВЭБ-инфекции может быть более высокая серопревалентность взрослого населения по IgG EBNA для регионов с мало комфортным климатом (зоны степей, полупустынь, пустынь и тундры). Отсутствие же сильной корреляционной связи между частотой выявления маркеров ВЭБ и плотностью населения исследуемых субъектов Российской Федерации еще раз подчеркивает роль реактиваций в эпидемическом процессе ВЭБ-инфекции, частота развития которых не зависит от механизма передачи.

Эпидемиологическое прогнозирование в ЭН за ВЭБ-инфекцией зависит от полноты учета и регистрации случаев заболеваний среди населения, а также от эффективности применяемых методов прогнозирования. Одним из таких современных методов является математическое моделирование. Создание математической модели распространенности ВЭБ-инфекции, учитывающей все стадии и формы болезни, является перспективным, поскольку позволит оценить не только состояние эпидемического процесса в конкретный период времени на конкретной территории, но и проанализировать эффективность проводимых профилактических (противоэпидемических) мероприятий.

Заключение

Таким образом, в настоящее время в Российской Федерации имеет место эпидемиологическое неблагополучие по ВЭБ-инфекции, требующее разработки и принятия комплекса адекватных управленческих решений.

К числу таких решений, направленных на внедрение и дальнейшее повышение эффективности ЭН за ВЭБ-инфекцией, следует отнести создание нормативной базы надзора путем корректировки действующих и разработки новых нормативно-методических документов, позволяющих ввести:

- стандартное определение случая ВЭБ-инфекции (активной – острой первичной и реактивации, а также хронической латентной) и новые подходы к учету и регистрации случаев,
- исследования материала мазков из носоглотки на наличие генетического материала ВЭБ в рамках мониторинга возбудителей гриппа и ОРВИ,
- алгоритмы обследования пациентов с инфекционными болезнями, патологией ЛОР-органов, системы кровообращения, органов дыхания, кожи и подкожной клетчатки, т.е. диагнозами, не исключающими наличие активной ВЭБ-инфекции, а также доноров органов, тканей и клеток с определением комплекса

неспецифических иммунологических маркеров (неоптерин, мелатонин, С-реактивный белок, АЛТ),

- стандартные операционные процедуры для медицинских работников по выявлению и изоляции больных активной ВЭБ-инфекцией, клинико-лабораторной диагностике активной ВЭБ-инфекции, регистрации и учету случаев активной ВЭБ-инфекции, а также использованию средств индивидуальной защиты и неспецифической иммунопрофилактики при контакте с пациентами с установленным диагнозом активной ВЭБ-инфекции или с подозрением на нее.

Кроме того, совершенствование ЭН за ВЭБ-инфекцией невозможно без продолжения научных исследований, чему будет способствовать

создание банка биологических образцов, содержащих ВЭБ и его маркеры.

Не менее значимой в рассматриваемом аспекте является профессиональная подготовка медицинских работников различных специальностей – участников ЭН. Включение вопросов клинико-диагностической, эпидемиологической и профилактической ВЭБ-инфекции в программные модули системы непрерывного медицинского образования становится требованием современной эпидемиологической ситуации.

И последнее, но важное организационно-методическое направление – разработка современных наглядных методов и средств информирования населения по вопросам клиники и профилактики ВЭБ-инфекции.

Литература

- Миндлина А. Я. Совершенствование информационных технологий и программного обеспечения – необходимая составляющая оптимизации системы эпидемиологического надзора. Медицинский альманах. 2012;3(22):47–50.
- Аксюткина Л. П. Эпидемиологический надзор как основа современного методического и научного подхода к анализу эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. 2012;1(83):86–92.
- Симонова Е. Г. Современный этап развития эпидемиологического надзора и перспективы его совершенствования. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017;16(4):4–7.
- Асратян А. А., Симонова Е. Г., Казарян С. М., Орлова О. А., Ильенкина К. В. и др. Эпштейна-Барр вирусная инфекция: современная ситуация и клинико-эпидемиологические особенности у женщин детородного возраста и новорожденных. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2017;6:25–31.
- Марданлы С. Г., Симонова Е. Г., Симонов В. В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. Орехово-Зуево, 2020.
- Демина О. И., Тихомиров Д. С., Чеботарева Т. А., Мазанкова Л. Н., Туполева Т. А. Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза. Детские инфекции. 2020;2:29–37.
- Соломай Т. В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза. Здравоохранение Российской Федерации. 2019;63(4):186–192. doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192
- Анганова Е. В., Ильина С. В., Козлова И. В., Малов И. В., Озарков О. Б. и др. Общая эпидемиология. Курс лекций / Москва, 2020.
- Edwards R.H., Seillier-Moiseiwits F., Raab-Traub N. Signature amino acid changes in latent membrane protein 1 distinguish Epstein-Barr virus strains. Virology, 1999; 261(1):79–95. doi: 10.1006/viro.1999.9855
- Сенюта Н. Б., Игнатова А. В., Ломая М. В., Гончарова Е. В., Щербак Л. Н. и др. Вирус Эпштейна-Барр у больных раком носоглотки и здоровых лиц в двух географически различных регионах России. Инфекция и иммунитет. 2017;7(1):41–50. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-41-50
- Сенюта Н. Б., Смирнова К. В., Дудик С. В., Гончарова Е. В., Щербак Л. Н., Гурцевич В. Э. Структурно-функциональная характеристика онкогена LMP1 у больных с опухолями, ассоциированными и не ассоциированными с вирусом Эпштейна-Барр. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016;2:71–75. doi: 10.18821/0208-0613-2016-34-2-71-75
- Смирнова К. В., Сенюта Н. Б., Ботезату И. В., Душенькина Т. Е., Лубенская А. К., Фроловская А. А. и др. Вирус Эпштейна-Барр у этнических татар: инфицированность и сиквенсные варианты онкогена LMP1. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(3):65–74. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-3-65-74
- Соломай Т. В., Семенов Т. А., Блох А. И. Распространённость антител к вирусу Эпштейна-Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор и метаанализ. Здравоохранение Российской Федерации. 2021;65(3):276–286. https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286
- Соломай Т. В., Семенов Т. А. Предотвращение передачи в медицинских организациях инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2021;100(1):36–41. https://dx.doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-1-36-41
- Соломай Т. В., Семенов Т. А., Филатов Н. Н., Костинов М. П., Ильина Н. И. Вирус Эпштейна-Барр: разработка вакцин. Иммунология. 2020;41(4):381–390. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390
- Avgil M, Ornoy A. Virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. Reprod Toxicol. 2006;21(4):436–45. doi: 10.1016/j.reprotox.2004.11.014.
- Dunmire SK, Grimm JM, Schmeling DO, Balfour HH, Hogquist KA. The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events. PLoS Pathog. 2015;11: e1005286.
- Осипова Л. С. Особенности течения и лечения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Медицина сегодня. 2011;18(387):6–7.
- Соломай Т. В., Семенов Т. А., Каражас Н. В., Рыбалкина Т. Н., Корниченко М. Н., Бошняк Р. Е. и др. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. Анализ риска здоровью. 2020;2:135–142. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng
- Мухнева С. А., Кухтевич Е. В., Гришина Ю. Ю., Попова Т. И., Мартынов Ю. В. Дифференциальная диагностика Эпштейна-Барр вирусного мононуклеоза и мононуклеозоподобного синдрома при ВИЧ-инфекции у взрослых на догоспитальном этапе. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2021;10(1):39–45. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-39-45
- Walling DM, Flaitz CM, Nichols CM. Epstein-Barr virus replication in oral hairy leukoplakia: response, persistence, and resistance to treatment with valacyclovir. J Infect Dis. 2003;188(6):883–890. doi: 10.1086/378072.
- Соломай Т. В., Семенов Т. А., Филатов Н. Н., Колбутова К. Б., Олейникова Д. Ю., Каражас 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
- Tachikawa R, Tomii K, Seo R, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, et al. Detection of herpes viruses by multiplex and real-time polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. Respiration. 2014; 87(4):279–86. doi: 10.1159/000355200.
- Соломай Т. В., Семенов Т. А., Филатов Н. Н., Ведунова С. Л., Лавров В. Ф., Смирнова Д. И. и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-8), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. Вопросы вирусологии. 2021;66(2):152–161. doi: 10.36233/0507-4088-40.
- Соломай Т. В., Семенов Т. А. Вирусные гепатиты В, С и инфекционный мононуклеоз: эпидемиологическое сходство и различия. Вопросы вирусологии. 2020;65(1):27–34. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-27-34
- Соломай Т. В., Семенов Т. А., Иванова М. Ю. Роль Эпштейна-Барр вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии печени. Вопросы вирусологии. 2019;64(5):215–220. doi: https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220
- Дроздова М. В., Карелин А. В., Ларионова С. Н., Быкова А. В., Гарифуллин М. М. Возможные причины отсутствия инволюции глоточной миндалины у подростков. Российская оториноларингология. 2019;18(4):39–43. doi: 10.18692/1810-4800-2019-4-39-43
- Karlıdağ T, Bulut Y, Keleş E, Alpay HC, Seyrek A, Orhan I, Karlıdağ GE, Kaygusuz I. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and adenoid adenoiditis. Kulak Burun Bogaz İhtis Derg. 2012;22(1):32–7. doi: 10.5606/kbbihtisas.2012.006.
- Gonzalez-Lucano LR, Vasquez-Armenta GV, Pereira-Suarez AL, Ramirez-de Arellano A, Ramirez-de Los Santos S, Lopez-Pulido EI. Prevalence of Epstein-Barrvirus DNA in tonsillar tissue from patients with chronic tonsillitis in Mexican population. J Infect Dev Ctries. 2019;13(8):764–767. doi: 10.3855/jidc.11424.
- Соломай Т. В., Семенов Т. А., Филатов Н. Н., Хабазов Р. И., Дупик Н. В., Дундуа Д. П. и др. Риск развития болезней системы кровообращения на примере нарушений ритма сердца у пациентов с серологическими маркерами Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Анализ риска здоровью. 2021;3:150–159. DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.15

Original Articles

31. Frølund UC, Nielsen SL, Hansen PB. Burkitt lymphoma is a highly malign tumour with a doubling time of twenty-four hours. *Ugeskr Laeger*. 2011;173(43):2714–8.
32. Yin H, Qu J, Peng Q, Gan R. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis. *Med Microbiol Immunol*. 2019; 208(5):573–583. doi: 10.1007/s00430-018-0570-1.
33. Юган Я. Л., Соцкая Я. А. Влияние комбинации современных препаратов на уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне нейтроциркуляторной дистонии, после перенесенного инфекционного мононуклеоза. *Клиническая медицина Казахстана*. 2013;4(30):52–59.
34. Fretzayas A, Moustaki M, Attalakos A, Brozou T, Nicolaïdou P. Acalculous cholecystitis or biliary dyskinesia for Epstein-Barr virus gallbladder involvement? *Prague Med Rep*. 2014;115(1–2):67–72. doi: 10.14712/23362936.2014.7.
35. Knöpfel N, Noguera-Morel L, Latour I, Torreló A. Viral exanthems in children: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37(3):213–226. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.009.
36. Фаткуллина Г. Р., Анохин В. А. Латероторакальная экзантема и герпетические инфекции у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(5):235–240. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-235-240
37. Бур Т. В., Дробунина Е. В., Петренко Е. П. Трудности в диагностике инфекционного мононуклеоза. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2020;1:40–42.
38. Kanakry J, Ambinder R. The biology and clinical utility of EBV monitoring in blood. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;391:475–99. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_17.
39. Cederberg LE, Rabinovitch MD, Grimm-Geris JM, Schmeling DO, Filtz EA, Condon LM, Balfour HH Jr. Epstein-Barr Virus DNA in Parental Oral Secretions: A Potential Source of Infection for Their Young Children. *Clin Infect Dis*. 2019;68(2):306–312. doi: 10.1093/cid/ciy464.
40. Sengar M, Chorghé S, Jadhav K, Singh S, Laskar SG, Pai P, et al. Cell-free Epstein-Barr virus-DNA in patients with nasopharyngeal carcinoma: Plasma versus urine. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1666–73. doi: 10.1002/hed.24297
41. Silver MI, Paul P, Sowjanya P, Ramakrishna G, Vedantham H, Kalpana B, et al. Shedding of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus from the genital tract of women in a periurban community in Andhra Pradesh, India. *J Clin Microbiol*. 2011;49(7):2435–9. doi: 10.1128/JCM.02206-10
42. Naumenko V, Tyulenov V, Kurilo L, Shileiko L, Evdokimov V, et al. Detection and quantification of human herpes viruses types 4–6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases. *Andrology*. 2014;2(5):687–94. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00232.x
43. Кузьмина Г. В., Демечук М. Ю., Кочетко К. Б., Федосеева И. В., Левит Р. М. Персистенция вируса Эпштейна–Барр в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей. *Инфекция и иммунитет*. 2012;1–2:286.
44. Семенов Т. А., Анянына Ю. В., Боев Б. В., Гинцбург А. Л. Банки биологических ресурсов в системе фундаментальных эпидемиологических и клинических исследований. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2011;5:5–9.
45. Соломай Т. В., Семенов Т. А., Каражас Н. В., Рыбалкина Т. Н., Веселовский П. А., Пульнова Н. Л. и др. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций. *Пермский медицинский журнал*. 2021;38(1):46–63. doi: 10.17816/pmj38146%63
46. Соломай Т. В., Семенов Т. А., Готвянская Т. П., Коноплева М. В., Давтян С. А., Суслов А. П., Ильина Н. И. Роль С-реактивного белка, неоптерина и мелатонина в диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Иммунология*. 2021;42(5):502–510.
47. Симонова Е. Г., Сергеев В. И. Предэпидемиологическая диагностика в системе риск-ориентированного эпидемиологического надзора над инфекционными болезнями. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(5):31–37. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-31-37
48. Соломай Т. В., Семенов 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.
49. Соломай Т. В., Куликова М. М. Осведомленность врачей об инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Санитарный врач*. 2019; 7:30–41.
50. Соломай Т. В., Исаева Е. И., Ветрова Е. Н., Чернышова А. И., Семенов Т. А., Пантелеева Л. Г. Оценка эффективности средств химической дезинфекции в отношении вируса Эпштейна–Барр. *Дезинфекционное дело*. 2021;3:40–48. DOI: 10.35411/2076-457X-2021-3-40-48
51. Соломай Т. В., Семенов Т. А., Кузин С. Н., Акимкин В. Г. Территориальные особенности эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 4. С. 81–89. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-81-89>

References

1. Mindlina A.Ja. Improving information technologies and software is a necessary component of optimizing the epidemiological surveillance system. *Medicinskij al'manah*. 2012;3(22):47–50 (In Russ.).
2. Aksjutina L.P. Epidemiological surveillance as the basis of a modern methodological and scientific approach to the analysis of the epidemiological situation of tuberculosis. *Bjulleten' VSNK SO RAMN*. 2012;1(83):86–92 (In Russ.).
3. Simonova E.G. The current stage of development of epidemiological surveillance and prospects for its improvement. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2017;16(4):4–7 (In Russ.).
4. Asratjan A.A., Simonova E.G., Kazarjan S.M., Orlova O.A., Il'enkina K.V., Raichin S.R., et al. Epstein-BARR viral infection: the current situation and clinical and epidemiological features in women of childbearing age and newborns. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2017;6:25–31 (In Russ.).
5. Mardany S.G., Simonova E.G., Simonov V.V. Herpesvirus infections: etiology and pathogenesis, clinic and laboratory diagnostics, epidemiology and prevention. *Orehovo-Zuevo*, 2020 (In Russ.).
6. Demina O. I., Tihomirov D. S., Chebotarjova T.A., Mazankova L.N., Tupoleva T.A. Clinical significance of virological methods for verifying the etiology of infectious mononucleosis. *Detskie infekcii*. 2020;2:29–37 (In Russ.).
7. Solomay T.V. Long-term dynamics of morbidity and territorial spread of infectious mononucleosis. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2019;63(4):186–192 (In Russ.). doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192
8. Anganova E.V., Il'ina S.V., Kozlova I.V., Malov I.V., Ogarkov O.B., Savilov E.D., et al. General epidemiology. *Kurs lekciy / Moskva*, 2020 (In Russ.).
9. Edwards R.H., Seillier-Moiseiwitsch F., Raab-Traub N. Signature amino acid changes in latent membrane protein 1 distinguish Epstein-Barr virus strains. *Virology*, 1999;261(1):79–95. doi: 10.1006/viro.1999.9855
10. Senjuta N.B., Ignatova A.V., Lomaja M.V., Goncharova E.V., Shherbak L.N., Dushen'kina T.E., et al. Epstein-BARR virus in patients with nasopharyngeal cancer and healthy individuals in two geographically different regions of Russia. *Infekcija i immunitet*. 2017;7(1):41–50 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-41-50
11. Senjuta N.B., Smirnova K.V., Diduk S.V., Goncharova E.V., Shherbak L.N., Gurcevic V.Je. Structural and functional characteristics of the LMP1 oncogene in patients with tumors associated and not associated with Epstein—Barr virus. *Molekuljarnaja genetika, mikrobiologija i virusologija*. 2016;2:71–75 (In Russ.). doi: 10.18821/0208-0613-2016-34-2-71-75
12. Smirnova K.V., Senjuta N.B., Botezatu I.V., Dushen'kina T.E., Lubenskaja A.K., Frolovskaja A.A., et al. Epstein-BARR virus in ethnic Tatars: infection and sequence variants of the LMP1 oncogene. *Uspehi molekularnoj onkologii* 2018;5(3):65–74 (In Russ.). doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-3-65-74
13. Solomay T.V., Semenenko T.A., Bloh A.I. The prevalence of antibodies to the Epstein-BARR virus in different age groups of the population of Europe and Asia: a systematic review and meta-analysis. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2021;65(3):276–286 (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286>
14. Solomay T.V., Semenenko T.A. Prevention of transmission in medical organizations of infection caused by the Epstein-Barr virus (literature review). *Gigiena i sanitarija*. 2021; 100(1):36–41 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-1-36-41>
15. Solomay T.V., Semenenko T. A., Filatov N. N., Kostinov M.P., Il'ina N.I. Epstein-Barr virus: vaccine development. *Immunologija*. 2020;41(4):381–390 (In Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390
16. Avgil M, Ornoy A. Virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reprod Toxicol*. 2006;21(4):436–45. doi: 10.1016/j.reprotox.2004.11.014.
17. Dunmire SK, Grimm JM, Schmeling DO, Balfour HH, Hogquist KA. The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events. *PLoS Pathog*. 2015;11: e1005286.
18. Osipova L.S. Features of the course and treatment of infection caused by the Epstein-Barr virus. *Medicina segodnja*. 2011;18(387):6–7 (In Russ.).
19. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Bosh'jan R.E., et al. Risk assessment of infection with herpesviruses during transfusion of donor blood and its components. *Health risk analysis*. 2020;2:135–142 (In Russ.). doi: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng
20. Mihneva S.A., Kuhtevich E.V., Grishina Ju.Ju., Popova T.I., Martynov Ju.V. Differential diagnosis of Epstein-BARR viral mononucleosis and mononucleoside syndrome in HIV infection in adults at the prehospital stage. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenie*. 2021;10(1):39–45 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-39-45>
21. Walling DM, Flaitz CM, Nichols CM. Epstein-Barr virus replication in oral hairy leukoplakia: response, persistence, and resistance to treatment with valacyclovir. *J Infect Dis*. 2003;188(6):883–890. doi: 10.1086/378072.
22. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Kolbutova K.B., Olejnikova D.Ju., Karazhas N.V. The role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal rise in the incidence of upper respiratory tract infections. *Detskie infekcii*. 2020;19(3):5–11 (In Russ.). doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11
23. Tachikawa R, Tomii K, Seo R, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, et al. Detection of herpes viruses by multiplex and real-time polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2014;87(4):279–86. doi: 10.1159/000355200.
24. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Vedunova S.L., Lavrov V.F., Smirnova D.I., Grachjova A.V., Fajzuloev E.B. Reactivation of infection caused by Epstein-BARR virus (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), against the background of COVID-19: epidemiological features. *Voprosy virusologii*. 2021;66(2):152–161 (In Russ.). doi: 10.36233/0507-4088-40

25. Solomay T.V., Semenenko T.A. Viral hepatitis B, C and infectious mononucleosis: epidemiological similarities and differences. *Voprosy virusologii*. 2020;65(1):27–34 (In Russ.). doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-27-34
26. Solomay T.V., Semenenko T.A., Ivanova M.Ju. The role of Epstein-Barr viral infection and hepatitis B and C in liver pathology. *Voprosy virusologii*. 2019;64(5):215–220 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220>
27. Drozdova M.V., Karelina A.V., Laronova S.N., Bykova A.V., Garifullin M.M. Possible reasons for the absence of pharyngeal tonsil involution in adolescents. *Rossijskaja otorinolaringologija*. 2019;18(4):39–43 (In Russ.). doi: 10.18692/1810-4800-2019-4-39-43
28. Karlıdağ T., Bulut Y., Keleş E., Alpay H.C., Seyrek A., Orhan I., Karlıdağ G.E., Kaygusuz İ. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.* 2012;22(1):32–7. doi: 10.5606/kbbihtisas.2012.006.
29. Gonzalez-Lucano LR, Vasquez-Armenta GV, Pereira-Suarez AL, Ramirez-de Arellano A, Ramirez-de Los Santos S, Lopez-Pulido EI. Prevalence of Epstein-Barr virus DNA in tonsillar tissue from patients with chronic tonsillitis in Mexican population. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(8):764–767. doi: 10.3855/jidc.11424.
30. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Habazov R.I., Dupik N.V., Dundua D.P., et al. Risk razvitiya boleznej sistemy krovoobrashhenija na primere narushenij ritma serdca u pacientov s serologicheskimi markerami Jepshtejna-Barr virusnoj infekcii. Analiz riska zdorov'ju. 2021;3:150–159 (In Russ.). DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.15
31. Frølund UC, Nielsen SL, Hansen PB. Burkitt lymphoma is a highly malignant tumour with a doubling time of twenty-four hours. *Ugeskr Laeger*. 2011;173(43):2714–8.
32. Yin H, Qu J, Peng Q, Gan R. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis. *Med Microbiol Immunol*. 2019;208(5):573–583. doi: 10.1007/s00430-018-0570-1.
33. Jugan Ja.L., Sockaja Ja.A. The effect of a combination of modern drugs on the level of circulating immune complexes in patients with non-alcoholic steatohepatitis on the background of neurocirculatory dystonia, after infectious mononucleosis. *Klinicheskaja medicina Kazahstana*. 2013;4(30):52–59 (In Russ.).
34. Fretzayas A., Moustaki M., Attilakos A., Brozou T., Nicolaidou P. Acalculous cholecystitis or biliary dyskinesia for Epstein-Barr virus gallbladder involvement? *Prague Med Rep*. 2014;115(1–2):67–72. doi: 10.14712/23362936.2014.7.
35. Knöpfel N, Noguera-Morel L, Latour I, Torrello A. Viral exanthems in children: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37(3):213–226. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.009.
36. Fatkullina G.R., Anohin V.A. Laterothoracic exanthema and herpetic infections in children. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019;64(5):235–240 (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-235-240
37. Bir T.V., Drobunina E.V., Petrenko E.P. Difficulties in the diagnosis of infectious mononucleosis. *Zdravoohranenie Jugry: opyt i innovacii*. 2020;1:40–42 (In Russ.).
38. Kanakry J, Ambinder R. The biology and clinical utility of EBV monitoring in blood. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;391:475–99. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_17.
39. Cederberg LE, Rabinovitch MD, Grimm-Geris JM, Schmeling DO, Filtz EA, Condon LM, Balfour HH Jr. Epstein-Barr Virus DNA in Parental Oral Secretions: A Potential Source of Infection for Their Young Children. *Clin Infect Dis*. 2019;68(2):306–312. doi: 10.1093/cid/ciy464.
40. Sengar M, Chorgha S, Jadhav K, Singh S, Laskar SG, Pai P, et al. Cell-free Epstein-Barr virus-DNA in patients with nasopharyngeal carcinoma: Plasma versus urine. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1666–73. doi: 10.1002/hed.24297.
41. Silver MI, Paul P, Sowjanya P, Ramakrishna G, Vedantham H, Kalpana B, Shah KV, Gravitt PE. Shedding of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus from the genital tract of women in a periurban community in Andhra Pradesh, India. *J Clin Microbiol*. 2011;49(7):2435–9. doi: 10.1128/JCM.02206-10.
42. Naumenko V, Tyulenev Y, Kurilo L, Shileiko L, Sorokina T, Evdokimov V, Yakovleva V, Kovalyuk V, Malolina E, Kulibin A, Gomberg M, Kushch A. Detection and quantification of human herpes viruses types 4–6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases. *Andrology*. 2014;2(5):687–94. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00232.x.
43. Kuz'mina G.V., Demenchuk M.Ju., Kochetko K.B., Fedoseeva I.V., Levit R.M. Persistence of Epstein-BARR virus in the gastric mucosa in chronic gastroduodenitis in children. *Infekcija i immunitet*. 2012;1–2:286 (In Russ.).
44. Semenenko T.A., Anan'ina Ju.V., Boev B.V., Gincburg A.L. Banks of biological resources in the system of fundamental epidemiological and clinical research. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2011;5:5–9 (In Russ.).
45. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Veselovskij P.A., Pul'nova N.L., et al. Features of changes in the indicators of the immune status of persons with active and latent forms of herpesvirus infections. *Permskij medicinskij zhurnal*. 2021;38(1):46–63 (In Russ.). doi: 10.17816/pmj38146%63
46. Solomay T.V., Semenenko T.A., Gotvinskaja T.P., Konopleva M.V., Davtjan S.A., Suslov A.P., Il'ina N.I. The role of C-reactive protein, neopterin and melatonin in the diagnosis of Epstein-BARR virus infection. *Immunologija*. 2021;42(5):502–510 (In Russ.).
47. Simonova E.G., Sergevin V.I. Pre-epidemic diagnostics in the system of risk-oriented epidemiological surveillance of infectious diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(5):31–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-31-37>
48. Solomay T.V., Semenenko T.A., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Romenskaja Je.V., Karazhas N.V. COVID-19 and the risk of reactivation of herpesvirus infection. *Aktual'nye voprosy*. 2021;11(2):55–62 (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55–62
49. Solomay T.V., Kulikova M.M. Awareness of doctors about the infection caused by the Epstein-Barr virus. *Sanitarnyj vrach*. 2019;7:30–41 (In Russ.).
50. Solomay T.V., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Semenenko T.A., Panteleeva L.G. Evaluation of the effectiveness of chemical disinfection agents against Epstein-BARR virus. *Dezinfekcionnoe delo*. 2021;3:40–48 (In Russ.). DOI: 10.35411/2076-457X-2021-3-40-48
51. Solomay T.V., Semenenko T.A., Kuzin S.N., Akimkin V.G. Territorial features of the epidemic process of infection caused by the Epstein-Barr virus. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2021;10(4):81–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-81-89>.

Об авторах

- **Татьяна Валерьевна Соломай** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства высшего образования и науки Российской Федерации, 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, д.5а; заместитель руководителя, Межрегиональное управление №1 ФМБА России, 123182, г. Москва, 1-й Пехотный пер., д.6. +7 (499) 720-49-17, solomay@rambler.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>.
- **Елена Геннадиевна Симонова** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (925) 027-61-21, simonova_e_g@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0001-7179-9890.
- **Татьяна Анатольевна Семененко** – руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия; профессор кафедры инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (сеченовский Университет). +7 (499) 190-72-56; semenenko@gamaleya.org. ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.

Поступила: 11.11.2021. Принята к печати: 08.02.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatyana V. Solomay** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of epidemiological analysis and monitoring of infectious diseases, I. I. Mechnikov research Institute of vaccines and serums of the Ministry of higher education and science of the Russian Federation, 5A Maly Kazenny pereulok, Moscow, 105064, Russia; Deputy head, interregional Department no. 1 of the FMBA of Russia, 6,1st Infantry lane, Moscow, 123182, Russia. +7 (499) 720-49-17, solomay@rambler.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>.
- **Elena G. Simonova** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Institute of Professional Education, Sechenov University, Russia. +7 (925) 027-61-21, simonova_e_g@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0001-7179-9890.
- **Tatiana A. Semenenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Epidemiology Department, FSBI «National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; Professor of the Infectiology and Virology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. +7 (499) 190-72-56; semenenko@gamaleya.org. ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.

Received: 11.11.2021. Accepted: 08.02.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.