



КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР 1-ГО ТИПА, У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

М.И. Попкова¹, О.В. Уткин¹, Е.А. Соболева², Е.Н. Филатова¹, Д.А. Брызгалова¹, Н.А. Сахарнов¹

¹ Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

² Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Нижний Новгород, Россия

The clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus type 1 in hospitalized children

M.I. Popkova¹, O.V. Utkin¹, E.A. Soboleva², E.N. Filatova¹, D.A. Bryzgalova¹, N.A. Sakharnov¹

¹ Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician

I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Цель: клиничко-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного генотипом 1 вируса Эпштейна – Барр, у госпитализированных детей.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили лейкоциты крови и слюна детей в возрасте 1–17 лет, госпитализированных с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз», вызванный ВЭБ (n=67). Для дифференциальной детекции ВЭБ-1/ВЭБ-2 в работе применялся оптимизированный однораундовый вариант ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле. Клинические симптомы и лабораторные данные пациентов анализировали отдельно и объединяя их в группы признаков. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования R и среды RStudio.

Результаты. У всех детей в лейкоцитах крови и слюне выявлен только один тип вируса (ВЭБ-1). Получены первые данные о клиничко-лабораторных признаках ВЭБ-1-инфекционного мононуклеоза, характеризующегося типичным симптомокомплексом. Определен возрастной критерий разделения пациентов на группы младшего (1–5 лет) и старшего (6–17 лет) возраста, которые характеризовались наиболее выраженными различиями проявлений манифестной ВЭБ-1-инфекции. У детей младшего возраста ведущим являлся синдром интоксикации, у детей старшего возраста более выражены признаки цитолитического синдрома. По лабораторным данным в возрастной группе 1–5 лет чаще наблюдали моноцитопению и снижение гемоглобина, а у детей 6–17 лет – лимфоцитоз, моноцитоз, повышенные уровни печеночных трансаминаз и гемоглобина.

Заключение. Впервые проведено типирование вируса Эпштейна – Барр у детей при инфекционном мононуклеозе. Доминирующим генотипом вируса при инфекционном мононуклеозе у детей, проживающих на территории крупного города европейской части России, является ВЭБ-1. Впервые дана характеристика ВЭБ-1-

Abstract

Aim. The aim of the study was to provide clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus (EBV) genotype 1 in hospitalized children.

Materials and methods. The material of the study was blood leukocytes and saliva of children aged 1-17 years, hospitalized with a diagnosis of infectious mononucleosis caused by EBV (n=67). For differential detection of EBV-1/EBV-2, we used an optimized one-round PCR variant with electrophoretic detection of amplification products in agarose gel. Clinical symptoms and laboratory data of patients were analyzed separately and combined into groups of signs. Statistical data processing was carried out using the R programming language and the RStudio environment.

Results. In all children, only one type of virus (EBV-1) was detected in blood leukocytes and saliva. The first data on clinical and laboratory signs of EBV-1 infectious mononucleosis, characterized by a typical symptom complex, have been obtained. The age criterion for dividing patients into groups of younger (1–5 years) and older (6–17 years) age, which were characterized by the most pronounced differences in the manifestations of overt EBV-1 infection, was determined. In young children, the leading was the syndrome of intoxication, in older children, signs of cytolytic syndrome were more pronounced. According to laboratory data, in the age group of 1–5 years, monocytopenia and a decrease in hemoglobin were more often observed, and in children of 6–17 years, lymphocytosis, monocytosis, elevated levels of hepatic transaminases and hemoglobin.

Conclusion. For the first time, EBV typing was performed in children with infectious mononucleosis. The dominant genotype of the virus in infectious mononucleosis in children living in the territory of a large city in the European part of Russia is EBV-1. For the first time, the characteristics of EBV-1 infection are given. The data obtained on the different severity of clinical and laboratory signs of the disease are prerequisites for continuing research aimed at finding

инфекции. Полученные данные о различной выраженности клинических и лабораторных признаков заболевания являются предпосылками для продолжения исследований, направленных на поиск взаимосвязи особенностей клинического течения инфекции и генетической гетерогенности популяции вируса Эпштейна – Барр.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр, инфекционный мононуклеоз, дети, ВЭБ-1, ВЭБ-2, ДНК ВЭБ, ПЦР, генотипирование.

Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) в настоящее время остается актуальным заболеванием. В Российской Федерации (РФ) в возрастной структуре ИМ преобладают дети до 14 лет, составляя 76,9% случаев [1]. За последнее десятилетие ИМ постоянно входит в рейтинг инфекционных болезней, представляющих наибольшую экономическую значимость (по данным 2021 г. экономический ущерб составил 2 214 282,2 тыс. рублей) [2]. Известно, что ИМ является наиболее частой нозологической формой проявления первичной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) (99,8%), реже встречается при реактивации этого вируса (18,2 – 84,6%) [3, 4].

В клиническом аспекте проблема ИМ относительно давно и широко изучается, в том числе российскими специалистами в области педиатрии и детской инфектологии. Типичный для данной нозологической формы симптомокомплекс достаточно четко охарактеризован (лихорадка, интоксикация, острый тонзиллит, аденоидит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) [3, 5, 6]. Однако данные о частоте и выраженности отдельных признаков разнятся. Выявлены особенности проявлений ИМ в зависимости от этиологии заболевания, в разрезе разных возрастных групп, а также в сравнении первичной ВЭБ-инфекции или ее реактивации [3, 6 – 12]. Вопрос взаимосвязи клинико-лабораторных показателей при ИМ с молекулярно-генетическими характеристиками самого вируса остается неизученным.

По данным литературы, популяция ВЭБ отличается выраженным генетическим разнообразием. Исторически первой классификацией ВЭБ и, как подтверждают современные работы зарубежных авторов, главным паттерном генетического разнообразия вируса является разделение на два основных типа – тип 1 и тип 2 (ВЭБ-1 и ВЭБ-2 соответственно) [13 – 16]. В РФ только начинают появляться первые публикации, посвященные оценке распространенности разных типов ВЭБ [17, 18]. До настоящего времени эти исследования проводились исключительно среди взрослого условно здорового населения.

the relationship between the characteristics of the clinical course of the infection and the genetic heterogeneity of the EBV population.

Key words: Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, children, EBV-1, EBV-2, EBV DNA, PCR, genotyping.

Цель исследования – клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного генотипом 1 вируса Эпштейна – Барр, у госпитализированных детей.

Материалы и методы исследования

Характеристика пациентов

Проведен анализ клинико-лабораторных показателей при ИМ, вызванном ВЭБ (ВЭБ-ИМ), у 67 детей в возрасте 1 – 17 лет, находившихся на лечении в Детской инфекционной больнице № 8 г. Нижнего Новгорода [19]. При диагностике ИМ руководствовались критериями, изложенными в национальных клинических рекомендациях [5]. Этиологическая расшифровка ИМ проводилась на основе методов ИФА и ПЦР. Серологические исследования для определения специфических антител к ВЭБ (анти-VCA IgM, анти-VCA IgG с оценкой авидности, анти-EA IgG) выполнены с использованием ИФА-наборов производства НПО «Диагностические системы» (Россия) на базе клинико-диагностической лаборатории медицинской организации. ПЦР-исследования для детекции ДНК ВЭБ и последующего генотипирования проводились в лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (ННИИЭМ) им. академика И.Н. Блохиной.

На основе данных медицинских карт стационарного больного для каждого пациента проведен комплексный анализ, включая оценку клинических признаков, результатов общеклинического, стандартного биохимического анализа крови и ИФА. Результаты лабораторных исследований сравнивали с референсными значениями для соответствующего пола и возраста каждого ребенка и затем ранжировали на три категории – снижен, норма, повышен. При оценке степени выраженности клинических признаков и тяжести заболевания применялась балльная система, разработанная О.А. Поповой и др. [20]. При легкой степени выраженности признака его оценивали в 0,5 балла, при средней степени – 1,0 балл, при тяжелой – 2,0 балла. После оценки каждого признака полученные баллы суммировали и при сумме до 14 баллов определяли легкую степень тяжести ИМ, при

сумме от 15 до 28 баллов — среднюю степень тяжести ИМ, при сумме от 29 и более — тяжелую степень тяжести ИМ.

Соблюдение этических требований

Информированное согласие родителей или опекунов на проведение исследовательской работы в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013) было получено лечащими врачами медицинской организации. Работа получила одобрение на заседании локального этического комитета ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной (Протокол № 3 от 11.11.2021 г.).

Сбор биологического материала

Материалом для исследования послужила цельная периферическая кровь, стабилизированная КЗЭДТА, и нестимулированная смешанная слюна (далее — слюна). Сбор биоматериала производили однократно в первые 3 дня госпитализации. В работе использовались остаточные количества образцов цельной крови, полученных для проведения стандартных диагностических исследований в клинической практике. При необходимости биоматериал хранили до момента исследования при -80°C .

Определение ДНК ВЭБ

Для получения фракции лейкоцитов периферической крови использовали реагент «Гемолитик» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Пробоподготовку слюны выполняли оптимизированным нами ранее способом [21]. Выделение тотальной нуклеиновой кислоты проводили с помощью комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) с модификациями [21, 22]. Выявление и количественное определение ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови и слюне выполняли с помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с применением коммерческого набора «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) на амплификаторе Rotor-Gene Q 5plex HRM («Qiagen», Германия). Лабораторный протокол на всех этапах ПЦР-РВ соблюдали согласно инструкции производителя. При обнаружении ДНК ВЭБ результаты выражали в количественном формате: при исследовании лейкоцитов крови в копиях ДНК ВЭБ на 10^5 клеток (копии ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток); при тестировании слюны — в ко-

личестве копий ДНК ВЭБ на мл пробы (копии ДНК ВЭБ/мл).

Дифференциальная детекция ВЭБ-1/ВЭБ-2 методом ПЦР

Для отдельной детекции основных типов ВЭБ (ВЭБ-1 и ВЭБ-2) применен оптимизированный нами ранее вариант однораундовой ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле [21, 22].

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполнен на основе языка программирования R версия 4.1.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Inc)¹ и среды RStudio версия 2022.02.0 + 443 «Prairie Trillium» Release (RStudio, PBC)². Количественные показатели представляли в виде $Me [Q1; Q3]$ (где Me — медиана, $Q1$, $Q3$ — первый и третий квартили). Частоту показателя (долю) описывали с указанием стандартного отклонения ($P \pm \sigma$) в %.

Для сравнительной оценки повозрастных различий проявлений ИМ все имеющиеся сведения о клинических и лабораторных показателях были объединены в 8 групп признаков: синдром интоксикации (рвота, вялость, беспокойство, снижение аппетита, нарушение сна, тахикардия, приглушение тонов сердца), синдром острого воспаления рото- и носоглотки (увеличение миндалин, гиперемия, налет, заложенность носа, отечность лица, храп), лимфаденопатия (увеличение лимфатических узлов), гепатоспленомегалия (увеличение печени и селезенки), синдром цитолиза и нарушения билирубинового обмена печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин общий, прямой и непрямой), лейкоцитарные показатели (количество лейкоцитов, из них доля лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, ядерный индекс интоксикации (ЯИИ)), гематологические показатели (количество эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), биохимические показатели крови (общий белок, глюкоза, мочевины).

Для получения значения выраженности группы симптомов складывали по модулю значения баллов всех симптомов и признаков, входящих в группу. Для нивелирования возможных различий, обусловленных полом и возрастом пациентов, количественные параметры из групп симптомов (биохимия крови, синдром цитолиза и нарушение

⁶ СП 30.13330.2020 «Внутренний водопровод и канализация зданий» [Sanitary rules and regulations 30.13330.2020 «Internal water supply and sewerage of buildings». (In Russ.)]

⁷ Постановление Правительства от 19.10.2012 г. № 1069 [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1069 of October 19, 2012 (In Russ.)]

ния билирубинового обмена печени, гематологические показатели, лейкоцитарные показатели) также выражали в категориях -1/0/1, где -1 соответствовал значениям ниже возрастной и половой нормы, 0 — значениям в пределах возрастной и половой нормы, 1 — значениям, превышающим возрастную и половую норму.

Для определения порогового возрастного значения действовали согласно разработанному нами алгоритму. Всех пациентов разделяли на группы младшего (возраст менее пограничного) и старшего (возраст равен пограничному или больше) возраста. В качестве пограничного последовательно устанавливали каждое из значений возраста пациентов от минимального до максимального (от 1 до 17 лет с шагом в один год). Для каждого пограничного возрастного значения с применением мультипараметрического рангового теста [23] и метода кросс-валидации рассчитывали условное различие групп младшего и старшего возраста по тестируемым показателям, выраженное в усредненном коэффициенте Q2. В качестве пограничного устанавливали такое значение возраста, которое обеспечивало максимальное значение усредненного Q2.

Особенности течения заболевания у детей младшего и старшего возраста анализировали на основании комплекса данных о симптомах, структурированных в группы признаков, с применением множественного факторного анализа [24]. Для анализа использовали 2 первых измерения (2 первые компоненты), суммарно объясняющих 32,46% дисперсии. Значимость переменных групп симптомов и симптомов по отдельности оценивали, анализируя их вклад (contribution) в состав компонент. Переменные, обладавшие существенным вкладом, использовали для поиска различий между пациентами младшего и старшего возраста.

Для выявления различий тестируемых параметров между двумя группами сравнения использовали U-критерий Манна — Уитни. В случае сравнения групп по множеству признаков предварительно выполняли мультипараметрический ранговый тест, а итоговые значения «p» корректировали с применением поправки Бенждамини — Хохберга. Для выявления взаимосвязи между 2 переменными использовали критерий Фишера, критерий χ^2 с поправкой Йетса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На первом этапе исследования все полученные образцы лейкоцитов крови и слюны каждого пациента тестировались с помощью количественной ПЦР-РВ. ДНК ВЭБ была обнаружена в лейкоцитах крови и в слюне у всех пациентов с ВЭБ-ИМ.

Вирусная нагрузка в лейкоцитах крови составила 190 [80; 601] копий/ 10^5 клеток, в слюне — 1 958 681 [408 747; 5 977 599] копий/мл.

На этапе дифференциальной оценки основных типов ВЭБ во всех пробах лейкоцитов крови и слюны, положительных на ДНК ВЭБ, проводилось типирование вируса. Применялся оптимизированный ранее протокол однораундовой ПЦР, позволяющий детектировать ВЭБ-1 и ВЭБ-2. Обнаружено, что во всех случаях ВЭБ-ИМ в лейкоцитах крови и слюне у детей выявлялся только ВЭБ-1.

В связи с тем, что типирование ВЭБ у детей с ИМ проведено в РФ впервые, важной является клиническая характеристика данного заболевания. Среди анализируемых случаев ВЭБ-1-ИМ медиана возраста детей составила 5 [2; 10] лет. В по-возрастной структуре заболевших доля детей раннего возраста составила $26,1 \pm 5,4\%$, дошкольников 3–6 лет — $33,3 \pm 5,8\%$, школьников 7–14 лет — $27,6 \pm 5,8\%$, подростков 15–17 лет — $13,0 \pm 4,1\%$. Из общего числа заболевших $55,4 \pm 6,2\%$ были лица мужского пола и $44,6 \pm 6,2\%$ женского пола. У детей в возрасте от 1 до 6 лет случаев госпитализации мальчиков было в 1,7 раза больше, чем девочек ($p = 0,016$).

Отягощенный преморбидный фон имели $19,4 \pm 4,7\%$ больных. При этом у половины их них присутствовали психоневротические расстройства, реже хроническая патология ЛОР-органов или аллергические заболевания.

Во всех случаях ИМ у детей протекал типично. Такие ведущие синдромы ИМ, как лихорадка, интоксикация, лимфаденопатия и поражение рото- и носоглотки присутствовали у всех пациентов, гепатоспленомегалия развилась у $91,3 \pm 3,4\%$ госпитализированных детей. Максимальные значения температуры тела индивидуально варьировали от $37,0^\circ\text{C}$ до $40,8^\circ\text{C}$. Лихорадка сохранялась в среднем 7 [5; 10] дней, у трети пациентов продолжительность ее превысила 9 дней (максимально до 23 дней у подростка мужского пола 15 лет). Общая интоксикация проявлялась у всех детей ухудшением самочувствия. При этом заболевание характеризовалось появлением таких симптомов, как вялость ($84,6 \pm 4,3\%$), снижение аппетита ($72,3 \pm 4,6\%$), нарушение сна ($53,8 \pm 6,2\%$), беспокойство ($49,2 \pm 6,2\%$), рвота ($9,0 \pm 3,5\%$) с разной степенью их выраженности и вариабельным сочетанием у каждого ребенка. Частота выявления тахикардии составила $66,1 \pm 5,3\%$ случаев, а приглушение тонов сердца отмечалось у $46,2 \pm 6,2\%$ детей.

Одним из ранних проявлений заболевания были клинические признаки воспаления носоглоточных миндалин (аденоидита): затруднение носового дыхания ($92,3 \pm 3,3\%$), появление храпа ($69,2 \pm 5,7\%$), пастозность лица и отечность век ($64,6 \pm 5,9\%$). Кроме того, у всех детей выявлено по-

ражение ротоглотки, которое характеризовалось гиперемией разлитого характера разной степени выраженности. У большей части детей ($64,6 \pm 5,9\%$) развился лакунарный тонзиллит, а в $15,5 \pm 4,5\%$ случаев диагностирован пленчатно-некротический тонзиллит. Гипертрофия небных миндалин I, II, III степени наблюдалась суммарно у $97,0 \pm 2,1\%$ пациентов.

Лимфопролиферативный синдром как один из наиболее характерных признаков ИМ выявлялся у всех госпитализированных детей. Преимущественно наблюдалось увеличение лимфоузлов шейной группы: подчелюстных у 100%, заднешейных у $97,7 \pm 2,9\%$, в том числе с образованием «пакетов» в $19,6 \pm 4,9\%$ случаев. При этом у $11,6 \pm 3,8\%$ установлена генерализованная лимфаденопатия с вовлечением в патологический процесс подмышечных ($6,1 \pm 2,9\%$) и паховых ($11,6 \pm 3,8\%$) лимфоузлов.

Практически у всех детей выявлялся гепатолиенальный синдром. Гепатомегалия установлена в $91,3 \pm 3,8\%$ случаев. У $13,9 \pm 4,3\%$ пациентов наблюдалось увеличение размеров печени до 3 см и более ниже края реберной дуги. Селезенка была увеличена у $75,4 \pm 4,8\%$ больных. Практически у каждого пятого пациента селезенка выступала из-под края реберной дуги свыше 2 см.

Экзантема сопровождала $30,8 \pm 5,7\%$ случаев заболевания ИМ. Сыпь, как правило, носила полиморфный характер (пятнисто-папулезная, сливная, петехиальная). При этом связь с приёмом, преимущественно на догоспитальном этапе, антибактериальных препаратов (аугментин, флемоксин, амоксиклав) на фоне развития ВЭБ-1-инфекции была выявлена у 15 из 20 пациентов (критерий $\phi = 0,822$, $p < 0,001$). Только у $7,6 \pm 5,9\%$ детей развилась истинная сыпь. Если ассоциированная с антибиотиками сыпь сохранялась в течение 3–8 дней, то в остальных случаях продолжительность ее была 12 дней и более.

Только у 1 больного (подросток женского пола 17 лет) выявлялся синдром желтухи, который проявлялся иктеричностью склер, сопровождался билирубинемией до $27,3$ мкмоль/л и увеличением АЛТ и АСТ на 5 норм. Синдромы миалгии и артралгии среди анализируемых случаев отсутствовали.

Оценка степени выраженности выявленных у детей основных клинических симптомов ВЭБ-1-ИМ с помощью алгоритма, предложенного О.А. Поповой и др. [20], представлена в таблице 1.

При оценке изменений лабораторных показателей нами применялся дифференцированный подход, основанный на педиатрических нормах с учетом возраста и пола каждого ребенка. Резуль-

Таблица 1

Выраженность выявленных клинических симптомов ВЭБ-1-ИМ у детей

Клинический признак	Распределение степени выраженности выявленных признаков [20], ($P \pm \sigma_p, \%$)		
	легкая	средняя	тяжелая
Снижение аппетита	$27,7 \pm 5,6$	$58,5 \pm 6,1$	$13,8 \pm 4,3$
Вялость	$15,4 \pm 4,5$	$69,2 \pm 5,7$	$15,4 \pm 4,5$
Беспокойство	$50,8 \pm 6,2$	$36,9 \pm 5,9$	$12,5 \pm 4,1$
Нарушение сна	$46,2 \pm 6,2$	$46,2 \pm 6,2$	$7,6 \pm 3,3$
Наличие рвоты	$91,0 \pm 3,5$	$6,0 \pm 2,9$	$3,0 \pm 2,5$
Тахикардия	$33,9 \pm 5,9$	$66,1 \pm 5,9$	0
Приглушение тонов сердца	$53,8 \pm 6,2$	$46,2 \pm 6,2$	0
Температура тела	$11,9 \pm 3,9$	$49,3 \pm 6,2$	$38,8 \pm 6,0$
Длительность лихорадки	$32,8 \pm 5,8$	$32,8 \pm 5,8$	$34,4 \pm 5,8$
Лимфоузлы подчелюстные	$58,2 \pm 6,1$	$22,4 \pm 5,1$	$19,4 \pm 4,9$
Лимфоузлы заднешейные	$25,3 \pm 5,1$	$46,3 \pm 6,2$	$13,4 \pm 4,2$
Миндалины	$26,1 \pm 5,5$	$63,1 \pm 5,9$	$10,8 \pm 3,8$
Носовое дыхание	$7,7 \pm 3,3$	$53,9 \pm 6,3$	$38,4 \pm 6,0$
Отечность лица	$35,4 \pm 5,9$	$50,8 \pm 6,2$	$13,8 \pm 4,3$
Храп	$30,8 \pm 5,7$	$69,2 \pm 5,7$	0
Гиперемия в ротоглотке	0	$93,9 \pm 2,9$	$6,1 \pm 2,9$
Налеты	$20,0 \pm 4,9$	$64,6 \pm 5,9$	$15,4 \pm 4,5$
Гепатомегалия	$36,9 \pm 6,0$	$49,2 \pm 6,2$	$13,9 \pm 4,3$
Спленомегалия	$44,6 \pm 6,2$	$33,9 \pm 5,9$	$21,5 \pm 5,1$
Экзантема	$69,2 \pm 5,7$	$30,8 \pm 5,7$	0

таты выявленных отклонений лабораторных показателей общеклинического и биохимического анализа крови в период разгара заболевания представлены в таблице 2.

В общеклиническом анализе крови типичные для ВЭБ-ИМ изменения, такие как лейкоцитоз, лимфоцитоз и моноцитоз, присутствовали в $76,9 \pm 5,2\%$, $69,2 \pm 5,7\%$ и $26,2 \pm 5,4\%$ случаев соответственно (см. табл. 2). В то же время сегментоядерные нейтрофилы были понижены у $69,2 \pm 5,7\%$ пациентов, а у $32,3 \pm 5,8\%$ детей наблюдалась моноцитопения. Атипичные мононуклеары в периферической крови обнаруживались у $10,8 \pm 3,8\%$ детей, при этом их количество в образцах колебалось от 7 до 23%. Кроме того, отмечалась относительно высокая доля заболевших с измененными показателями «красной» крови. Уровень СОЭ (по Панченкову) варьировал от 2 до 54 мм/ч, при этом его повышенные значения определялись у $67,7 \pm 5,8\%$ пациентов. Изменение количества тромбоцитов характеризовалось как их повышением, так и снижением.

При биохимическом исследовании крови повышение АЛТ наблюдалось в $60,0 \pm 6,1\%$, АСТ — в $64,6 \pm 5,9\%$ случаев ИМ на фоне относительно

низкой частоты гипербилирубинемии ($7,7 \pm 3,3\%$), что отражает реактивные изменения печени (синдром цитолиза) при активной форме ВЭБ-инфекции. Уровень печеночных трансаминаз при этом варьировал от 1 до 12 норм. У основной части пациентов эти изменения характеризовались минимальной биохимической активностью (в пределах 1 – 3 норм АЛТ повышался у $83,3 \pm 4,6\%$, АСТ — $90,9 \pm 3,3\%$). Высокая степень повышения АЛТ (более 10 норм) наблюдалась только в 2 клинических случаях (девочка 3 лет, подросток мужского пола 16 лет).

Активная форма ВЭБ-инфекции подтверждалась обнаружением в сыворотке крови антител к VCA IgM методом ИФА у $92,3 \pm 3,3\%$ заболевших детей. Дополнительно $7,7 \pm 3,3\%$ случаев ВЭБ-ИМ были выявлены с помощью обнаружения вирусной ДНК в лейкоцитах крови у серонегативных лиц. Отметим, что анализ на гетерофильные антитела был положительным лишь у $51,5 \pm 6,1\%$ обследованных.

По данным медицинской документации все случаи заболевания у детей характеризовались средней степенью тяжести. Наряду с этим, применение алгоритма балльной оценки степени тяжести

Таблица 2

Характеристика изменения лабораторных показателей крови у детей при ВЭБ-1-ИМ

Лабораторный показатель, единицы измерения	Распределение пациентов по изменению показателя относительно референсного значения ($P \pm \sigma_p, \%$)		
	снижение	норма	повышение
<i>Общеклинический анализ крови</i>			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$13,9 \pm 4,3$	$9,2 \pm 3,6$	$76,9 \pm 5,2$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0	$93,8 \pm 2,9$	$6,2 \pm 2,9$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$69,2 \pm 5,7$	$13,9 \pm 4,3$	$16,9 \pm 4,7$
Лимфоциты, %	$13,9 \pm 4,3$	$16,9 \pm 4,7$	$69,2 \pm 5,7$
Моноциты, %	$32,3 \pm 5,8$	$41,5 \pm 6,1$	$26,2 \pm 5,4$
Эозинофилы, %	0	100 ± 0	0
Ядерный индекс интоксикации, усл. ед.	$4,6 \pm 2,6$	$16,9 \pm 4,7$	$78,5 \pm 5,1$
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	$86,2 \pm 4,3$	$13,9 \pm 4,3$	0
Гемоглобин, г/л	$49,2 \pm 6,2$	$20,0 \pm 4,9$	$30,8 \pm 5,7$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$36,9 \pm 5,9$	$33,9 \pm 5,9$	$29,2 \pm 5,6$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	0	$32,3 \pm 5,8$	$67,7 \pm 5,8$
<i>Биохимические исследования крови</i>			
Глюкоза, ммоль/л	$7,7 \pm 3,3$	$80,0 \pm 4,9$	$12,3 \pm 4,1$
Белок общий, г/л	0	100 ± 0	0
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	0	$40,0 \pm 6,1$	$60,0 \pm 6,1$
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	0	$35,4 \pm 5,9$	$64,6 \pm 5,9$
Билирубин общий, мкмоль/л	0	$92,3 \pm 3,3$	$7,7 \pm 3,3$
Билирубин прямой, мкмоль/л	0	$89,2 \pm 3,8$	$10,7 \pm 3,8$
Билирубин непрямой, мкмоль/л	0	$95,4 \pm 2,6$	$4,6 \pm 2,6$
Мочевина, ммоль/л	0	$98,5 \pm 1,5$	$1,5 \pm 1,5$

ти ИМ, разработанного О.А. Поповой и др. [20], позволило детализировать и скорректировать эти данные. В результате индивидуально рассчитанная для каждого пациента сумма баллов варьировала от 15,5 до 35,5. Из них $91,3 \pm 3,4\%$ пациентов с суммой баллов в интервале от 15,0 до 28,0 были отнесены нами к тем, кто перенес заболевание средней степени тяжести, у $8,7 \pm 3,4\%$ детей общую сумму баллов, равную 29,0 и выше, трактовали как тяжелую форму ВЭБ-ИМ. В число пациентов с тяжелым течением заболевания (6 чел.) вошли дети разного возраста, преимущественно с отягощенным преморбидным фоном.

Проведен анализ возрастных особенностей течения ИМ у детей (алгоритм статистического анализа представлен в разделе «Материалы и методы исследования»). При тестировании возможных пограничных возрастных значений выявлено, что максимальные и наилучшим образом воспроизводимые значения меры различия между пациентами младшей и старшей возрастной групп обеспечивало установление границы возраста 6 полных лет ($Q_2 = 48,10$, $p = 0,043$). Таким образом, по различиям клинических и лабораторных признаков заболевания пациенты разделялись на 2 возрастные группы, которые далее анализи-

ровали отдельно. В младшую группу вошли пациенты в возрасте 1–5 полных лет включительно (2 [2; 3] года), в группу детей старшего возраста – 6–17 полных лет включительно (10 [8; 15] лет). Различия по полу между группами сравнения выявлены не были ($Q_2 = 38,60$, $p = 0,231$), что позволило исключить фактор пола пациентов из дальнейшего анализа.

Для оценки различий клинико-лабораторных показателей между пациентами младшего и старшего возрастов нами использовался многофакторный анализ, в результате которого путем редукции данных были отобраны группы признаков и отдельные клинические и лабораторные признаки, вносящие вклад, превышающий средний рассчитанный. В результате установлено, что у детей младшего возраста течение ИМ отличалось более выраженными проявлениями синдрома интоксикации ($p < 0,001$), а у детей старшего возраста – синдрома цитолиза ($p = 0,005$) (табл. 3).

Выявлены межгрупповые различия отдельных симптомов и лабораторных показателей при ВЭБ-1-ИМ. Так, у детей младшего возраста по сравнению с детьми старшего возраста более выражены такие симптомы заболевания, как вялость, беспокойство, снижение аппетита и нару-

Таблица 3

Сравнение выраженности клинико-лабораторных признаков ВЭБ-1-ИМ между группами пациентов младшего и старшего возрастов

Группа признаков (синдром)	Различия между группами сравнения	Признаки (симптомы)	Различия между группами сравнения
Синдром интоксикации	$p < 0,001$	Вялость	$p = 0,042$
		Беспокойство	$p < 0,001$
		Снижение аппетита	$p < 0,001$
		Нарушение сна	$p < 0,001$
		Наличие рвоты	$p = 0,830$
Синдром цитолиза и нарушения билирубинового обмена печени	$p = 0,005$	АЛТ	$p = 0,049$
		АСТ	$p = 0,032$
		Билирубин общий	$p = 0,049$
		Билирубин прямой	$p = 0,049$
		Билирубин непрямой	$p = 0,163$
Синдром гепатоспленомегалии	$p = 0,833$	Увеличение печени	$p = 0,989$
		Увеличение селезенки	$p = 0,852$
Синдром острого воспаления рото- и носоглотки	$p = 0,772$	Увеличение миндалин	$p = 0,420$
		Гиперемия	$p = 1,000$
		Налеты	$p = 0,049$
		Заложенность носа	$p = 0,049$
		Храп	$p = 0,208$
		Отечность лица	$p = 0,440$
Лимфаденопатия	$p = 0,960$	Увеличение лимфоузлов	$p = 0,991$

Группа признаков (синдром)	Различия между группами сравнения	Признаки (симптомы)	Различия между группами сравнения
Лейкоцитарные показатели	$p = 0,353$	Лейкоциты	$p = 0,208$
		Палочкоядерные нейтрофилы	$p = 0,420$
		Сегментоядерные нейтрофилы	$p = 0,049$
		Моноциты	$p = 0,049$
		Лимфоциты	$p = 0,049$
		ЯИИ	$p = 0,420$
Гематологические показатели	$p = 0,582$	Содержание эритроцитов	$p = 0,420$
		Содержание тромбоцитов	$p = 0,989$
		Гемоглобин	$p = 0,005$
		СОЭ	$p = 0,751$
Биохимия крови	---	Содержание глюкозы	$p = 0,278$

шение сна, а появление налетов и заложенность носа, наоборот, проявлялись в меньшей степени. Хотя изменение показателей общеклинического анализа крови у всех детей характеризовалось появлением лимфоцитоза, в старшей возрастной группе он наблюдался значительно чаще ($84,8 \pm 6,2\%$ против $54,6 \pm 8,7\%$, $p = 0,016$). Среди них также отмечался преимущественно моноцитоз (у $33,3 \pm 8,2\%$ пациентов) и повышенный уровень гемоглобина (у $51,5 \pm 8,7\%$ обследованных). У детей младше 6 лет, наоборот, выявляли моноцитопению ($45,5 \pm 8,7\%$ случаев), а отклонения от нормы уровня гемоглобина чаще выражались в понижении его значений, нежели повышении ($66,7 \pm 8,2\%$ и $12,1 \pm 5,7\%$ пациентов соответственно). В биохимическом анализе крови повышенные значения АЛТ и АСТ наблюдались чаще у пациентов старшей возрастной группы ($75,8 \pm 7,5\%$ и $81,8 \pm 6,7\%$ соответственно) по сравнению с детьми младшего возраста ($45,5 \pm 8,7\%$ и $48,5 \pm 8,7\%$). Отметим, что значимых различий в степени увеличения печеночных трансаминаз выявлено не было, основная доля случаев характеризовалась превышением АЛТ и АСТ на 1–3 нормы. Таким образом, детальный анализ подтверждает наши предыдущие выводы о том, что при ВЭБ-1-ИМ у детей младшего возраста ведущим является синдром интоксикации, в то время как у детей старшего возраста более выражены признаки цитолитического синдрома.

При оценке вирусной нагрузки в лейкоцитах крови или слюне между младшей и старшей возрастными группами различий не обнаружено. Установлена прямая корреляция вирусной нагрузки и суммы набранных баллов: в группе 1–5 лет — в крови ($r_s = 0,531$, $p = 0,001$) и слюне ($r_s = 0,392$, $p = 0,026$), 6–17 лет — только в крови ($r_s = 0,533$, $p = 0,001$).

Обсуждение

В то время как основной классификацией является деление ВЭБ на 2 типа — ВЭБ-1 и ВЭБ-2, данные о типовой структуре ВЭБ при ИМ у детей в РФ до сих пор отсутствуют. В свою очередь, особенности клинических проявлений ИМ как широко распространенной в РФ детской инфекции, вариантов его течения при инфицировании разными типами и генетическими вариантами ВЭБ остаются малоизученным вопросом. Полученные нами результаты типирования ВЭБ в лейкоцитах крови и слюне у детей с ИМ свидетельствуют о доминировании ВЭБ-1 в этиологии ИМ у детей, проживающих в Нижегородской области (географически относится к территории европейской части России). Такое распределение, в целом, соответствует предыдущим оценкам распространенности ВЭБ-1 и ВЭБ-2 среди населения разных регионов мира [15, 16, 25–28].

Несомненный интерес представляют биологические и функциональные различия между типами ВЭБ-1 и ВЭБ-2. Основное фенотипическое различие между 2 типами вируса заключается в том, что ВЭБ-1 трансформирует В-лимфоциты человека более эффективно, чем ВЭБ-2 [16, 29]. А недавние сообщения о том, что ВЭБ-2 инфицирует Т-клетки как в культуре, так и *in vivo* (например, у кенийских детей), определяют необходимость продолжения исследований биологического значения основных типов ВЭБ [30]. В современный период имеется мало доказательств о связи заболеваний с определенным типом ВЭБ. Немногочисленные исследования продемонстрировали, что ИМ чаще ассоциирован с типом ВЭБ-1 [26–28]. Бразильские ученые установили, что клинические проявления при ВЭБ-2-инфекции сохранялись более продолжительное время, с выраженной лихорадкой и лимфаденопатией по сравнению со

случаями инфицирования ВЭБ-1. Напротив, показатели активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ) были значительно выше у ВЭБ-1-инфицированных лиц в возрасте 14 лет и старше по сравнению с теми, у кого был выявлен ВЭБ-2 или коинфекция обоими типами вируса [28].

В данной работе впервые в РФ представлена клинико-лабораторная характеристика ВЭБ-1-ИМ у госпитализированных детей. Установлено, что клиническая картина заболевания соответствовала ранее описанному в литературе течению ИМ ВЭБ-этиологии у детей, включая такие ведущие синдромы, как лихорадка, интоксикация, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, поражение рото- и носоглотки [3, 4, 6, 7, 10, 26–28].

В отношении значений лабораторных показателей у детей известно, что они подвержены постоянным изменениям по мере развития и взросления ребенка. Обнаружено, что до настоящего времени в некоторых российских публикациях, посвященных клинической характеристике ИМ у детей, а также в национальных клинических рекомендациях лабораторные показатели, в частности, абсолютное или относительное число лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, оценивались и сравнивались по усредненному значению в группе, представленной детьми разного возраста и пола, а не по изменению этих показателей относительно их индивидуальных референсных значений [5, 8, 9, 20]. В нашем исследовании для оценки лабораторных показателей крови у детей с ИМ был применен дифференцированный подход, основанный на существующих физиологических различиях педиатрических норм в зависимости от пола и возраста каждого ребенка, что, на наш взгляд, является более корректным. Таким образом, для всех последующих работ мы рекомендуем планировать дизайн исследований с учетом педиатрических норм лабораторных показателей, в том числе указанных производителем используемых наборов реагентов и оборудования, как это демонстрируют и зарубежные исследователи [27].

Поскольку разные синдромы и отдельные признаки в каждом клиническом случае ИМ характеризовались разной степенью выраженности, нами применялся алгоритм количественной оценки степени их выраженности и степени тяжести заболевания, разработанный коллективом российских ученых [20]. Предложенная авторами оценка по симптомам значительно уменьшает вероятность ошибок субъективного характера, особенно при не полностью выраженных проявлениях синдрома. Результаты собственных исследований распределения случаев ВЭБ-1-ИМ по степени тяжести согласуются с данными других авторов и свидетельствуют о том, что основная доля госпитали-

заций приходится на среднетяжелое течение ИМ у детей [7, 10].

На протяжении нескольких десятилетий сравнительный анализ течения ИМ в возрастном аспекте проводился с учетом определенных периодов развития ребенка (1–2 года, 3–6 лет, 7–14 лет, 15–17 лет) [7, 8, 10, 12]. Однако мы не встретили статистического обоснования данного подхода в современных клинических исследованиях ИМ. В нашей работе предложен алгоритм определения порогового значения возраста, при котором происходит максимальное и наилучшим образом воспроизводимое разделение групп пациентов по степени выраженности совокупности всех признаков. Полученное нами пороговое значение 6 полных лет в целом отражает изменение социального характера жизни детей, которые в настоящее время уже с этого возраста активно вовлекаются в образовательный процесс.

Полученные нами результаты, свидетельствующие о том, что у детей старшего возраста (6 лет и старше) более выражены признаки цитолитического синдрома, подтверждаются данными литературы [3, 10, 11]. Ранее было показано, что достижение ребенком возраста 5,5 лет на фоне ВЭБ-инфекции приводит к повышению риска развития гепатита с синдромом цитолиза в 1,5 раза [11]. Отметим, что информация о характере лабораторных изменений показателей в контексте отдельных возрастных групп в работах разных исследователей противоречива, что затрудняет анализ имеющихся данных [6–10].

Выводы

1. Впервые проведено молекулярно-генетическое типирование ВЭБ в лейкоцитах крови и слюне у детей с ИМ.

2. Установлено, что в 100% случаев у детей из Нижегородской области с диагнозом ВЭБ-ИМ выявлялся генотип ВЭБ-1.

3. Получены первые данные о клинико-лабораторных признаках ВЭБ-1-ИМ, характеризующегося типичным симптомокомплексом.

4. Определен возрастной критерий разделения пациентов с ВЭБ-1-ИМ на группы младшего (1–5 лет) и старшего (6–17 лет) возраста.

5. Установлено, что течение ВЭБ-1-ИМ имеет возрастные особенности. У детей младшего возраста ведущим является синдром интоксикации ($p < 0,001$), а у детей старшего возраста более выражены признаки синдрома цитолиза и нарушения билирубинового обмена печени ($p = 0,005$).

6. Показано, что при ВЭБ-1-ИМ у детей младшего возраста более выражены такие клинические симптомы, как вялость, беспокойство, снижение аппетита и нарушение сна, а появление налета на миндалинах и заложенность носа, наоборот, про-

являлись в меньшей степени. При этом по лабораторным данным чаще наблюдалась моноцитопения и снижение гемоглобина. У детей в возрасте 6 лет и старше преобладали лимфоцитоз и моноцитоз, а также повышенные уровни АЛТ, АСТ и гемоглобина.

В целом, полученные нами данные о различной выраженности клинических и лабораторных признаков ВЭБ-1-ИМ являются предпосылками для продолжения исследований, направленных на поиск взаимосвязи особенностей клинического течения заболевания и генетической гетерогенности вируса, перспективного развития молекулярно-генетического мониторинга и эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией.

Литература

1. Михнева, С.А. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса / С.А. Михнева [и др.] // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2018. — № 10. — С. 50–54.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. — 256 с. — Доступно по ссылке: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266 (дата обращения 21.11.2022).
3. Демина, О.И. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции / О.И. Демина [и др.] // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2020. — Т. 65, № 1. — С. 37–44.
4. Yang Y, Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(12):3709-16.
5. Мартынова, Г.П. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом [Электронный ресурс] / Г.П. Мартынова [и др.]. Код протокола: 91500.11. В27.001-2013. Доступно по ссылке: <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf> (дата обращения 21.11.2022).
6. Тюняева, Н.О. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор) / Н.О. Тюняева, Л.В. Софронова // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2014. — Т. 21, № 3. — С. 184–190.
7. Тимченко, В.Н. ВЭБ-мононуклеоз на госпитальном этапе: клиническая характеристика и этиотропная терапия у детей различного возраста / В.Н. Тимченко [и др.] // *Педиатр.* — 2018. — Т. 9, № 6. — С. 77–82.
8. Антонова, М.В. Сравнительная характеристика клинического течения и лабораторных данных первичной Эпштейн-Барр вирусной инфекции и ее реактивации у детей различных возрастных групп / М.В. Антонова [и др.] // *Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. — 2016. — Т. 2, № 3(14). — С. 19–24.
9. Демина, О.И. Инфекционный мононуклеоз у детей: клиничко-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса / О.И. Демина [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2020. — Т. 18, № 3. — С. 62–72.
10. Хакизimana, Ж.К. ВЭБ-мононуклеоз у детей в современных условиях / Ж.К. Хакизimana [и др.] // *Детские инфекции*. — 2020. — Т. 19, № 2. — С. 23–28.
11. Пермякова, А.В. О возрастных особенностях инфекционного мононуклеоза / А.В. Пермякова, И.И. Львова, А.Ю. Дерюшева // *Пермский медицинский журнал*. — 2017. — Т. XXXIV, № 5. — С. 63–68.
12. Wu Y, Ma S, Zhang L, et al. Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis. *J Int Med Res*. 2020 Oct;48(10):300060520924550
13. Palser AL, Grayson NE, White RE, et al. Genome Diversity of Epstein-Barr Virus from Multiple Tumor Types and Normal Infection. *J Virol*. 2015 May;89(10):5222–37.
14. Dambaugh T, Hennessy K, Chamnankit L, et al. U2 region of Epstein-Barr virus DNA may encode Epstein-Barr nuclear antigen 2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984 Dec;81(23):7632–36.
15. Correia S, Palser A, Elgueta Karstegl C, et al. Natural Variation of Epstein-Barr Virus Genes, Proteins, and Primary MicroRNA. *J Virol*. 2017 Jul;91(15):e00375-17.
16. Farrell PJ, White RE. Do Epstein – Barr Virus Mutations and Natural Genome Sequence Variations Contribute to Disease? *Biomolecules*. 2022 Dec;12(1):17.
17. Смирнова, К.В. Древние варианты вируса Эпштейна – Барр (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): гипотезы и факты / К.В. Смирнова [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2020. — Т. 65, № 2. — С. 77–86.
18. Гурцевич, В.Э. Вирус Эпштейна – Барр (Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4) у калмыков и славян, проживающих на территории России: типы вируса, варианты онкогена LMP1 и злокачественные опухоли / В.Э. Гурцевич [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2022. — Т. 67, № 3. — С. 246–257.
19. Попкова, М.И. Диагностическое значение количественного определения ДНК вируса Эпштейна – Барр в лейкоцитах крови у детей при инфекционном мононуклеозе / М.И. Попкова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 128–137.
20. Попова, О.А. Критерии оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей / О.А. Попова, З.А. Хохлова // *Детские инфекции*. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 56–59.
21. Попкова, М.И. Методические подходы к дифференциальной детекции ВЭБ-1/ВЭБ-2 и ВГЧ-6А/ВГЧ-6В в слюне / М.И. Попкова [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2022. — Т. 12, № 3. — С. 461–474.
22. Попкова, М.И. Методические основы дифференциальной детекции ВЭБ1/ВЭБ2 и ВГЧ6А/ВГЧ6В / М.И. Попкова [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2021. — Т. 11, № 6. — С. 1057–1066.
23. Oja H, Randles RH. Multivariate Nonparametric Tests. *Statistical Science*. 2004 Nov;19(4):598–605.
24. Becue-Bertaut M, Pages J. Multiple factor analysis and clustering of a mixture of quantitative, categorical and frequency data. *Computational Statistic and Data Analysis*. 2008 Feb;52:3255–68
25. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol*. 2018 Jun;8:211.
26. Ai JH, Xie ZD, Liu CY, et al. Characteristic of nuclear antigen 1 gene and latent membrane protein 1 gene of Epstein-Barr virus in primary EBV infection in children in Beijing area in 2005-2010. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2012 Oct;26(5):352–5.
27. Banko A, Lazarevic I, Stevanovic G, et al. Analysis of the Variability of Epstein-Barr Virus Genes in Infectious Mono-

nucleosis: Investigation of the Potential Correlation with Biochemical Parameters of Hepatic Involvement. *J Med Biochem.* 2016 Sep;35(3):337–46.

28. Monteiro TAF, Costa IB, Costa IB, et al. Genotypes of Epstein-Barr virus (EBV1/EBV2) in individuals with infectious mononucleosis in the metropolitan area of Belém, Brazil, between 2005 and 2016. *Braz J Infect Dis.* 2020 Jul-Aug;24(4):322–9.

29. Rickinson AB, Young LS, Rowe M. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J Virol.* 1987 May;61(5):1310–7.

30. Coleman CB, Daud II, Ogolla SO, et al. Epstein-Barr Virus Type 2 Infects T Cells in Healthy Kenyan Children. *J Infect Dis.* 2017 Sep;216(6):670–7.

References

1. Mikhneva S.A., Martinov Yu.V., Kukhtevich E.V., Grishina Yu.Yu. Zdorov'e naseleniâ i sreda obitaniâ. 2018; 10(307):50-4 (In Russian).

2. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report [Internet]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2021 [cited 2022 Nov 21] (In Russian). Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266

3. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Ros Vestn Perinatol i Pediatr. 2020; 65(1): 37–44 (In Russian).

4. Yang Y, Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(12):3709-16.

5. Martynova G.P., Kuznetsova N.F., Mazankova L.N., Sharipova E.V. Clinical recommendations (treatment protocol) for providing medical care to children with infectious mononucleosis [Internet]. 2013 [cited 2022 Nov 21]. Protocol code: 91500.11. B27.001-2013 (In Russian). Available from: <http://niidi.ru/dot-Asset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf6>.

6. Tyunyaeva N., Sofronova L. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2018; 21(3): 184-90 (In Russian).

7. Timchenko V.N., Bannova S.L., Pavlova N.V., Pavlova E.B., Kaplina T.A., Fedorova A.V., et al. Pediatr (St. Petersburg). 2018; 9(6): 77-82 (In Russian).

8. Antonova M.V., Kashuba E.A., Drozdova T.G., Iyubimtseva O.A., Khanipova L.V., Ogoshkova N.V., Chekhova Yu.S., Vestnik soveta molodykh uchonykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti. 2016; 2(3):1-24 (In Russian).

9. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory characteristics depending on the disease etiology and phase of infection. *Infektsionnye Bolezni.* 2020; 18(3): 62–72. (In Russian).

10. Hakizimana J.K., Timchenko V.N., Shakmaeva M.A., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bannova S.L., et al. Detskie Infektsii. 2020; 19(2): 23-8 (In Russian).

11. Permyakova A.V., Lvova I.I., Deryusheva A.Yu. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2017; 34(5): 63–8 (In Russian).

12. Wu Y, Ma S, Zhang L, et al. Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis. *J Int Med Res.* 2020 Oct;48(10):300060520924550

13. Palser AL, Grayson NE, White RE, et al. Genome Diversity of Epstein-Barr Virus from Multiple Tumor Types and Normal Infection. *J Virol.* 2015 May;89(10):5222–37.

14. Dambaugh T, Hennessy K, Chamnankit L, et al. U2 region of Epstein-Barr virus DNA may encode Epstein-Barr nuclear antigen 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984 Dec;81(23):7632–36.

15. Correia S, Palser A, Elgueta Karstegl C, et al. Natural Variation of Epstein-Barr Virus Genes, Proteins, and Primary MicroRNA. *J Virol.* 2017 Jul;91(15):e00375-17.

16. Farrell PJ, White RE. Do Epstein–Barr Virus Mutations and Natural Genome Sequence Variations Contribute to Disease? *Biomolecules.* 2022 Dec;12(1):17.

17. Smirnova K.V., Senyuta N.B., Lubenskaya A.K., Dushenkina T.E., Gurtsevich V.E. Voprosy virusologii. 2020; 65(2): 77–86 (In Russian).

18. Gurtsevich V.E., Lubenskaya A.K., Senyuta N.B., Dushenkina T.E., Smirnova K.V. Voprosy virusologii. 2022; 67(3): 246–57 (In Russian).

19. Popkova M.I., Filatova E.N., Soboleva E.A., Bryzgalova D.A., Kulova E.A., Sakharov N.A., Utkin O.V. urnal infektologii. 2022;14(2):128-37 (In Russian).

20. Popova O.A., Khokhlova Z.A. Detskie Infektsii. 2019;18(1): 56-59 (In Russian).

21. Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O., Soboleva E.A., Sakharov N.A., Filatova E.N., Kulova E.A. Infektsiya i immunitet. 2022; 12(3): 461-74 (In Russian).

22. Popkova M.I., Utkin O.V., Soboleva E.A., Sakharov N.A., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O., Kulova E.A. Infektsiya i immunitet. 2021; 11(6): 1057–66 (In Russian).

23. Oja H, Randles RH. Multivariate Nonparametric Tests. *Statistical Science.* 2004 Nov;19(4):598–605.

24. Becue-Bertaut M, Pages J. Multiple factor analysis and clustering of a mixture of quantitative, categorical and frequency data. *Computational Statistice and Data Analysis.* 2008 Feb;52:3255-68

25. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 2018 Jun;8:211.

26. Ai JH, Xie ZD, Liu CY, et al. Characteristic of nuclear antigen 1 gene and latent membrane protein 1 gene of Epstein-Barr virus in primary EBV infection in children in Beijing area in 2005-2010. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2012 Oct;26(5):352–5.

27. Banko A, Lazarevic I, Stevanovic G, et al. Analysis of the Variability of Epstein-Barr Virus Genes in Infectious Mononucleosis: Investigation of the Potential Correlation with Biochemical Parameters of Hepatic Involvement. *J Med Biochem.* 2016 Sep;35(3):337–46.

28. Monteiro TAF, Costa IB, Costa IB, et al. Genotypes of Epstein-Barr virus (EBV1/EBV2) in individuals with infectious mononucleosis in the metropolitan area of Belém, Brazil, between 2005 and 2016. *Braz J Infect Dis.* 2020 Jul-Aug;24(4):322–9.

29. Rickinson AB, Young LS, Rowe M. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J Virol.* 1987 May;61(5):1310–7.

30. Coleman CB, Daud II, Ogolla SO, et al. Epstein-Barr Virus Type 2 Infects T Cells in Healthy Kenyan Children. *J Infect Dis.* 2017 Sep;216(6):670–7.

Авторский коллектив:

Попкова Мария Игоревна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.м.н.; тел.: 8(831)469-79-46 (служебный), 8-906-352-60-15 (моб.), e-mail: popmariq@mail.ru

Уткин Олег Владимирович — ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-45, e-mail: utkino2004@mail.ru

Соболева Евгения Ангреевна — врач-инфекционист Нижегородского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(831)214-0-214, e-mail: Fullofcarrot@pimunn.ru

Филатова Елена Николаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-46, e-mail: filatova@nniem.ru

Брызгалова Дарья Алексеевна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)469-79-46, e-mail: moskvinadara7@gmail.com

Сахарнов Николай Александрович — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-46, e-mail: saharnov@nniem.ru