

*На правах рукописи*

Михнева Светлана Анатольевна

**ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ  
У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Максимов Семён Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

**Мелехина Елена Валериевна** - доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно - исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации.

**Савенкова Марина Сергеевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте [www.crie.ru](http://www.crie.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

доктор медицинских наук

**Николаева Светлана Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), широко распространена во всем мире. Около 90 % жителей планеты являются носителями ВЭБ, а 55-60% детей до 3 лет уже имеют антитела к вирусу [Брико Н.И., 2019; Каира А.Н., 2022].

Клинической манифестной формой ВЭБ-инфекции является инфекционный мононуклеоз (ИМ), который встречается в 1/3 случаев первичного инфицирования ВЭБ. В 60-80 % случаев первичная встреча с ВЭБ характеризуется асимптомной сероконверсией. Среди взрослого населения, по данным сероэпидемиологических исследований, этот показатель достигает 90-98% [Бошьян Р. Е., 2009; Соломай Т.В., 2021]. Острая форма ВЭБ-инфекции чаще развивается в подростковом возрасте, а также у взрослых до 30 лет [Ющук Н.Д., 2021; Rostgaard K., 2019].

В связи с увеличением количества больных герпесвирусными инфекциями, к которым относится и ЭБВ-ИМ, возрастает интерес к изучению этой нозологии у взрослых.

Социально-экономическая значимость ИМ определяется ростом показателей заболеваемости не только среди детского, но и взрослого населения. По данным Государственного доклада о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения за 2019 год согласно рейтинговой оценке величины экономического ущерба от инфекционных болезней (без туберкулёза и ВИЧ-инфекции) за 10-летний период ИМ переместился с 9 на 6 место, а экономический ущерб от данной патологии из года в год возрастает и в 2019 г. составил 4 144 779,7 тыс. руб.

Известно, что активная пролиферация ВЭБ во всех органах и системах, имеющих лимфоидную ткань, приводит к структурным изменениям, оказывающим неблагоприятное воздействие на организм [Ющук Н.Д., 2016; Mandell D., 2015]. После перенесенного заболевания, вирус пожизненно персистирует в эпителиальных клетках дыхательных путей, пищеварительного тракта, В-лимфоцитах и вызывает иммуносупрессию, что может приводить к формированию хронической вирусной инфекции, в ходе которой иммунологические нарушения усугубляются: формируется вторичный (приобретенный) иммунодефицит, способствующий развитию аутоиммунных процессов, в том числе гепатитов и опухолевых заболеваний у генетически предрасположенных людей [Шестакова И.В., 2013; Fugl A, 2019].

Несмотря на широкое распространение ИМ и достаточную изученность клинических проявлений этой болезни у детей, нет четких критериев определения различных форм инфекционного процесса с оценкой степени тяжести ее течения у взрослых. Недостаточно изучены особенности проявлений эпидемического процесса ИМ, а также влияние текущей эпидемической ситуации по ИМ на раннюю диагностику ЭБВ-ИМ [Куликова М. М., 2020; Триско А.А., 2017].

Полиморфизм клинических проявлений ЭБВ-ИМ и их схожесть с ранними симптомами ряда заболеваний осложняет своевременную постановку диагноза и, как следствие, назначение адекватной терапии и проведение соответствующих противоэпидемических мероприятий. Это обосновывает необходимость углубленного изучения особенностей клинических проявлений этой нозологии у людей старше 18 лет с акцентом на раннюю диагностику ЭБВ-ИМ.

### **Степень разработанности темы исследования**

В ряде исследований отображены результаты эпидемиологического анализа заболеваемости ИМ на территории Российской Федерации (РФ) и в отдельных ее субъектах. Однако основное внимание в этих эпидемиологических исследованиях уделено анализу многолетней динамики заболеваемости в основном среди детского населения (0-14 лет) [Хмилевская С.А., 2010; Постановова Н.О., 2017]. В работах, отражающих интенсивность распространения ИМ по отдельным территориям РФ, эпидемиологический анализ проведен без учета меняющейся структуры заболеваемости инфекциями дыхательных путей [Бошьян Р. Е., 2009]. В немногочисленных публикациях изучение многолетней динамики ИМ представлено, как правило, за короткие временные интервалы. Однако тенденция к росту заболеваемости отмечена практически во всех статьях, касающихся вопросов эпидемиологического анализа эпидемического процесса ИМ [Жебрун А.Б., 2013; Соломай Т.В., 2019].

Изучение проявлений инфекционного процесса ИМ в основном проведено среди детского населения [Баранова И.П., 2010; Хмилевская С.А., 2010]. Выделены четкие симптомы и синдромы, сочетание которых характерно для ИМ. В единичных публикациях отражены подходы к изучению параметров, характеризующих функции печени и селезенки при ЭБВ-ИМ [Кляритская И.Л., 2017; Fansen Zeng, 2018]. Практически нет публикаций, в которых рассматривали бы вопросы ранней диагностики ЭБВ-ИМ на уровне первичного звена практического здравоохранения с учетом меняющейся эпидемической ситуации и оценки качества клинической диагностики.

### **Цель исследования**

Выявление клинико-эпидемиологических особенностей Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у взрослых и оценка значимости предикторов ранней диагностики заболевания на догоспитальном этапе.

### **Задачи исследования**

1. Оценить пространственно-временные проявления эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза на территории Российской Федерации за период 2000-2020 гг.
2. Определить качество догоспитальной клинической диагностики ИМ у взрослых и выявить диагностически значимые предикторы дифференциальной диагностики мононуклеозоподобного синдрома при ЭБВ-ИМ и ВИЧ-инфекции.

3. Оценить функциональное состояние печени у взрослых при ЭБВ-ИМ.
4. Разработать алгоритм диагностики «подозрительного» и «вероятного» случаев ИМ у взрослых на догоспитальном этапе.

### **Научная новизна исследования**

Получены новые данные пространственно-временных тенденций, отражающих изменения эпидемического процесса ИМ с учетом меняющейся структуры заболеваемости инфекциями дыхательных путей. Впервые оценена связь между уровнем интенсивного показателя ЭБВ-ИМ среди госпитализированных пациентов и вероятностью постановки точного клинического диагноза ИМ на догоспитальном этапе.

Впервые с учетом временного фактора проведен анализ качества клинической диагностики ЭБВ-ИМ на догоспитальном этапе. Установлено, что гипер- и гиподиагностика ЭБВ-ИМ ассоциируется с текущей эпидемической ситуацией по ИМ и днем болезни на момент госпитализации.

Определены значимые предикторы ранней клинической диагностики ИМ с построением «дерева вероятностей» опорных симптомов, что учтено при разработке алгоритма диагностики «подозрительного» и «вероятного» случая ИМ, в котором вероятность клинического признака представлена в виде условного балла. «Подозрительный» случай – сумма баллов опорных признаков находится в диапазоне от 2,0 до 10,0. «Вероятным» считают случай, если сумма опорных клинических признаков – более 10 баллов.

Впервые использован метод транзистентной эластометрии в сравнении с оценкой ключевых клинико-биохимических показателей сыворотки крови, что позволило выявить корреляционные связи разной степени выраженности и направленности между оцениваемыми переменными, характеризующими функциональное состояние печени при ЭБВ-ИМ у взрослых.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Пространственно-временные изменения эпидемического процесса ИМ оказывают влияние на качество клинической догоспитальной диагностики данной нозологии в первичном звене здравоохранения.

Для повышения эффективности клинической диагностики рекомендуется учитывать текущую эпидемическую ситуацию по ИМ и использовать алгоритм диагностики «подозрительного» и «вероятного» случая ИМ с учетом значимых предикторов дифференциальной диагностики мононуклеозоподобного синдрома при ЭБВ-ИМ и ВИЧ-инфекции.

Использование транзистентной эластометрии расширяет и дополняет возможности оценки состояния паренхимы печени при ЭБВ-ИМ.

### **Методология и методы исследования**

Методологическая основа диссертационной работы - использование научного поиска с применением систематизированного подхода на основании

методов доказательной медицины. План выполнения этапов работы составлен в соответствии с поставленной целью и задачами; подобраны объекты и объемы выборок историй болезни. Проведенная работа основана на результатах открытого одноцентрового описательно-аналитического клинико-эпидемиологического исследования. В ходе выполнения диссертации применены клинико-эпидемиологические, лабораторные, инструментальные, иммунологические, молекулярно-генетические методы, а также методы доказательной медицины, клинико-статистические методы оценки состояния пациентов. Математическая обработка полученных результатов основана в соответствии с принципами доказательной медицины.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пространственно-временной тренд эпидемического процесса ИМ характеризуется выраженной тенденцией роста заболеваемости с вовлечением в него взрослого населения, что позволяет прогнозировать переход ИМ в категорию массовых заболеваний, имеющих важное социально-экономическое значение.

2. На качество ранней диагностики ЭБВ-ИМ оказывает влияние текущая эпидемическая ситуация по ИМ, длительность заболевания до поступления в стационар, распространенность ЭБВ-ИМ среди госпитализированных пациентов. Учет вероятности предикторов развития инфекционного процесса ЭБВ-ИМ и ВИЧ-инфекции позволит улучшить дифференциальную диагностику мононуклеозоподобного синдрома.

3. Проявления лимфопролиферативно-тонзиллярного, лимфопролиферативно-паренхиматозного и лимфостатически-эктодермального синдромов у взрослых пациентов со среднетяжелым течением ЭБВ-ИМ имеют возрастные отличия. Показатели периферической крови и биохимические параметры коррелируют с состоянием паренхимы печени.

4. С целью совершенствования дифференциальной диагностики ЭБВ-ИМ у взрослых и повышения качества ранней диагностики следует учитывать разработанный алгоритм опорных диагностически значимых симптомов и синдромов, что позволяет выделять «подозрительный» и «вероятный» случай ЭБВ-ИМ на догоспитальном этапе.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности ЭБВ-ИМ.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ», используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней и

эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России для обучения студентов и врачей-слушателей циклов повышения квалификации по специальности «Инфекционные болезни». Материалы диссертации использованы при написании учебника «Инфекционные болезни: учебник для студентов стоматологических факультетов медицинских ВУЗов». – М: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 376 с.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности полученных результатов обеспечена достаточным количеством проанализированных отчетно-учетных статистических форм и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов. Используются адекватные методы статистического анализа полученных данных. Из результатов работы обоснованно вытекают положения, рекомендации и выводы.

Результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на Форуме Университетской Науки (Москва, 2018 г.); XI научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (Краснодар, 2018 г.); XVI научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2018 г.); XI Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2019 г.); Форуме Университетской Науки (Москва, 2019 года); Научно-практической конференции, посвященной памяти академика РАН В. И. Покровского (Москва, 2021 г.); XV Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 2023 г.); XXIX Всероссийской ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Особо опасные инфекции, угрозы их развития и профилактика», посвященной 87-летию кафедры инфекционных болезней им. академика Г. П. Руднева и 78-й годовщине Победы в Великой Отечественной Войне (Махачкала, 2023 г.). Диссертация апробирована на совместном заседании сотрудников кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России и сотрудников МГЦ СПИДа ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ» (Москва, 2023 г.).

### **Публикации**

По результатам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, из них 6 в рецензируемых научных изданиях из списка ВАК РФ и/или индексируемых в системах Scopus, Russian Science Citation Index (на платформе Web of Science), eLibrary.ru и тезисы.

### **Личный вклад автора**

Соискателем совместно с научным руководителем определена тема научной работы, поставлена цель и сформулированы задачи исследования, составлен план выполнения работы.

Диссертантом самостоятельно сформирована база клинических данных, выработана методология, лежащая в основе настоящего исследования, проведена

статистическая обработка и сравнительный анализ полученных результатов клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также форм учета «Сведений об инфекционной и паразитарной заболеваемости».

Все этапы работы выполнены автором лично, кроме транзистентной эластометрии, проведенной кандидатом медицинских наук Сафиуллиной Н.Х.

Самостоятельно проведен анализ и интерпретация полученных данных; лично или непосредственно при участии автора подготовлены публикации по материалам исследования.

### **Структура и объем диссертации**

Объем текста диссертации составляет 155 листов стандартного формата А4, распечатанные на компьютере. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. В диссертации содержится 17 таблиц, 31 рисунок. Библиографический список включает в себя 220 источников, в том числе 141 отечественный и 79 иностранных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на клинической базе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России до осложнения эпидемической ситуации по новой коронавирусной инфекции. Для решения поставленных задач были использованы следующие методы: эпидемиологический анализ (оперативный, ретроспективный); клинико-лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Анализ проявлений эпидемического процесса ИМ на территории Российской Федерации и г. Москвы проведен за период с 2000 по 2020 гг. с использованием материалов отчетно-учетных форм: №1 и №2 Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». За период с 2009-2019 гг. из электронной базы карт 7680 госпитализированных в 6 инфекционное отделение ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» (заведующий отделением – врач-инфекционист Попова Т. И.) методом сплошного отбора для оценки качества догоспитальной диагностики ЭБВ-ИМ сформирована выборка 1107 историй болезни пациентов, поступавших с подозрением на инфекционный мононуклеоз. В связи с переходом стационара в 2020 г. на работу с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2, формирование клинической выборки историй болезни было прекращено. Из отобранного массива историй болезни, для оценки точности клинической диагностики ЭБВ-ИМ, отобрано 418



историй болезни пациентов, у которых диагноз ЭБВ-ИМ установлен на основании анамнестических данных, клинической картины заболевания и последующего подтверждения его результатами лабораторных и инструментальных методов исследования с учетом клинических и методических рекомендаций.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 лет и старше; лабораторно подтвержденный диагноз ЭБВ-ИМ (ИФА, ПЦР на ДНК ЭБВ); отсутствие маркеров ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов (отсутствие антител к HCV, HBsAg, HAV, HEV и HBsAg, подтвержденное методом ИФА).

Критерии невключения: возраст младше 18 лет; наличие иной этиологии инфекционного мононуклеоза (ЦМВ, ВГЧ 6 типа); хроническая ВЭБ-инфекция в стадии реактивации.

Пациентам проводили следующие методы исследования: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением абсолютного числа лимфоцитов, моноцитов, процентного содержания атипичных мононуклеаров.

Биохимический анализ крови: общий белок, общий билирубин, АЛТ и АСТ, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, холестерин, амилаза, глюкоза.

Молекулярно-генетическое исследование: молекулярно-генетическое исследование цельной крови или соскоба слизистой оболочки полости рта методом ПЦР на герпесвирусы: ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ 6 типа, ВПГ 1 и 2.

Иммунологическое исследование: методом ИФА проведено исследование на наличие антител к капсидному антигену (VCA) ЭБВ, к ВИЧ, ЦМВ, ВПГ 1,2, вирусных гепатитов.

Функциональные – УЗИ печени, эластометрия на аппарате «FibroScan 502» с использованием датчиков (M+ и XL+) согласно инструкции производителя. Эластометрия выполнена на второй неделе болезни.

Определение предикторов дифференциальной диагностики мононуклеозоподобного синдрома проведено на двух группах пациентов, поступавших в стационар с предварительным диагнозом «инфекционный мононуклеоз»: группа 1 (n=36) - пациенты с подтвержденным в стационаре ЭБВ-ИМ (положительные ИФА, ПЦР) при исключении иной этиологии ИМ; группа 2 (n=39) – пациенты с ВИЧ-инфекцией, впервые подтвержденной лабораторно в стационаре, при исключении ИМ любой этиологии. Полный объем лабораторных и инструментальных исследований представлен в таблице 1

Статистические методы. Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, обработаны с помощью методов вариационной статистики. Составленные контент-таблицы обработаны с помощью компьютерных программ Excell фирмы «Microsoft» и «Statistica 6.0» фирмы «StatSoft» (США). В ходе ретроспективного эпидемиологического анализа тенденций развития эпидемического процесса ИМ проанализированы временные ряды с определением средних величин, темпов динамики роста (прироста) или снижения показателей

заболеваемости среди совокупного населения и детей до 14 лет. Для вычисления эпидемического порога использованы расчетные данные средней заболеваемости ИМ за период наблюдения.

Таблица 1 - Объем общеклинических лабораторных и инструментальных методов исследования

Методы исследования	Количество обследованных	Количество исследований
Клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоцитарная формула, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, тромбоциты, СОЭ, атипичные мононуклеары)	418	621
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, общий билирубин, белок, амилаза, холестерин, глюкоза, мочевины, креатинин)	418	715
ИФА на наличие антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр (IgM, IgG)	418	418
ИФА на наличие антител к антигенам ВПГ (IgM, IgG)	418	418
ИФА на ЦМВ (IgM, IgG)	418	418
ИФА на HCV, HBcorAg, HAV, HEV и HBsAg	418	418
ИФА на антитела к ВИЧ	418	418
Исследование плазмы крови методом ПЦР на ДНК EBV	293	293
Исследование плазмы крови методом ПЦР на ДНК CMV	293	293
Исследование плазмы крови методом ПЦР на ДНК HHV6	293	293
Исследование плазмы крови методом ПЦР на ДНК HSV 1,2	257	257
Иммуноблот ВИЧ	90	90
Вирусная нагрузка (ПЦР ВИЧ РНК)	90	90
УЗИ органов брюшной полости	269	269
Эластометрия	49	49

Оценка качества клинической диагностики ЭБВ-ИМ проведена с расчетом доли ложноположительных и ложноотрицательных решений, то есть ошибки 1 и 2 рода. Для проведения углубленного анализа качества клинической диагностики определяли ее точность по реперным точкам: 2010, 2015, 2019 гг.

Оценку степени различия двух выборок проводили с помощью критерия Стьюдента и  $\chi^2$ . Выявленные различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проведено по двум параллельным направлениям, которые включали в себя ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ эпидемического процесса ИМ за период с 2000 по 2020 гг., а точность диагностики ЭБВ-ИМ с расчетом ошибок 1 и 2 рода проведена в ходе анализа 1107 историй болезни взрослых с учетом эпидемической ситуации по реперным точкам.

Анализ проявлений эпидемического процесса ИМ за период 2000-2020 гг. с учетом рассчитанной величины эпидемического порога, как для заболеваемости ИМ среди совокупного населения, так и заболеваемости ИМ среди детей до 14 лет, позволил выявить, что заболеваемость ИМ на территории Российской Федерации имела выраженную тенденцию роста интенсивного показателя (рис.1).

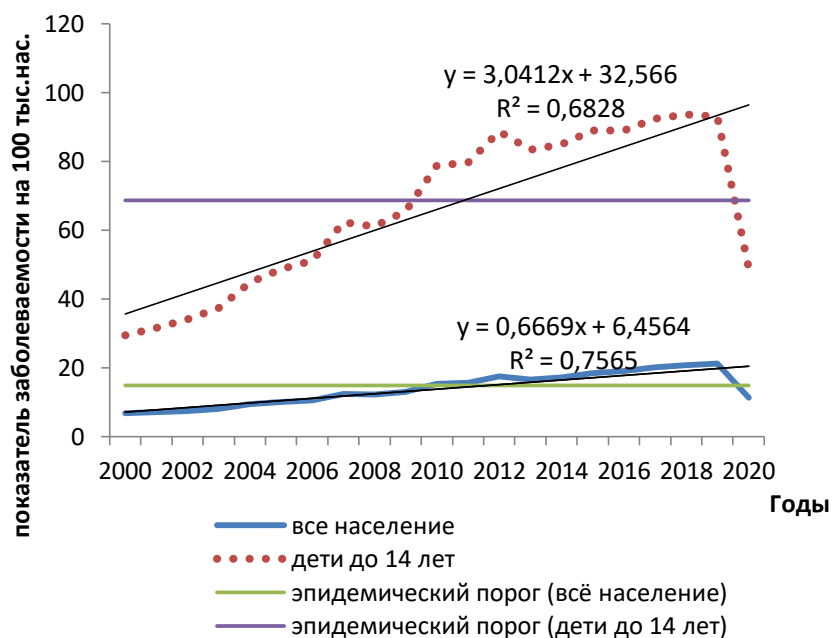


Рисунок 1 - Многолетняя динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в РФ за период 2000-2020 гг. (по материалам формы 2).

Наибольшая интенсивность эпидемического процесса ИМ была среди детей до 14 лет с активным вовлечением в эпидемический процесс взрослого населения.

Абсолютный прирост заболеваемости ИМ среди взрослого населения за анализируемый период составил 1,43 на 100 тыс. населения. В структуре заболевших ИМ преобладали дети до 14 лет, удельный вес которых составлял

более 70% (среднее за период наблюдения – 76,9%). Сопоставление удельного веса заболевших ИМ взрослых и детей с интервалом в 5 лет позволяет считать, что имеется слабая тенденция роста доли взрослых, заболевших ИМ. Если эта доля в 2000 г. составляла 20,84%, то в 2020 г. – 23,1%, т.е. рост на 2,26%.

С учетом территориального и временного факторов было выявлено, что за 10 лет (период наблюдения с 2005 по 2015 гг.) на 44,12% территорий России показатели заболеваемости ИМ превысили рассчитанный эпидемический порог. Отмечена контрастность по уровню заболеваемости во всех субъектах Российской Федерации с выраженной тенденцией роста интенсивного показателя. Сравнение характера проявлений эпидемического процесса ИМ с другими инфекциями дыхательных путей, не управляемыми средствами иммунопрофилактики, позволило выделить отличительную черту эпидемического процесса ИМ за анализируемый период – отсутствие характерной выраженной цикличности – подъемов и спадов заболеваемости среди совокупного населения. Однако в период с 2004 по 2016 гг. среди детей сформировался своеобразный эпидемический цикл, состоящий из трех волн с максимальным показателем заболеваемости в 2010 г. Отмеченное своеобразие хода эпидемического процесса ИМ как среди совокупного населения, так и детей, возможно, связано как с различными путями передачи возбудителя и, соответственно, высоким уровнем заболеваемости детей до 14 лет, так и влиянием социальных факторов (увеличение показателя рождаемости и улучшение качества диагностики).

Установлено, что в структуре инфекций дыхательных путей без учета гриппа, ОРВИ и ветряной оспы ИМ с 2010 г. стал занимать второе ранговое место, причем в городах Москва и Санкт-Петербург в 2015 г. удельный вес числа заболевших ИМ составлял 27,5 и 39,3% соответственно. Анализ структуры заболеваемости инфекциями дыхательных путей на территории московской агломерации показал, что доля ИМ среди детей до 17 лет составила 27%, а среди взрослого населения – 42,3%, то есть ИМ среди взрослого населения выходит в 2019 г. на 1 ранговое место, что совпадало со структурой пациентов, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ».

Рост числа заболевших ИМ и, соответственно, увеличение количества больных, госпитализированных в стационар, обосновывает необходимость проведения анализа правильности постановки клинического диагноза на догоспитальном этапе.

Оценка качества клинической (догоспитальной) диагностики ЭБВ-ИМ проведена за период 2000-2019 гг. по реперным точкам: 2010, 2015, 2019 гг. Установлено, что вероятность постановки верного клинического диагноза ИМ за анализируемый период составляла 0,899, однако вероятность постановки правильного диагноза зависела от дня болезни, а также от распространенности ЭБВ-ИМ среди госпитализированных пациентов, что косвенно отражало

сложившуюся эпидемическую ситуацию в отношении ИМ на территории Москвы за период 2000-2019 гг.

Анализ точности догоспитальной диагностики ЭБВ-ИМ по реперным точкам показал наличие прямой корреляционной связи ( $r=0,978\pm 0,02$ ) между постановкой условно верного клинического диагноза ЭБВ-ИМ в течение первой недели болезни и величиной показателя распространенности ЭБВ-ИМ на 1000 госпитализированных. При поступлении пациента в стационар на 1-3 день болезни условная вероятность постановки верного диагноза составляла 0,32 при вероятности шанса 0,5 ( $<1$ ), это позволяет считать, что верный диагноз скорее будет не поставлен, чем поставлен правильно. В то же время, если пациент был госпитализирован на 4-5 день болезни, то условная вероятность постановки верного диагноза по клинической симптоматике увеличивалась до 0,56 при вероятности шанса 1,3, то есть  $>1$ , что позволяет утверждать – верный диагноз скорее будет поставлен, чем не поставлен. При поступлении в стационар на 6-10 дни болезни условная вероятность постановки верного диагноза ЭБВ-ИМ практически удваивается и достигает величины 0,71 при вероятности шанса 2,4. Если пациент поступал позже 10 дня болезни, то условная вероятность постановки правильного диагноза несколько снижалась и составляла 0,62 при вероятности шанса 1,6.

Кроме этого выявлена прямая средней силы корреляционная связь между сроком постановки диагноза ЭБВ-ИМ и длительностью койко-дня ( $r=0,55\pm 0,05$ ). Если вероятно условный диагноз ЭБВ-ИМ ставили в течение первой недели болезни, то средняя величина койко-дня составляла 10,9 (ДИ 95% 10,77; 11,03), а при постановке условно верного диагноза позже 14 дня болезни – 11,4 (ДИ 95% 6,42; 16,38). Увеличение - в среднем на 1 день, но с учетом 95% ДИ разница могла достигать 5,5 дней. Постановка диагноза ЭБВ-ИМ к концу первой недели болезни сокращает показатель койко-дня и дает экономический эффект не менее, чем 13799 руб. в день на одного госпитализированного пациента. Расчет проведен по материалам Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году».

Известно, что возникающая сложность догоспитальной (ранней) диагностики ЭБВ-ИМ у взрослых обусловлена полиморфизмом клинической симптоматики [Триско А.А., 2017; Понежева Ж.Б., 2019;]. Сравнительная оценка клинических проявлений ЭБВ-ИМ с материалами, полученными в других исследованиях [Туманова Р.Б., 1993; Белова Е.Г., 2000; Оганян Р.Б., 2021; Триско А.А. 2017;] и клиническими рекомендациями [Шестакова И.В., 2014] показала, что регистрируемая симптоматика у госпитализированных пациентов анализируемой выборки совпадала с опубликованными данными. Однако, в ходе целенаправленного анализа клинической симптоматики ЭБВ-ИМ с учетом

возраста госпитализированных пациентов установлено, что с увеличением возраста заболевших частота и интенсивность лихорадочного синдрома имели статистически значимую тенденцию роста, а в половине случаев в возрастной группе старше 25 лет температура тела превышала 39°C. Следует отметить, что проявления лимфопролиферативно-тонзиллярного синдрома также изменялись в зависимости от возраста пациента. Выявлен статистически значимый рост частоты регистрации увеличения шейных и подчелюстных лимфатических узлов среди пациентов старше 25 лет ( $p < 0,05$ ). Не установлено статистически значимых различий с учетом возраста госпитализированных в проявлениях лимфопролиферативно-паренхиматозного синдрома (таблица 2).

Таблица 2 - Клиническая симптоматика ЭБВ-ИМ с учетом возраста госпитализированных пациентов

Показатель		Возраст						p
		< 20 (n=199)		21-24 (n=124)		>25 (n=95)		
		абс	%±m	абс	%±m	абс	%±m	
Температура тела	< 38 °С	192	96,5±1,3	109	87,9±2,9	44	46,3±5,1	<0,01
	>39 °С	7	3,5 ±1,3	15	12,1±2,9	51	53,7±5,1	<0,01
Увеличение миндалин	до I-II ст.	125	62,8±3,4	102	82,3±3,4	88	92,6±2,7	<0,01
	> II ст.	74	37,2±3,1	22	17,7±3,4	7	7,4±2,7	<0,01
Тонзиллит	катаральный	59	29,6±3,2	22	17,7±3,4	29	30,5±4,7	>0,05
	с экссудатом	140	70,4±3,2	102	82,3±3,4	66	69,5±4,7	>0,05
Увеличение лимфоузлов	шейные, подчелюстные	125	62,8±3,4	80	64,5±4,3	80	84,2±3,7	<0,05
	шейные+внутренние*	74	37,2±3,4	44	35,5±4,3	15	15,8±3,7	<0,05
Экзантема		59	29,6±3,2	29	23,4±3,8	29	30,5±4,7	>0,05
Желтуха		7	3,5±1,3	7	5,6±2,1	7	7,3±2,7	>0,05
Гепатомегалия		128	64,3±3,4	80	64,5±4,3	58	61,1±5,0	>0,05
Спленомегалия		177	88,9±2,2	109	87,9±2,9	80	84,2±3,7	>0,05
Затруднение носового дыхания		44	22,1±1,1	15	12,1±2,9	11	11,6±3,3	<0,05
Пастозность лица		29	14,6±2,5	7	5,6±2,1	7	7,3±2,7	<0,05

\*примечание – лимфатические узлы, выявляемые при УЗИ органов брюшной полости

Оценка клинической симптоматики ЭБВ-ИМ на раннем этапе развития инфекционного процесса показало, что с наибольшей частотой регистрировали лихорадку (у всех наблюдаемых пациентов), лимфаденопатию ( $91,6 \pm 1,8\%$ ), ангину с наложениями ( $71,9 \pm 2,8\%$ ), увеличение печени и селезенки ( $63,8 \pm 3,0$  и  $86,7 \pm 2,22\%$  соответственно), что совпадает с материалами ряда опубликованных ранее работ [Курмаева Д. Ю., 2013; Bottieau E., 2006].

Анализ вероятности частоты регистрации клинических симптомов и синдромов позволил отобрать значимые (опорные признаки) и составить «дерево вероятностей клинических симптомов», что учтено при разработке алгоритма определения «подозрительного» и «вероятного» случая ИМ.

При разработке алгоритма определения случая ИМ у взрослых учитывали прогностические значения регистрируемого опорного признака, которые были переведены в баллы (таблица 3).

Таблица 3 - Балльная оценка клинических симптомов

<b>Вероятность признака</b>	<b>Цена условного балла</b>	<b>Комментарии</b>
до 0,1	0,1	При выявлении частоты признака с вероятностью до 0,5 его величину оценивали от 0,1 до 0,5 баллов, а при встречаемости признака с вероятностью более 0,5 – от 1,0 до 5,0 баллов
0,11-0,20	0,2	
0,21-0,30	0,3	
0,31-0,40	0,4	
0,41-0,50	0,5	
0,51-0,60	1,0	
0,61-0,70	2,0	
0,71-0,80	3,0	
0,81-0,90	4,0	
0,91-1,00	5,0	

Наибольшее прогностическое значение имеют признаки с вероятностью более 0,5, поэтому им присвоены баллы в диапазоне от 1,0 до 5,0.

Расчёт суммы баллов с использованием предложенного алгоритма позволяет врачу оценить клинический случай как «подозрительный» или «вероятный» на ИМ. «Подозрительным» считают случай, при котором сумма баллов находится в диапазоне от 2,0 до 10,0, т.е. имеется несколько опорных клинических признаков. «Вероятным» считают случай, если сумма баллов более 10. При оценке случая как «вероятный» врач должен принять обязательное решение о расширении лабораторного обследования с целью подтверждения диагноза ЭБВ-ИМ (рисунок 2).

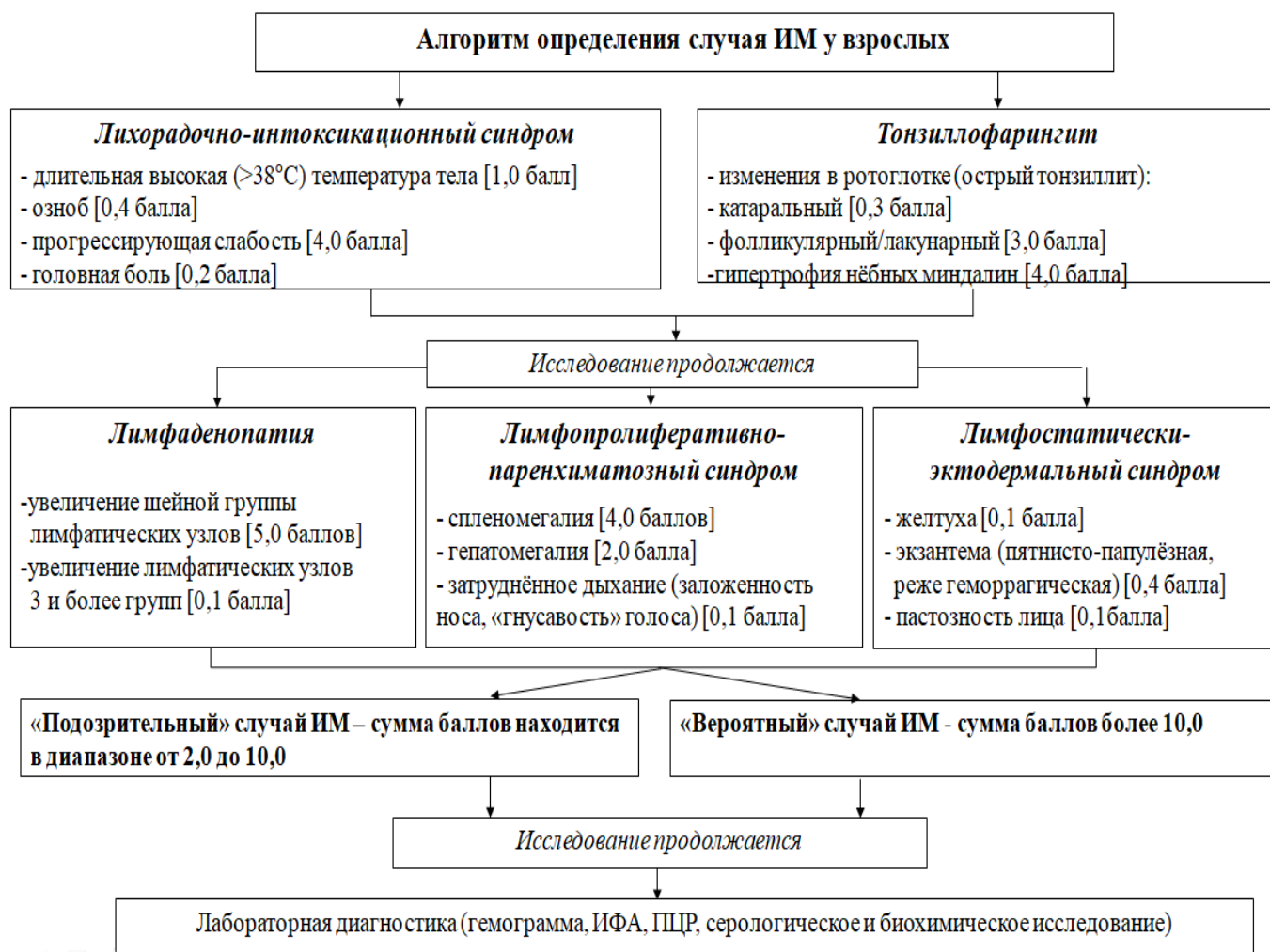


Рисунок 2 - Алгоритм определения случая ИМ у взрослых

Проведенная оценка качества ранней диагностики на первой неделе болезни позволила выявить расхождение диагнозов как в случае гипер-, так и гиподиагностики на фоне ОРВИ (в том числе, аденовирусной инфекции), острого тонзиллита, лихорадки неясной этиологии. В основном, преобладали ошибки 1 рода (до 61,3%), а частота ошибки 2 рода не превышала 2,6%. Установлено, что в структуре уточненных диагнозов 5,6% составили пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. Выявлено, что в 43,3±5,2% случаев (у 39 пациентов) был поставлен предварительный диагноз – ИМ, т.е. имела место гипердиагностика этого заболевания.

Группа сравнения (n=36) - больные с подтвержденным в стационаре диагнозом ЭБВ-ИМ. Клинические признаки, наблюдавшиеся на догоспитальном этапе у пациентов обеих групп, в суммированном виде представлены в таблице 4.



Таблица 4 - Клинические проявления ЭБВ-ИМ и ВИЧ-инфекции на догоспитальном этапе

Клинические симптомы		Нозология		p
		ЭБВ-ИМ (n=36)	Острая ВИЧ- инфекция (n=39)	
Слабость		83,3±6,2	69,4±7,4	>0,1
Головная боль		13,9±5,8	35,9±7,7	<0,05
Повышение температуры	37-38°C	38,8±8,1	51,2±8	>0,1
	выше 38°C	61,2±8,1	48,8±8	>0,1
Лимфаденопатия	≤ 2 групп лимфоузлов	91,1±4,7	41±7,9	<0,001
	>2 групп лимфоузлов	8,8±4,9	58,9±7,9	<0,001
Тонзиллит	катаральный	28,5±7,6	70,3±7,5	<0,001
	фолликулярный/ лакунарный	71,5±7,6	29,7±7,5	<0,001
Затруднение носового дыхания		25±7,2	10,2±4,8	<0,05
Гепатомегалия		63,8±8	43,6±7,9	<0,05
Спленомегалия		86,1±5,8	23,1±6,7	<0,001
Гепатоспленомегалия		63,9±6	15,4±5,8	<0,001
Экзантема		25±7,2	41±7,9	>0,1

Расчет достоверности статистически значимых различий в клинической симптоматике в сравниваемых группах позволил выбрать предикторы для оценки вероятности наличия ЭБВ-ИМ или ВИЧ-инфекции на догоспитальном этапе, величины эмпирической вероятности которых приведены в таблице 5.

Ранняя постановка клинического диагноза и адекватное назначение этиотропной и патогенетической терапии позволяют сократить сроки пребывания пациента в стационаре, что снижает социально-экономическое бремя инфекционной патологии.

Таблица 5 - Эмпирическая вероятность оцениваемых предикторов в сравниваемых группах (ЭБВ-ИМ и острая ВИЧ-инфекция)

Предикторы		Величина эмпирической вероятности		
		ЭБВ-ИМ	Острая ВИЧ-инфекция	$\chi^2$
Лихорадка более 15 дней		0,19	0,44	5,0
Лимфаденопатия с вовлечением в патологический процесс	≤ 2 групп лимфоузлов	0,91	0,4	19,9
	>2 групп лимфоузлов	0,09	0,6	19,9
Тонзиллит	катаральный	0,25	0,7	13,06
	фолликулярный/лакунарный	0,75	0,3	13,06
Гепатомегалия		0,64	0,44	3,1
Спленомегалия		0,86	0,23	29,88
Гепатоспленомегалия		0,64	0,15	18,5

Известно, что одним из постоянно наблюдаемых лабораторных признаков ЭБВ-ИМ является изменение активности аминотрансфераз. Оценка значений АСТ и АЛТ в сыворотке крови пациентов из наблюдаемой группы показала, что их превышение более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы было выявлено в 61,3±6,9 % и 67,3±6,7% случаев соответственно (Ме=АСТ 90 МЕ/л, Ме=АЛТ 120 МЕ/л). Содержание АСТ в 36,8% случаев превышало три нормы, а АЛТ - в 46,9%. Отмечено превышение верхней границы нормы общего билирубина в 6,1±3,4% случаев с максимальным его значением в 62,3 мкмоль/л.

Содержание холестерина в сыворотке крови варьировало от 2 до 5,9 ммоль/л, у 1/3 пациентов (36,7±6,9%) уровень холестерина был меньше нижней границы нормального значения, что, по всей видимости, характеризовало нарушения белково-синтетической функции печени и отражало, возможно, тяжесть повреждения паренхимы органа в острой стадии ЭБВ-ИМ. Общий белок сыворотки крови в 44,9±7,1% был снижен, что также могло быть связано с обратимыми функциональными нарушениями белково-синтетической функции печени.

Обследование больных выявило изменения практически всех ключевых биохимических параметров сыворотки крови, измеряемых в рутинной практике у пациентов с ЭБВ-ИМ.

Проведение фиброэластометрии печени позволяет выявить степень плотности паренхимы. Диапазон плотности паренхимы печени у наблюдаемых пациентов составил от 3,7 до 17,3 кПа. Средняя величина по выборке  $6,33 \pm 0,33$  кПа, что совпадает с определением плотности печени у пациентов с ИМ ( $6,9 \pm 3,4$  кПа), проведенном в исследовании Борсукова А.В. с соавт., что соответствует F1 по шкале METAVIR.

В наблюдаемой группе в половине случаев ( $57,1 \pm 7,1\%$ ) показателей плотности ткани печени, соответствующих патологическим изменениям согласно градациям шкалы METAVIR, не зарегистрировано. Частота выявления повышения плотности печени, соответствующая F2 и F3, в сумме составляла  $18,4 \pm 5,8\%$ , причем у мужчин на 12,3% чаще регистрировали F2 и F3 по сравнению с женщинами, однако выявленные различия не носили статистической значимости ( $t < 2$ ,  $p > 0,05$ ).

Оценка 18 лабораторно-инструментальных показателей, отражающих функциональное состояние печени, позволило выявить прямую сильную корреляционную связь между содержанием уровня эритроцитов и гемоглобина, уровнем АЛТ и АСТ ( $r = 0,857 \pm 0,04$ ,  $t = 21,4$ ,  $p > 0,001$ ;  $r = 0,884 \pm 0,03$ ,  $t = 29,5$ ,  $p > 0,001$  соответственно). Корреляционная связь средней силы определена между изменением эластичности печени и содержанием лимфоцитов и АСТ, ( $r = 0,301 \pm 0,013$ ,  $t = 23,15$ ,  $p > 0,05$ ;  $r = 0,301 \pm 0,013$ ,  $t = 6,71$ ,  $p > 0,05$ ), а обратная корреляционная связь средней силы – между тромбоцитами и содержанием АЛТ, уровнем щелочной фосфатазы и АСТ ( $r = -0,462 \pm 0,11$ ,  $t = 4,2$ ,  $p > 0,001$ ;  $r = -0,604 \pm 0,09$ ,  $t = 6,7$ ,  $p > 0,001$  соответственно).

Наличие прямых и обратных корреляционных связей между оцениваемыми ключевыми клинико-биохимическими показателями позволяет считать, что при ЭБВ-ИМ происходят обратимые морфо-функциональные изменения в печени. Проведение фиброэластометрии у ограниченного числа пациентов в данном исследовании не выявило значительных или неожиданных находок. Тем не менее, рядом авторов сформулирована гипотеза, что в определенных условиях перенесенный ЭБВ-ИМ может являться триггерным фактором формирования гепатита неуточненной этиологии. В пользу этого, с одной стороны, наличие в структуре хронических гепатитов определенной доли с неустановленной этиологией, а с другой – формирования гепатита у этих пациентов на фоне хронического течения ВЭБ-инфекции [Соломай Т.В., 2019; Zhang L., 2018].

Особо следует подчеркнуть, что ни один пациент, поступавший с направительным диагнозом ИМ, которому в стационаре был выставлен диагноз

острой ВИЧ-инфекции, несмотря на утвержденные клинические рекомендации, (2022 г.), не был обследован на антитела к ВИЧ амбулаторно.

Принимая во внимание важность ранней диагностики ИМ необходимо более широко использовать в практике здравоохранения на догоспитальном этапе предложенный алгоритм определения «подозрительного» и «вероятного» случая ИМ, а также исследование в катамнезе функции печени у пациентов, перенесших ЭБВ-ИМ.

### ВЫВОДЫ

1. Эпидемический процесс ИМ на территории РФ за анализируемый период 2000-2020 г.г. характеризуется тенденцией роста показателя заболеваемости с вовлечением в эпидемический процесс взрослого населения. Абсолютный прирост заболеваемости ИМ за анализируемый период составил 1,43 на 100 тыс. населения. Изменение интенсивности эпидемического процесса произошло на фоне пандемии COVID-19, показатель заболеваемости в 2020 г. ниже рассчитанного эпидемического порога и составил 11,21 на 100 тыс. населения.

2. Вероятность точности постановки диагноза ЭБВ-ИМ на догоспитальном этапе за анализируемый период была высокой и составила 0,899, на точность диагностики оказывала влияние эпидемическая ситуация по ИМ и день болезни на момент госпитализации.

3. Особенностью инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии средней степени тяжести у взрослых старше 25 лет является увеличение длительности (до 16,5 дней) и выраженности лихорадочного синдрома (в 53,7% случаев выше 39°C), двухволновый характер лихорадки (в 11,3%), при минимальной выраженности лимфопролиферативно-тонзиллярного синдрома.

4. Показатели плотности паренхимы печени, выявленные при фиброэластометрии, находились в диапазоне от 3,7 до 17,3 кПа и коррелировали с ключевыми переменными (корреляционная связь средней силы между показателями эластичности печени и содержанием лимфоцитов  $r=0,301\pm 0,013$ ,  $t=23,15$ ,  $p>0,05$ ; показателями эластичности печени и АСТ  $r=0,301\pm 0,013$ ,  $t=6,71$ ,  $p>0,05$ ).

5. Разработанный алгоритм диагностики позволяет выделять на догоспитальном этапе «подозрительный» и «вероятный» случай ЭБВ-ИМ, а учет вероятности предикторов развития инфекционного процесса ЭБВ-ИМ и ВИЧ-инфекции улучшает дифференциальную диагностику мононуклеозоподобного синдрома.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения качества ранней диагностики ЭБВ-ИМ необходимо учитывать структуру инфекций дыхательных путей и текущую эпидемическую ситуацию по ИМ.

2. Для повышения точности ранней диагностики ИМ у взрослых и дифференциальной диагностики мононуклеозоподобного синдрома при ВИЧ-инфекции рекомендовано использовать алгоритм определения «подозрительного» и «вероятного» случая ИМ. «Подозрительный» случай – сумма баллов опорных признаков находится в диапазоне от 2,0 до 10,0. «Вероятным» считают случай, если сумма опорных клинических признаков – более 10 баллов.

3. Рекомендуется использование транзистентной эластометрии для расширения и дополнения оценки функционального состояния паренхимы печени при ЭБВ-ИМ у взрослых.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Ранняя клиническая диагностика различных форм инфекции, вызванной ВЭБ, у взрослых требует дальнейшего изучения и проработки. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

– продолжать исследование роли ВЭБ в патологии печени с использованием неинвазивных методов оценки состояния паренхимы печени при ЭБВ-ИМ в катамнезе;

– необходим поиск новых эффективных средств этиотропной и патогенетической терапии.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Михнева С.А. Инфекционный мононуклеоз: характеристика проявлений эпидемического процесса / С.А. Михнева, Ю.Ю. Гришина, Е.В. Кухтевич, Ю.В. Мартынов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 5 (22). - С. 61-64.\*

2. Филиппов П.Г. Острая ВИЧ-инфекция: проблемы ранней диагностики (клиническое наблюдение) / П.Г. Филиппов, О.Л. Тимченко, О.Л. Огиенко, С.А.Михнева, Т.И. Попова, Т.В. Сергеева, М.А. Соседова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 5 (22). - С. 77-82.\*

3. Михнева С.А., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В., Гришина Ю.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности инфекционного мононуклеоза / Материалы XI научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной

патологии Юга России», посвященной 115-летию ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.– Краснодар: Новация, 2018.–с.133-135.

4. Михнева С.А. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса С.А. Михнева, Ю.В. Мартынов, Е.В. Кухтевич, Ю.Ю. Гришина /Здоровье населения и среда обитания // ЗНиСО. - 2018.- № 10(307). - С. 50-54.\*

5. Михнева С.А. Оценка качества клинической диагностики инфекционного мононуклеоза /С.А. Михнева, Ю.В. Мартынов, Т.И. Попова, Е.В. Кухтевич, Ю.Ю. Гришина //Практическая медицина. - 2019. - Т. 17, № 8. - С. 54-57.\*

6. Михнева С.А. Дифференциальная диагностика Эпштейна-Барр вирусного мононуклеоза и мононуклеозоподного синдрома при ВИЧ-инфекции у взрослых на догоспитальном этапе / С.А. Михнева, Е.В. Кухтевич, Ю.Ю. Гришина, Т.И. Попова, Ю.В. Мартынов //Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2021. - Т. 10, № 1(36). - С. 39-45.\*

7. Михнева С.А. Показатели функционального состояния печени при инфекционном мононуклеозе у взрослых / С.А. Михнева, С.Л. Максимов, Н.Х. Сафиуллина, Ю.В. Мартынов, Т.И. Попова, Е.В. Кухтевич, Ю.Ю. Гришина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 11, № 2(41). - С. 49-56.\*

\*поименованы в перечне ВАК Министерства образования и науки РФ

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ЭБВ-ИМ – Эпштейна-Барр вирусный инфекционный мононуклеоз

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ДИ – доверительный интервал

ГГТП - гамма-глутамилтрансфераза

ЩФ – щелочная фосфатаза

ПЦР – полимеразная цепная реакция

УЗИ – Ультразвуковое исследование

VCA – Вирусный капсидный антиген