

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. А. И. ЕВДОКИМОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

МИХНЕВА СВЕТЛАНА АНАТОЛЬЕВНА

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

3.1.22 – Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор С. Л. Максимов

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Эпидемиология инфекционного мононуклеоза	14
1.1.1 Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза....	14
1.1.2 Эпидемиологические особенности инфекционного мононуклеоза на территории московской агломерации.....	18
1.2 Клинико-лабораторная диагностика Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза.....	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Материалы.....	34
2.2. Методы.....	34
2.2.1 Эпидемиологический анализ (оперативный, ретроспективный).....	37
2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	37
2.2.3. Статистические методы.....	41
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА	46
3.1. Характеристика эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза на территории Российской Федерации	48
3.2. Сравнение характеристик эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза на территории РФ и Москвы	53
3.3. Эпидемическая ситуация по инфекционному мононуклеозу и её влияние на структуру заболеваемости инфекциями дыхательных путей.....	59

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНЫМ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ	65
4.1 Оценка качества ранней диагностики Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза.....	65
4.2 Дифференциальная диагностика инфекционного мононуклеоза и мононуклеозоподобного синдрома при ВИЧ-инфекции у взрослых на догоспитальном этапе.....	86
4.3 Оценка показателей функционального состояния печени при Эпштейна-Барр вирусном инфекционном мононуклеозе.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131

ВВЕДЕНИЕ

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 [8, 190, 194].

Клинически 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% [24, 99, 129, 133, 194]. Острая форма ВЭБ-инфекции чаще развивается в подростковом возрасте, а также у взрослых до 30 лет [24, 40, 192, 198].

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

Социально-экономическая значимость ИМ определяется ростом показателей заболеваемости этой нозологии не только среди детского, но и взрослого населения. По данным Государственного доклада о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения 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. Экономический ущерб от данной патологии из года в год возрастает и в 2019 г. составил 4 144 779,7 тыс. руб. [44-49].

Известно, что активная пролиферация ВЭБ во всех органах и системах, имеющих лимфоидную ткань, приводит к структурным изменениям, оказывающим неблагоприятное воздействие на организм [24, 68, 77, 136, 194]. 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 [94, 99, 137, 190, 194].

Несмотря на широкое распространение ИМ и достаточную изученность клинического течения этой нозологии у детей, нет четких критериев определения его различных форм, степени тяжести течения у взрослых. Остаются неизученными разнообразные проявления эпидемического процесса ИМ, а также влияние текущей эпидемической ситуации по ИМ на раннюю диагностику ЭБВ-ИМ [31, 70, 79, 100].

Полиморфизм клинических проявлений ЭБВ-ИМ, схожесть с симптомами начала ряда заболеваний, требующих максимально быстрой постановки диагноза для своевременного назначения адекватной терапии и проведения соответствующих противоэпидемических мероприятий, также обосновывают необходимость углубленного изучения особенностей клинических проявлений этой нозологии у людей старше 18 лет с акцентом на раннюю диагностику данной патологии.

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) [31, 82, 99, 130]. В работах, отражающих интенсивность распространения ИМ по отдельным территориям РФ, эпидемиологический анализ проведен без учета меняющейся структуры заболеваемости инфекциями дыхательных путей [7, 32, 82, 98, 132]. В многочисленных 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 [31, 38, 90, 98, 100, 132].

Изучение проявлений инфекционного процесса ИМ в основном проведено среди детского населения [3, 4, 99, 111]. Выделены четкие симптомы и синдромы, сочетание которых характерно для ИМ. В единичных публикациях выявляется тенденция к изучению параметров, характеризующих функции печени и селезенки при ЭБВ-ИМ [126]. 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 транзientной эластометрии в сравнении с оценкой ключевых клиничко-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

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

Методология диссертационной работы построена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. Методологическая основа - применение методов научного анализа с использованием систематизированного подхода на основании методов доказательной медицины. В работе использованы: эпидемиологический (описательно-оценочные, аналитические подходы оперативного и ретроспективного анализа), инструментально-лабораторный и статистический методы. План выполнения этапов работы разработан с учетом поставленной цели и сформулированных задач. Определены объекты и объемы эпидемиологических и клинических исследований.

Проведенная работа базируется на результатах открытого одноцентрового описательно-аналитического клинко-эпидемиологического исследования.

В ходе исследования применены клинические, лабораторные, инструментальные методы, а также методы доказательной медицины, клинко-статистическая оценка переменных наиболее значимых показателей гомеостаза организма. Математическая обработка полученных результатов проведена в соответствии с принципами доказательной медицины.

Полученные данные обобщены, проанализированы, систематизированы и изложены в главах, обобщающих результаты собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

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.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов обеспечена достаточным количеством проанализированных отчетно-учетных статистических форм и репрезентативным объемом выборки обследуемых 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 (г. Москва, 15 мая 2018 г.); XI научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (г. Краснодар, 31 мая – 01 июня 2018 г.); XVI научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (г. Москва, 3-4 октября 2018 г.); XI Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (г. Казань, 29–30 марта 2019 г.), Форуме Университетской Науки (г. Москва, 14 мая 2019 года); Научно-практической конференции, посвященной памяти академика РАН В. И. Покровского (г. Москва, 1 апреля 2021 г.), XV Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (г. Москва, 27-29 марта 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, 19-20 мая 2023 г.). Диссертация апробирована на совместном заседании сотрудников кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова и сотрудников МГЦ СПИДа ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ» 29.06.2023 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, сформулированы цель и задачи исследования, составлен план выполнения этапов диссертационной работы.

Диссертантом самостоятельно сформирована база клинических данных, выработана методология анализа, 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 Наилей Хаанифовной.

Самостоятельно проведен анализ и интерпретация полученных данных; лично или непосредственно при участии автора подготовлены публикации по материалам исследования. Суммарно личное участие автора в проведенной работе составляет 90%.

Реализация результатов исследования

Полученные в ходе диссертационной работы результаты внедрены в работу ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ». Аналитические данные и теоретические положения включены в образовательный процесс по дисциплине «Инфекционные болезни и

эпидемиология» для обучения студентов лечебного и стоматологического факультетов на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. Материалы диссертации использованы при написании учебника «Инфекционные болезни: учебник для студентов стоматологических факультетов медицинских ВУЗов». – М: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 376 с.

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.

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В структуре герпесвирусных заболеваний особое место занимает инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). ВЭБ-инфекция широко распространена во всем мире. Ежегодно в разных странах регистрируют от 16 до 800 случаев на 100 тыс. населения [27, 109, 186, 203]. В основном, это - спорадические случаи, хотя отдельными авторами описаны и эпидемические вспышки [8, 21]. Установлено, что около 60% детей до трех лет уже имеют антитела к ВЭБ, а среди взрослого населения этот показатель достигает 90-98% [8, 120, 148, 194].

Инфицирование человека ВЭБ может протекать асимптомно, но при снижении иммунореактивности организма, что наблюдается, в частности, при ВИЧ-инфекции, герпесвирусы утяжеляют течение основного заболевания, выполняя роль вирусов-оппортунистов [9, 23, 24, 84, 99].

Типичное течение ЭБВ-ИМ клинически характеризуется полиморфизмом симптомов, схожих с клиническими проявлениями ряда инфекционных болезней, включая мононуклеозоподобный синдром при манифестации ВИЧ-инфекции, что вызывает сложности ранней дифференциальной диагностики на уровне врачей первичного звена здравоохранения [11, 41, 79, 81].

Полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений ЭБВ-ИМ, недостаточная информированность о течении данной патологии у взрослых, и, связанное с этим, отсутствие настороженности у врачей разных специальностей, оказывающих медицинскую помощь данной возрастной группе населения. Отсутствуют нормативно-правовые документы, регламентирующие требования и сроки проведения лабораторной диагностики ЭБВ-ИМ. В связи с этим необходимо детальное изучение эпидемической ситуации по заболеваемости ИМ

у взрослых с определением диагностических критериев, обеспечивающих возможность постановки верного диагноза на догоспитальном этапе [13, 25, 27, 88, 91].

1.1. Эпидемиология инфекционного мононуклеоза

Одной из частых форм ВЭБ-инфекции является инфекционный мононуклеоз (ИМ). Значимость ИМ связана с ростом показателя заболеваемости не только среди детского, но и взрослого населения. За период с 2009 по 2018 гг. в России имелась тенденция роста показателя заболеваемости среди совокупного населения в 1,59 раза (с 13,05 до 20,75 на 100 тыс. нас.). При этом, по данным литературы, отмечается недоучет случаев ВЭБ-инфекции, в т.ч. у взрослого населения [97]. Системный характер поражений и многообразие клинических проявлений, а также возможность хронического течения инфекционного процесса и периодическое выделение вируса людьми с латентной ВЭБ-инфекцией определяют ее социально-экономическое значение [40, 132, 168, 209].

1.1.1 Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза

Особенности развития эпидемического процесса при ИМ изучены недостаточно. В Российской Федерации с момента введения в 1990 г. официального статистического учета заболеваемости данной нозологической формы основное внимание при изучении эпидемического процесса ИМ уделяют анализу многолетней динамики заболеваемости в основном среди детского населения (0-14 лет). Публикации, касающиеся оценки многолетней заболеваемости среди взрослого населения, ограничены. В единичных работах представлен эпидемиологический анализ изменения структуры инфекций дыхательных путей с учетом территориального фактора, но не выделена доля ИМ в этой структуре [21, 90, 96, 129].

В многолетней динамике эпидемического процесса ИМ в Российской Федерации подъемы и снижение показателя заболеваемости выявлены с периодичностью 5-7 лет. Однако, в многочисленных публикациях изучение многолетней динамики ИМ проводилось за короткие временные промежутки, что не позволяло оценить цикличность в проявлениях эпидемического процесса. В то же время тенденция к росту заболеваемости установлена практически во всех статьях, касающихся вопросов эпидемиологии ИМ [21, 22, 38, 100, 142]. Следует отметить, что сравнительный анализ проявлений эпидемического процесса ИМ как среди детей в возрасте до 14 лет, так и в старших возрастных группах позволяет считать, что в многолетнюю динамику заболеваемости происходит вовлечение всех возрастных групп населения. При этом средний многолетний уровень заболеваемости детей 0-14 лет достоверно выше таковой в группе людей старше 15 лет [90, 98].

Внутригодовая динамика заболеваемости ИМ характеризуется наличием сезонного подъема в холодный период года. Однако, в публикациях по эпидемиологии ИМ влияние сезонных факторов на заболеваемость рассматривают редко и неоднозначно, что связано с географическими различиями (территориальный фактор) и методологическими подходами (возрастной фактор) изучения сезонной заболеваемости.

Оценка сезонной компоненты в уровне заболеваемости ИМ с учетом возрастного фактора по опубликованным материалам показала, что во всех возрастных группах выявлены периоды сезонного повышения и понижения заболеваемости. Установлено, что у детей до 6 лет выявляли преимущественно два периода повышения заболеваемости: март-июнь с максимумом в апреле-мае и ноябрь-декабрь с максимумом в ноябре, причем выраженность сезонного подъема может смещаться в многолетней динамике на февраль-май с максимумом в марте-апреле. У детей младше 6 лет спад заболеваемости ИМ выявлен в июле-сентябре с максимумом в августе-сентябре. У детей 7-13 лет также отмечены два периода сезонного повышения заболеваемости: первый период с декабря по март с максимумом в январе-феврале, второй период - с сентября по октябрь с

максимумом в сентябре. У подростков 14-17 лет выявлено два четких пика повышения заболеваемости: февраль-апрель с максимумом в марте и сентябрь-октябрь с максимумом в октябре [21, 129, 185, 200].

В возрастной группе старше 17 лет также имеется два периода сезонного повышения заболеваемости ИМ: первый период - ноябрь-декабрь с максимумом в декабре, второй - март-июнь с максимумом в апреле-мае. Период сезонного спада заболеваемости ИМ у взрослых - июль-октябрь с максимумом в августе-сентябре [21, 95, 118].

Анализ характеристик сезонной заболеваемости ИМ позволяет сделать вывод, что на эту компоненту многолетней динамики заболеваемости существенное влияние оказывают природный, возрастной и территориальный факторы. Если для средних и северных широт Северного полушария характерен зимне-весенний подъем заболеваемости, то в южных регионах показатели заболеваемости ИМ ниже по сравнению с северными территориями, а сезонный подъем заболеваемости выявляют в весенне-летний период или сезонность заболеваемости отсутствует [185, 200, 201, 208].

В ряде опубликованных работ отмечено неравномерное распределение заболеваемости ИМ на различных территориях РФ. Проведение сероэпидемиологических исследований выявило инфицированность различных возрастных групп населения (нарастание доли сероположительных проб с учетом возрастного фактора, достигает у взрослых 90 %), что может свидетельствовать о более широкой циркуляции ВЭБ среди совокупного населения, чем это отражено в данных официальной статистики [7, 98].

В ходе проведения масштабных сероэпидемиологических исследований с учетом территориального фактора установлено, что в различных регионах РФ частота выявления отдельных маркеров ВЭБ с учетом возрастного фактора неоднородна. В возрастной группе 0-17 лет достоверно преобладало выявление а-EBVCA IgM над таковой у взрослых во всех 16 субъектах РФ ($p < 0,05$), включенных в исследование. Исключение составляли результаты, полученные на территории Республики Калмыкия: 13,7% [95% ДИ 9,5-17,9] и 10,9% [95% ДИ

4,5–17,3] соответственно, расчетные показатели у детей и взрослых, $p > 0,05$. Определение доли серопозитивных проб с антителами класса G к EAEBV среди людей старшего возраста в большинстве регионов достоверно превышало таковую у детей ($p < 0,05$). Статистически значимо частота выявления ДНК ВЭБ в сыворотках крови, взятых у взрослых, отличалась от результата, полученного среди детей ($p < 0,05$). Итогом проведенного исследования в 16 субъектах РФ стало выявление наличия корреляционной связи между уровнем заболеваемости и частотой определения маркеров активности ВЭБ-инфекции. Установлены территории с низким уровнем заболеваемости, к которым отнесены республики Калмыкия, Саха (Якутия), Алтай, Кабардино-Балкарская республика и Оренбургская область, а территориями с высоким уровнем заболеваемости – республика Марий Эл, Ярославская и Томская области, г. Санкт-Петербург [7, 90, 98, 129].

Сопоставление внутригодовой заболеваемости и частоты определения в сыворотке крови a-EBVCA IgM, IgG EA и ДНК ВЭБ позволило выдвинуть предположение о более выраженном сезонном подъеме заболеваемости ЭБВ-ИМ в весенние месяцы по сравнению с отображенными в официальной статистике данными. Вероятной причиной недоучета сезонной заболеваемости, по всей видимости, может служить низкая выявляемость ЭБВ-ИМ на фоне роста заболеваемости ОРВИ. Подтверждение этого - достоверно более высокая выявляемость маркеров активности ВЭБ на 100 обследованных в период отсутствия сезонного подъема заболеваемости ОРВИ, что отражает точность оценки ранних клинических проявлений ЭБВ-ИМ при назначении лабораторного обследования. В связи с этим, диагноз «инфекционный мононуклеоз» пропускается и проходит под маской ОРВИ [98, 109, 132, 204].

Принимая во внимание, что ИМ представляет лишь один из вариантов ВЭБ-инфекции, и, основываясь только на данных официальной регистрации этой нозологии, невозможно представить полного масштаба распространенности ЭБВ-ИМ и охарактеризовать особенности эпидемического процесса этой инфекции.

Известно, что распространение ВЭБ среди восприимчивых контингентов может происходить за счет реализации различных механизмов. По мнению отечественных и зарубежных авторов, ведущим является аспирационный механизм, что связано с длительной персистенцией возбудителя в лимфоидной ткани небных миндалин и это подтверждается обнаружением вируса в носоглоточных смывах и слюне [12, 115, 124, 143]. Не исключена реализация передачи ВЭБ при половом контакте и вертикально во время беременности [1, 8, 24, 115, 124]. Персистенция ВЭБ в клетках слизистой желудочно-кишечного тракта не исключает возможности реализации контактно-бытового пути передачи возбудителя [127]. Считают, что отмечаемая тенденция роста заболеваемости ВЭБ-инфекцией может быть связана с появлением дополнительных факторов передачи возбудителя [76, 90, 215]. Отечественными и зарубежными авторами показано, что внедрение в медицинскую практику различных диагностических и лечебных инвазивных вмешательств на фоне нарушения технологии обеззараживания инструментов и оборудования способствуют реализации искусственного механизма передачи ВЭБ [68, 76, 127, 215, 218]. Персистенция ВЭБ в клетках слизистой желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, мочевого пузыря, урогенитального тракта не исключает передачи возбудителя при проведении эндоскопических и других вмешательств [92, 127].

Реализация различных механизмов и своеобразие путей и факторов распространения ВЭБ, а также полиморфизм клинических проявлений и возможность латентного и хронического течения инфекционного процесса приводят к трудностям диагностики и статистического недоучета этой патологии.

1.1.2 Эпидемиологические особенности инфекционного мононуклеоза на территории московской агломерации

Публикаций, посвященных оперативному и ретроспективному эпидемиологическому анализу заболеваемости ИМ в рамках эпидемиологического надзора на территории Российской Федерации (РФ) и в

частности в Московской агломерации недостаточно [90, 91, 132]. Имеются лишь единичные работы, отражающие интенсивность распространения ИМ на отдельных административных территориях субъектов РФ, но в них не представлена доля ИМ в структуре инфекций дыхательных путей [7, 98, 132]. Результаты целенаправленного анализа многолетней динамики заболеваемости ИМ в РФ и на отдельных территориях представлены в работе Бошьян Р.А. [7]. Однако, в этом исследовании проведено лишь сопоставление данных официальной регистрации заболеваемости ИМ и сероэпидемиологических показателей в различных возрастных группах населения. Отмечена более широкая циркуляция ВЭБ по сравнению с тем, как это отражено в официальных статистических документах [7, 93].

На территории московской агломерации также проведены сероэпидемиологические исследования, которые подтверждают неоднородность интенсивности эпидемического процесса ИМ среди различных групп населения. Выявлена высокая распространенность маркеров латентной ВЭБ-инфекции (IgG VCA и IgG EBNA) у жителей Москвы, которая составила 74,9 и 70,4 % соответственно [128].

В ходе анализа частоты выявления маркеров активной ВЭБ-инфекции среди совокупного населения Москвы установлено, что ДНК ВЭБ в слюне определена в 35,5%, а в сыворотке крови – 4,2% ($p < 0,05$) от всех обследованных проб, IgG EA в 17,8%, IgM VCA – 16,5%. Обращено внимание, что оценка показателей заболеваемости ЭБВ-ИМ в сопоставлении с частотой выявления IgM VCA на 100 обследованных в динамике не была синхронной, в то время как установлена сильная прямая корреляционная связь между показателями заболеваемости ЭБВ-ИМ и частотой выявления IgG EA и ДНК ВЭБ в сыворотке крови и слюне [132].

В ходе оценки проявлений эпидемического процесса выявлено превышение показателей заболеваемости ИМ среди населения Москвы по сравнению с показателями в целом по стране. Среднемноголетний показатель заболеваемости ИМ на территории Москвы за период 2000-2020 гг. 19,5 на 100 тыс.нас., темп хода эпидемического процесса имел неуклонный рост с периодичностью

подъемов и спадов с интервалом 9-11 лет. Отмечено значимое снижение показателей заболеваемости в 2019 г. по сравнению с 2020 г. (с 24,73 до 15,08 на 100 тыс. населения соответственно) [71, 132].

Сезонный подъем заболеваемости ИМ в Москве за период 2014–2018 гг. отмечался в холодный период года с октября по апрель.

Следует отметить, что за весь анализируемый период наиболее высокие показатели ИМ были среди детского населения.

Таким образом, суммируя немногочисленные данные публикаций по оценке проявлений эпидемического процесса ИМ на территории московской агломерации можно выделить следующие особенности: более половины населения имели маркеры хронической ВЭБ-инфекции, причем частота их выявления изменялась по годам; маркеры активной ВЭБ-инфекции (острой первичной и реактивации) выявлены у трети обследованных. Проведенные сероэпидемиологические исследования позволяют считать, что на территории московской агломерации происходит недоучет заболеваемости ЭБВ-ИМ, а эпидемический процесс, оцениваемый по официально регистрируемой заболеваемости, не в полной мере отражает его интенсивность.

В многолетней динамике отмечена тенденция роста показателей заболеваемости со значимым снижением в 2020 г., что, по всей видимости, косвенно отразило комплекс профилактических противоэпидемических мероприятий, который был проведен в рамках борьбы с пандемией COVID-19.

Группами риска заболеваемости ИМ являются дети в возрасте от 1 до 17 лет, вклад взрослого населения в эпидемический процесс связан с реактивацией хронической или острой ВЭБ-инфекцией, которая может быть скрыта клиническими симптомами ОРВИ, что косвенно подтверждает недоучет заболеваемости. В связи с этим возрастает значимость ранней диагностики ЭБВ-ИМ среди взрослого населения.

1.2 Клинико-лабораторная диагностика Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза

Клинические проявления ЭБВ-ИМ во многом зависят от возраста, в котором происходит первичный контакт с вирусом Эпштейна-Барр. Первичное инфицирование ВЭБ в детстве чаще протекает асимптомно или под «маской» ОРВИ, а встреча с вирусом в подростковом возрасте в 75% случаев приводит к развитию характерного симптомокомплекса ИМ с лихорадкой, поражением ротоглотки, лимфатических узлов, печени и селезенки, а также специфическими гематологическими изменениями. У взрослых ВЭБ-инфекция часто проявляется латентным носительством возбудителя и/или реактивацией хронического течения болезни [168, 194, 198]. В то же время, в многочисленных публикациях в большей степени внимание уделено вопросам изучения клинического течения, диагностики и терапии ЭБВ-ИМ у детского населения [3, 82, 108, 109, 130, 133, 134, 140, 154, 172].

Степень изученности особенностей инфекционного процесса у взрослых недостаточна, при этом есть данные, что наиболее тяжелое течение острой ВЭБ-инфекции наблюдается у людей старше 24 лет и у 20-30% инфицированных может развиваться острый мононуклеоз [34, 40, 120, 198].

Системность поражения и полиморфизм симптомов определяются полиорганным тропизмом ВЭБ. Неспецифичность клинических проявлений ИМ, возможность наличия атипичных и стертых форм, постепенное формирование характерного симптомокомплекса к 7-10 дню болезни, а также возможность появления, максимального развития и регрессии симптомов в разные сроки болезни затрудняют диагностику заболевания на догоспитальном этапе. Присоединение бактериальной инфекции, многообразие симптомов, возможность развития неврологических осложнений могут способствовать обращению пациентов за медицинской помощью к врачам разных специальностей [25, 88, 169, 213].

Основными законодательными и нормативными документами, определяющими работу врача по диагностике и лечению ЭБВ-ИМ, являются клинические рекомендации и приказы Министерства здравоохранения РФ об оказании медицинской помощи детям с различной степенью тяжести течения заболевания, а в отношении взрослых - клинические рекомендации, утвержденные Национальным научным обществом инфекционистов [99, 120].

Вместе с тем возникающие сложности клинико-лабораторной диагностики и отсутствие нормативных документов, регламентирующих обязательность лабораторного подтверждения ЭБВ-ИМ, дополняют актуальность проблемы своевременного установления диагноза этой нозоформы [25, 26, 34, 79, 95,].

После первичного инфицирования ВЭБ пожизненно персистирует в организме человека, размножаясь в инфицированных клетках тропных тканей, что может приводить к реактивации инфекционного процесса [31, 84, 111, 132, 140, 202]. Пролиферация пораженных клеток под действием вируса может привести к развитию злокачественных опухолей лимфоидных органов, аутоиммунным реакциям, а также индукции вторичного иммунодефицитного состояния [24, 27, 31, 120, 132, 168, 176, 186,198].

Клиническая картина ЭБВ-ИМ в период разгара при типичном среднетяжелом течении инфекционного процесса представлена совокупностью клинических признаков: остро развившийся синдром интоксикации (озноб, высокая лихорадка) и периферическая лимфаденопатия. Характерный для ЭБВ-ИМ симптомокомплекс в виде интоксикационного синдрома, фарингита, тонзиллита (ангины), полилимфаденопатии и гепатоспленомегалии формируется к концу 1 недели болезни. Учитывая совокупность развития клинических симптомов при ИМ выделены критерии определения клинического случая ИМ [120, 138]. В таблице 1 представлены диагностические критерии определения случая инфекционного мононуклеоза.

В клинической картине ИМ характерен определенный порядок появления, длительность сохранения и исчезновения симптомов и синдромов в зависимости

от сроков болезни. Начало болезни, как правило, острое, реже подострое, с наличием симптомов интоксикации.

Таблица 1 - Критерии определения случая инфекционного мононуклеоза (цит. по «Диагностика типичного случая инфекционной болезни (стандартизованный пациент)» [138])

Определение	Клинические критерии
Подозрительный случай (а)	а): - синдром интоксикации (длительная высокая лихорадка, озноб, слабость, головная боль); - изменения в ротоглотке (гиперплазия лимфоидной ткани, признаки острого тонзиллофарингита, аденоидита)
Вероятный случай (а+б)	б): - генерализованная лимфоаденопатия (шейные, надключичные, подключичные, кубитальные, мезентериальные и другие группы лимфатических узлов); - гепатоспленомегалия (увеличение селезенки появляется раньше, чем увеличение печени); - желтуха; экзантема (пятнисто-папулезного характера, реже геморрагическая)
Подтвержденный случай (а+б+в)	в): - гемограмма (умеренный лейкоцитоз ($9-25 \times 10^9/\text{л}$), относительная нейтропения с палочкоядерным сдвигом до миелоцитов, нарастание лимфо- и моноцитоза, появление атипичных мононуклеаров в периферической крови не менее 12 %); - серологические исследования (реакция Хофф-Бауэра); - иммунологические (ИФА) - определение анти-VCA IgM, анти- EBVCA IgG, анти-EBVEA IgG; - ПЦР-диагностика: выявление ДНК вируса в крови и в клетках периферической крови

Через 2-3 дня отмечают увеличение периферических лимфатических узлов (шейные, реже – подмышечные и паховые). К концу первой недели болезни формируется основной симптомокомплекс, на основании которого выделены три синдрома: лимфопролиферативно-тонзиллярный (лимфаденопатия, тонзиллит, интоксикация), лимфопролиферативно-паренхиматозный (затрудненное носовое дыхание, поражение печени, спленомегалия), лимфостатически-эктодермальный (одутловатость лица, экзантема, гепатит) [3, 4, 39, 139]. В инфекционный процесс при ЭБВ-ИМ вовлекаются печень и селезенка, что проявляется развитием гепатолиенального синдрома.

Спленомегалия развивается в 48-55% случаев [13, 24, 72, 166]. Селезенка увеличивается, начиная с 3-5 суток, максимальных размеров достигает ко второй неделе болезни и спленомегалия сохраняется до месяца, иногда дольше. При этом структурных изменений в ткани селезенки не наблюдается, повышение индекса плотности и перипортальная лимфаденопатия отмечены у пациентов молодого возраста [72, 194]. В отдельных случаях спленомегалия резко выражена, и в 0,1-0,5% сопровождается разрывом селезенки [24, 150, 151].

Степень вовлеченности печени в патологический процесс увеличивается с возрастом пациента и коррелирует с тяжестью течения болезни, что имеет важное значение, так как за последние 15 лет возраст пациентов с типичными клиническими проявлениями ЭБВ-ИМ имеет тенденцию к росту. В связи с этим отмечают увеличение числа пациентов, подверженных риску развития тяжелого течения ЭБВ-ИМ [4, 21, 107, 196].

Гепатомегалию можно выявить с первых дней болезни, а ее максимальное проявление - в разгаре заболевания. Течение гепатита, как правило, доброкачественное. Нарушение пигментного обмена печени может проявляться кратковременной желтухой продолжительностью не более 3-7 суток [24, 120], но в 80-90% случаев преобладают безжелтушные формы [2, 24, 33, 107, 165, 184].

В многочисленных публикациях, в которых рассматривались вопросы клинической картины ИМ, констатировано, что вовлечение в патологический процесс печени сопровождается изменением функциональной активности в 75%

случаев, что проявляется гиперферментемией в виде повышения аланин- и аспаргатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ соответственно), как правило, в пределах от 2 до 5-10 норм во время острой фазы инфекционного процесса [70, 100, 107, 117, 165, 184]. Возвращение к нормальным показателям аминотрансфераз происходит через три недели от начала болезни [167]. В связи с этим при постановке диагноза, а также во время наблюдения за пациентами с более тяжелым течением ЭБВ-ИМ необходимо назначать в динамике биохимическое исследование для определения функционального состояния печени [99, 173, 176].

Есть публикации, в которых установлена роль ВЭБ в инициации острых, хронических и аутоиммунных гепатитов [18, 89, 94, 177, 212]. В разгаре ЭБВ-ИМ в старших возрастных группах отмечают повышение содержания аутоантител к тканям печени, а также выявлена взаимосвязь с клинически определяемой гепатомегалией [42, 117, 174].

ВЭБ-гепатит чаще развивается у подростков и молодых людей и по гистологическим данным напоминает картину вирусных гепатитов А, В или С [9, 85, 89, 107, 117, 194]. Изучение особенностей гистологических изменений в ткани печени при ЭБВ-ИМ установило, что они незначительны и обычно развиваются между 10 и 30-м днями болезни [21, 119, 219].

Изменения в печени, как правило, преходящий и самоограничивающийся процесс, но в литературе описаны редкие осложнения в виде острого гепатита, холестатического заболевания печени и хронического гепатита, вызванного ВЭБ, а также смертельный исход у иммунокомпетентного пациента [24, 132, 144, 157, 177, 188, 212].

При гистологическом исследовании биоптатов печени больных ЭБВ-ИМ выявляют портальную, перипортальную, синусоидальную лимфомоноцитарную инфильтрацию печеночной ткани и пролиферацию клеток Купффера и желчных канальцев. У пациентов с клиническими проявлениями гепатита печеночные дольки или портальные поля инфильтрированы мононуклеарными клетками, структура печени не изменена [2, 42, 94, 190, 194]. В гепатоцитах отмечено незначительное набухание и вакуолизация. Обычно проявляется плеоморфная

лимфоцитарная и моноцитарная портальная инфильтрация [24, 194]. Однако, морфологическое исследование печени, которое является «золотым» стандартом диагностики изменений паренхимы печени, не проводится, поскольку не входит в стандарты ведения больных с ЭБВ-ИМ, а острый процесс в печени является противопоказанием для её проведения [120, 132, 216].

В ранее опубликованных статьях, описывающих клиническое течение, практически нет данных, что острая ВЭБ-инфекция может приводить к развитию хронического гепатита и далее к циррозу печени [21, 94, 117, 121]. Однако, по мере расширения возможностей ультразвуковой диагностики, стали появляться единичные публикации с описанием случаев хронизации процесса, а также о первично-хроническом течении гепатита, обусловленного ВЭБ [89, 94, 156, 171, 193]. Высказывается предположение, что у восприимчивых пациентов ВЭБ может быть триггером развития аутоиммунного гепатита. Невозможность проведения биопсии печени у больных выводит современные неинвазивные методы исследования, в частности ультразвуковую диагностику с возможностью проведения 2DSWE и эластографии, на ведущую роль в оценке состояния паренхимы печени, особенно при использовании транзистентной эластометрии [42, 69, 197, 217].

В практике здравоохранения используют различные варианты ультразвуковой эластографии, отличающиеся как по физическим принципам, так и по технике выполнения. Существуют два основных вида эластографии — компрессионная эластография (КЭГ) и эластография на основе сдвиговой волны (DSWE), варианты которой различаются по способу генерации сдвиговых волн - «механическому» (методика транзистентной эластографии в ультразвуковом диагностическом устройстве Фиброскан) или «электронному» (ARFI — Acoustic Radiation Force Impulse, SWE — Shear Wave Elasticity) [69, 104, 126].

Использование ультразвуковой методики Acoustic Structure Quantification (ASQ) в исследовании Г.М. Дворяковской с соавт. позволило количественно оценить структуру паренхимы печени и селезенки у детей с ЭБВ-ИМ [42].

На основании данных, полученных в ходе ультразвуковых исследований печени и селезенки с учетом клинико-лабораторных результатов были выделены группы, в которых ЭБВ-ИМ протекал без структурных изменений паренхимы печени (младшая возрастная группа), с холестатическими изменениями в паренхиме печени (средняя и старшая возрастные группы) и с признаками острого гепатита (старшая возрастная группа). Несмотря на выраженную спленомегалию, структурных изменений селезенки не было выявлено [42].

Установлено, что изменения ультразвуковой структуры печени коррелировали со степенью ферментемии. Однако, оценить структурные изменения паренхимы печени, скорость развития и прогрессирования гепатита, а возможно и фиброза печени, у пациентов с ЭБВ-ИМ при ультразвуковом исследовании в режиме серой шкалы сложно (В-режим). В связи с этим особый интерес могут вызывать единичные материалы по оценке функционального состояния печени, полученные в исследовании, проведенном Ковалёвым А.В., целью которого являлось определение диагностической ценности DSWE селезенки у пациентов с синдромом спленомегалии. Пациентам с ИМ (n=32) проведено ультразвуковое исследование в режиме 2DSWE и компрессионной эластографии печени и селезенки [36]. У обследованных определены показатели плотности печени ($6,9 \pm 3,4$ кПа), что соответствует степени фиброза F0-F1 по шкале Metavir, и показатели плотности селезенки ($7,8 \pm 0,96$ кПа). Установлены пороги отсечения параметров эластографии сдвиговых волн селезенки, при определении которых можно судить о неблагоприятном течении заболевания ($8,5 \pm 2,5$ кПа) [36].

Иммунопатогенетические механизмы поражения печени при ЭБВ-ИМ изучены недостаточно. Считается, что ВЭБ не обладает прямым цитопатическим действием, а развитие гепатита сопровождается Т-клеточной реакцией формирования иммунного ответа и цитолиз инфицированных гепатоцитов осуществляют Т-цитотоксические клетки [2, 103, 189, 194]. В тоже время ряду исследователей с использованием моноклональных антител удалось доказать прямое поражение печени ВЭБ [119, 191]

Принимая во внимание немногочисленные данные о поражении паренхимы печени при ЭБВ-ИМ можно считать, что диагностика и контроль эффективности терапии должны включать не только биохимические показатели крови как косвенное отражение меняющейся функциональной активности печени, но и использование современных ультразвуковых методик, в том числе фиброэластометрию.

Фиброэластометрия печени является неинвазивным современным инструментальным методом, позволяющим оценить плотность ткани печени [98, 123, 125, 165]. Метод используется для оценки фиброза (по шкале METAVIR) и стеатоза у пациентов с хроническими болезнями печени, но может быть использован при острых патологических состояниях, которые сопровождаются цитолитическим синдромом. Отличием этого метода от биопсии печени является то, что он показывает состояние всего органа, а не его части. Более того, эластометрия не травматична для тканей пациента и не вызывает дискомфорта. Эластометрию можно проводить неоднократно, что позволяет использовать данный метод для контроля за течением заболевания, а также для динамики эффективности лечения [69, 112].

Для практического здравоохранения определенный интерес может представлять исследование О. А. Дунаевского с соавт. [26], которое включало многолетнее наблюдение за пациентами с ЭБВ-ИМ разных возрастных групп. Оценку тяжести перенесенного ЭБВ-ИМ проводили с учетом разработанной экспертной системы, включающей 50 клинических симптомов. С помощью математических методов отобраны наиболее информативные клинические симптомы и лабораторные тесты. Установлено, что у взрослых ЭБВ-ИМ протекает тяжелее, чем у детей, средние и тяжелые формы заболевания выявлены у 85,6 % взрослых и у 70,5 % детей ($p < 0,05$). У взрослых пациентов заболевание имеет постепенное начало, но продолжительность гипертермии дольше, чем у детей. Увеличение печени чаще отмечали у детей, но при этом желтушные формы ЭБВ-ИМ с нарушением пигментного обмена достоверно чаще регистрировали у взрослых больных (16,5%), чем у детей (0,5%). [4, 26, 33, 73, 117].

Алгоритм клинической диагностики ИМ хорошо отработан. Однако на этапе ранней диагностики заболевания особое значение приобретает выделение опорного симптомокомплекса, что позволяет подозревать данную нозоформу.

Несмотря на то, что клинические проявления манифестных форм ЭБВ-ИМ достаточно хорошо изучены, даже при типичном течении их диагностика на догоспитальном этапе затруднена. Имеются единичные публикации, в которых отмечено, что при направлении в стационар диагноз инфекционного мононуклеоза врачами первичного звена здравоохранения выставляется у взрослых примерно в 10-30% случаев [79, 100]. Этот факт позволяет считать, что данная патология недостаточно известна или клиническая картина на ранних стадиях развития инфекционного процесса расценивается врачами как другая патология [13, 25, 88, 102].

Большинство пациентов (51,5%) поступают в стационар с диагнозами «лакунарная ангина», в 30,3% случаев – это ОРВИ или грипп, остальные диагнозы (18,2%) - энтеровирусная инфекция, лихорадка неясной этиологии, серозный менингит, флегмона шеи, хронический тонзиллит. В приемном отделении диагноз инфекционного мононуклеоза выставляют примерно в 32% случаев, остальные - «лакунарная ангина», «ангина и ОРВИ», «лакунарная ангина и паратонзиллит», «хронический тонзиллит», то есть самый частый направительный диагноз – «ангина», несмотря на то, что у большинства обследованных ИМ протекал типично, без осложнений [79].

Под «масками» ангины, гриппа, ОРВИ может скрываться и острая стадия ВИЧ-инфекции. Острый ретровирусный синдром при первичном обращении диагностируют примерно в 38% случаев, в остальных случаях подозревают ОРВИ и инфекционный мононуклеоз (17%), фарингит бактериальной этиологии (6%), гастроэнтерит или другие диагнозы [43, 81, 175]. Известно, что «мононуклеозоподобный» или «краснухоподобный» синдром отмечается у 15-30% больных острой ВИЧ-инфекцией [5, 10, 35]. В ретроспективном исследовании историй болезни пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, проведенном Ульяновой Я. С. с соавт. [30], установлено, что на догоспитальном этапе этим

пациентам выставляли следующие диагнозы: псевдотуберкулез (35%), грипп или ОРВИ (20,6%), аллергический дерматит (17%), инфекционный мононуклеоз (14,8%), острая кишечная инфекция (12,6%) [30]. При диагностике ВИЧ-инфекции в острой стадии возможны диагнозы «лихорадка неясной этиологии», «вирусный гепатит», «менингит». В тоже время, мононуклеозоподобный синдром как манифестация острой ВИЧ-инфекции встречается в 43,5% случаев. [41, 43].

По данным ряда авторов у пациентов с предварительными диагнозами «ОРВИ», «ангина», «ОКИ» выявление ВИЧ-положительного статуса может соответствовать как ранним, так и поздним стадиям течения ВИЧ-инфекции [41, 81, 194]. При острой ВИЧ-инфекции может наблюдаться мононуклеозоподобный синдром, характеризующийся фебрильной лихорадкой от 8 до 15 дней, экзантемой и генерализованной лимфаденопатией, сопровождавшиеся в некоторых случаях острым тонзиллитом и афтозным стоматитом [41, 97, 145, 199]. Bottieau E. и соавт. при обследовании пациентов с мононуклеозоподобным синдромом определили, что лихорадка более 7 дней, лимфаденопатия, повышение уровня печеночных ферментов и лимфоцитоз $\geq 40\%$ являются предикторами, выявление которых повышает вероятность диагностики ВИЧ-инфекции более, чем на 20%, при наличии минимум трех из этих симптомов [182]. Дифференциальная диагностика мононуклеозоподобного синдрома позволяет избегать дополнительных исследований и дает возможность определения тактики ведения пациента в случае развития острой ВИЧ-инфекции [182, 211].

После острой инфекции может развиваться генерализованная лимфаденопатия, которая характеризуется увеличением как минимум двух групп лимфатических узлов, чаще всего шейных, затылочных и подмышечных. Вместе с тем возможны увеличение печени и селезенки, астенический синдром [8, 18, 24].

ВИЧ-инфекция приводит к иммуносупрессии, вследствие чего происходит развитие (присоединение или активация) оппортунистических инфекций, включая генерализованную ВЭБ-инфекцию [5, 9, 11, 30, 40, 61, 211].

Учитывая неспецифичность и отсутствие патогномичных симптомов, возможно развитие различных дебютных «масок» ВИЧ-инфекции как на ранних

стадиях, так и на поздних, что вызывает сложности дифференциальной диагностики с инфекционным мононуклеозом.

Дифференциальную диагностику ИМ обычно проводят с лихорадочными заболеваниями, протекающими с лимфаденопатией и гепатолиенальным синдромом в сочетании с острым тонзиллитом и наличием атипичных мононуклеаров в крови: аденовирусной инфекцией, краснухой, корью, ЦМВИ, острой ангиной, а также со стадией первичных проявлений ВИЧ-инфекции [34, 28, 121, 136, 138, 154, 160].

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации остается напряженной. В 2021 г. было зарегистрировано 61 098 новых случаев ВИЧ-инфекции. Показатель заболеваемости - 41,72 на 100 тыс. населения, показатель пораженности - 782,0 на 100 тыс. населения России, при этом 1,5% населения с ВИЧ-инфекцией в РФ составляют люди в возрастной группе от 15 до 49 лет. За последние 5 лет (2017-2021 гг.) показатель пораженности ВИЧ-инфекцией увеличился с 643,0 до 782,0 на 100 тыс. населения (рост на 21,6%) [44,46-49], то есть возрастает резервуар ВИЧ-инфицированных и вместе с ним вероятность обращения пациента с ВИЧ-инфекцией на прием к врачу первичного звена.

Следует отметить, что максимальная вирусная нагрузка наблюдается в первые месяцы заражения ВИЧ, что свидетельствует о высокой эпидемической опасности ВИЧ-инфицированного [10, 162]. Ранняя диагностика позволяет своевременно назначить пациенту антиретровирусную терапию, а также уменьшает возможность дальнейшей передачи вируса [5, 9, 10, 141, 187].

Анализ немногочисленных публикаций, в которых затрагивался аспект ранней диагностики ЭБВ-ИМ и проведение дифференциальной диагностики с ВИЧ-инфекцией, показал, что врачи первичного звена пропускают эти инфекции, маскирующиеся под другую патологию, что приводит к частым ошибкам ранней диагностики и лечения болезни [19, 146, 158, 162, 175, 199]. В связи с этим физикальный осмотр является важной составляющей оценки пациентов с подозрением на ЭБВ-ИМ, поэтому улучшение ранней диагностики на основе

опорного симптомокомплекса позволит определить, какие пациенты нуждаются в дополнительном диагностическом тестировании на ЭБВ-ИМ [66, 155, 164].

Принимая во внимание, что ЭБВ-ИМ является заболеванием с полиморфной клинической картиной, которая у пациента может быть представлена неполным симптомокомплексом, либо может развиваться постепенно, особое значение приобретает лабораторное обследование пациента для подтверждения вероятного случая ЭБВ-ИМ [97, 122, 153].

Учитывая неспецифичность симптомов заболевания для установления диагноза большое значение имеет лабораторная диагностика. Гематологические изменения в виде лимфоцитоза и выявления атипичных мононуклеаров $>10\%$ характерны для ЭБВ-ИМ, но могут наблюдаться и при ряде других вирусных болезней, таких как цитомегаловирусная инфекция, корь, краснуха, острые респираторные заболевания, ВИЧ-инфекция. При этом атипичные мононуклеары могут появляться позже клинического дебюта заболевания на 2-4 недели, что затрудняет раннюю диагностику ЭБВ-ИМ [29, 131, 220].

Известно, что биохимия венозной крови назначается для выявления патологии, связанной с нарушением функционирования отдельных органов и систем. Биохимический анализ крови при ЭБВ-ИМ позволяет оценить уровень билирубина и активность ферментов, свидетельствующих о работоспособности печени. Повышение активности АЛТ, АСТ, как проявление цитолитического синдрома, специфично для ЭБВ-ИМ у взрослых и может выступать дополнительным дифференциальным признаком при ранней диагностике этой патологии [70, 100, 102, 109, 138, 151, 170, 214].

У пациентов с подозрением на инфекционный мононуклеоз диагноз может быть подтвержден путем определения гетерофильных антител (реакция Хоффа-Бауэра – в зарубежной литературе описывается как monospot test), выявления антител IgM VCA (появляются с момента развития клинических симптомов, присутствуют и снижаются в последующие 4-6 недель) и IgG VCA (появляются в остром периоде и сохраняются пожизненно) методом ИФА, а также ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [24, 120, 129, 132, 163, 206].

Таким образом, анализ материалов обзора литературы позволяет констатировать, что несмотря на то, что клиническая картина ЭБВ-ИМ достаточно хорошо изучена, описана, и на основании этого выделен основной симптомокомплекс для ранней диагностики, сформулированы опорные диагностические критерии подозрительного, вероятного и подтвержденного случая ЭБВ-ИМ, в доступной литературе отсутствуют публикации, в материалах которых был бы представлен анализ вероятности постановки на догоспитальном этапе верного клинического диагноза ЭБВ-ИМ. В имеющихся немногочисленных материалах рассматривали в основном полиморфизм клинических проявлений и многочисленные «маски», под которыми мог протекать на ранних стадиях инфекционный процесс ЭБВ-ИМ. В связи с этим констатировали возможность гипер- и гиподиагностики ЭБВ-ИМ на ранних стадиях инфекционного процесса без оценки факторов эпидемического процесса ИМ, которые могли оказывать влияние на точность диагностики. Изучение эпидемического процесса ИМ в рамках эпидемиологического надзора требует постоянного ведения как оперативного, так и ретроспективного эпидемиологического анализа, что в реальной обстановке позволяет учитывать меняющуюся во времени и пространстве эпидемическую ситуацию.

Все вышеизложенное позволило сформулировать цель и дизайн открытого одноцентрового описательно-аналитического клинико-эпидемиологического исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы

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. Все пациенты, вошедшие в исследование, проходили лечение в 6 инфекционном отделении ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ»).

Для анализа проявлений эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза на территории Российской Федерации и г. Москвы использованы материалы отчетно-учетных форм: №1 и №2 Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период с 2000 по 2020 гг. с ретроспективной выборкой историй болезни больных инфекционным мононуклеозом (ИМ), вызванным вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), прошедших лечение в ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ за период 2009-2019 гг. Всего проанализировано 1107 историй болезни. Полный объем материалов, использованных в работе, приведен в таблице 2, а дизайн исследования по оценке точности ранней ранней клинической диагностики ЭБВ-ИМ схематично представлен на рисунке 1.

2.2. Методы

Для решения поставленных задач были использованы следующие методы: эпидемиологический анализ (оперативный, ретроспективный); инструментально-лабораторные и статистические методы.

Таблица 2 – Материал и этапы исследования

№ п/п	Анализируемые документы	Годы	Объем выборки документов	Цель
1.	Формы 1, 2 Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»	2000–2020	42	Анализ заболеваемости ИМ на территории РФ, анализ структуры инфекций дыхательных путей
2.	Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ»	2000-2021	22	Анализ экономического ущерба от инфекционных болезней (без туберкулеза и ВИЧ-инфекции)
3.	Истории болезни пациентов	2009-2019	1107	Формирование выборки для оценки качества доклинической диагностики ЭБВ-ИМ
4.	Истории болезни пациентов с диагнозом «ЭБВ-ИМ»	2009-2019	418	Выборка для оценки точности клинической диагностики
5.	Истории болезни пациентов с впервые выявленной в стационаре ВИЧ-инфекцией	2009-2019	90	Оценка точности клинической диагностики
6.	Истории болезни пациентов с диагнозом «ЭБВ-ИМ»	2017-2018	49	Оценка лабораторно-инструментальных показателей функции печени



Рисунок 1 - Дизайн исследования по оценке точности ранней диагностики ЭБВ-ИМ

2.2.1. Эпидемиологический анализ (оперативный, ретроспективный)

За период с 2000 по 2020 гг. был проведен оперативный и ретроспективный эпидемиологический сравнительный анализ тенденций развития эпидемического процесса ИМ на территории Российской Федерации и Москвы по материалам официальных отчетно-учетных форм № 1-2 «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости» РФ, который включал определение многолетней тенденции заболеваемости и долю ИМ в структуре инфекций дыхательных путей. При оперативном и ретроспективном эпидемиологическом анализе использованы следующие стандартные статистические подходы: сравнение средних уровней исследуемых показателей, а также сравнение уровней показателей заболеваемости ИМ с учетом эпидемического порога и доверительных интервалов временных рядов [78, 135].

2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы

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 Тамара Ивановна) методом сплошного отбора для оценки качества догоспитальной диагностики сформирована выборка 1107 историй болезни пациентов, поступавших с подозрением на инфекционный мононуклеоз. В связи с переходом стационара в 2020 году 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 [120, 132].

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, проведенное методом ИФА).

Критерии невключения:

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

С целью оценки функционального состояния печени из общей выборки с учетом критериев включения и невключения отобрано 49 пациентов с диагнозом «ЭБВ-ИМ» со среднетяжелым течением заболевания. Лабораторное подтверждение включало в себя:

- Общеклиническое исследование крови и мочи

Определение рутинных лабораторных показателей проведено в клинической лаборатории ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ». Анализ периферической крови выполняли на автоматизированном аппарате «Гематек», определение СОЭ – на анализаторе СОЭ Sediplus S 2000. Количество атипичных мононуклеаров и лейкоформулу определяли вручную с помощью микроскопа «Olympus CX41L».

Общий анализ мочи выполнен с помощью автоматического анализатора мочи AUTION HYBRID AU-4050 и методом микроскопии (микроскоп «Olympus CX41L») по общепринятой методике.

- Биохимическое исследование крови

Определение биохимических показателей в крови проводили на биохимических анализаторах «AU 680» и «LAB 650» с ион-селективным блоком. Выполняли измерение следующих биохимических показателей: общего белка, общего билирубина, АЛТ и АСТ, ЩФ, креатинина, мочевины, холестерина, амилазы, глюкозы.

- Определение антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр

Методом ИФА всем больным проведено исследование на наличие антител к капсидному антигену (VCA) ЭБВ, к ВИЧ, ЦМВ, ВПГ 1,2. Сывороточные концентрации IgM и IgG определяли на автоматизированном анализаторе «Immunomat» фирмы VirionSerion, Германия.

- Молекулярно-генетическое выявление ДНК ЭБВ

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

Для выявления ДНК герпесвирусов в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией использовали набор реагентов «АмплиСенс EBV-скрин/монитор-FL», «АмплиСенс CMV-FL», «АмплиСенс HSV I, II-FL».

- Определение антител к вирусам гепатитов и ВИЧ

Диагностику гепатитов и ВИЧ (HCV, HBcorAg, HAV, HEV и HBsAg) выполняли методом ИФА. ВИЧ-инфекцию подтверждали методом ИФА и иммунного блоттинга.

Инструментальные методы обследования больных

Всем больным (n=49) проведено обследование органов гепатобилиарной системы, брюшной полости и селезенки методом ультразвукового исследования на аппарате «Voluson 730 PRO» GE.

Определение плотности печени проводили методом одномерной (транзиентной) эластометрии на аппарате «FibroScan 502» с использованием

датчиков (M+ и XL+) согласно инструкции производителя. Эластометрия выполнена на второй неделе.

Определение предикторов дифференциальной диагностики мононуклеозоподобного синдрома проведено на двух группах пациентов, поступавших с предварительным диагнозом «инфекционный мононуклеоз»:

Группа 1 (n=36) - пациенты с подтвержденным в стационаре ЭБВ-ИМ (ИФА, ПЦР) при исключении иной этиологии ИМ.

Группа 2 (n=39) – пациенты с острой ВИЧ-инфекцией, подтвержденной лабораторно в стационаре, при исключении ИМ любой этиологии.

Полный объем лабораторных и инструментальных исследований представлен в таблице 3.

Таблица 3 - 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

2.2.3. Статистические методы

Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, обработаны с помощью методов вариационной статистики с использованием компьютерных программ Excell. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении количественных данных рассчитывали средние значение и ошибку средней ($M \pm m$); критерий разнообразия признака, подлежащего изучению: среднеквадратическое отклонение σ - «сигма», коэффициент вариации C_v – процентное отношение среднеквадратического отклонения к среднеарифметической величине (σ и C_v). Сравнение средних величин проведено с расчетом t-критерия Стьюдента. Критерий t оценивали по таблице значений t с учетом числа степеней свободы ($n-2$), где n – число парных вариантов. При анализе структуры инфекций дыхательных путей были исключены грипп, ОРВИ, ветряная оспа, т.е. те инфекционные болезни, показатель заболеваемости которыми превышал 100,0 на 100 тыс. населения. С интервалом 5 лет (реперные точки 2005, 2010, 2015 гг.) с учетом возрастного и регионального факторов (административные территории) рассчитан экстенсивный показатель.

Для оценки достоверности различий между выборочными совокупностями применен метод χ^2 :

$$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \quad [135]$$

При ненормальном распределении признака рассчитывали медиану (Me). Для корреляционного анализа использован критерий Пирсона ($r \pm m$).

В ходе ретроспективного эпидемиологического анализа тенденций развития эпидемического процесса ЭБВ-ИМ проанализированы дискретные 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 ЭБВ-ИМ за период наблюдения.

За эпидемический порог принимали верхний толерантный предел, который определяли по формуле:

$$X_B^i = X_i + Q_{Ni-2} \cdot \sqrt{\frac{N_i - 1}{N_i - 2 + Q_{Ni-2}^2}} \cdot \sigma_i,$$

где X_B^i – эпидемический порог; X_i – среднее значение заболеваемости; N_i – число лет; Q_{Ni-2} – значение критерия Стьюдента для доверительной вероятности 95% с $N_i - 2$ степенями свободы; σ_i – среднее квадратичное отклонение.

С учетом величины эпидемического порога и среднемноголетнего показателя заболеваемости ЭБВ-ИМ проанализированы временные интервалы, различающиеся уровнем и динамикой проявления эпидемического процесса.

В выделенных временных рядах были рассчитаны средние показатели заболеваемости с 95% доверительным интервалом, который определяли по следующей формуле:

$$X_{ср} - K\alpha S < X < X_{ср} + K\alpha S,$$

где $X_{ср}$ – выборочное среднее, S – среднее квадратичное отклонение, $K\alpha$ – критическое значение K для уровня значимости α 0,05 [16,73]. Выявленные различия считали статистически значимыми при $t > 2$, $p < 0,05$ [15, 16, 80, 106].

Сравнение временных рядов проведено с расчетом экстенсивных и интенсивных показателей, характеризующих пространственно-временные проявления эпидемического процесса.

В ходе оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа рассчитывали интенсивные и экстенсивные показатели, амплитуду ряда.

Для углубленного изучения эпидемического процесса во времени среди совокупного населения и детей до 14 лет по г. Москве и Российской Федерации рассчитаны следующие показатели динамического ряда: общий абсолютный прирост (снижение) заболеваемости и темпы роста (снижения) при базисном и цепном основании [80, 135]. Абсолютный прирост (снижение), характеризующий скорость изменения процесса в единицу времени, вычислен как разница между данным уровнем и предыдущим:

$$S_{\text{общ}} = Y_N - Y_1,$$

где $S_{\text{общ}}$ – общий абсолютный прирост, Y_N – конечный уровень, Y_1 – начальный уровень.

Для характеристики изменения процесса одного периода по отношению к предыдущему рассчитаны темпы роста/снижения при базисном (наименьшая величина принята за 100%, по отношению к ней вычислены значения всех остальных членов ряда) и цепном основании (отношение данного уровня к предыдущему, отражающий, во сколько раз один уровень больше или меньше предыдущего) по следующим формулам:

$$TR_b = \frac{Y_2}{Y_1} \times 100\% ,$$

или

$$TR_b = \frac{Y_3}{Y_1} \times 100\% ,$$

где TR_b – темп роста (снижения) при базисном основании, Y_1 , Y_2 , Y_3 – члены ряда

$$TR_c = \frac{Y_2}{Y_1} \times 100\% ,$$

где TR_c - темпы роста (снижения) при цепном основании, Y_1, Y_2, Y_3 – члены ряда.

Оценка качества клинической диагностики ЭБВ-ИМ проведена с расчетом доли ложноположительных и ложноотрицательных решений, то есть ошибки 1 и 2 рода. Ошибка 1 рода (гипердиагностика) - это экстенсивный показатель доли ложноположительных решений о наличии у пациента ЭБВ-ИМ, ошибка 2 рода (гиподиагностика) – пропуск ЭБВ-ИМ под «маской» другого заболевания.

Ложноположительные и ложноотрицательные доли диагнозов ЭБВ-ИМ определены по формулам:

$$\text{Ложноположительная доля диагнозов} = \frac{\text{Число ложноположительных решений}}{\text{Число фактически отрицательных случаев ЭБВ-ИМ}}$$

$$\text{Ложноотрицательная доля диагнозов} = \frac{\text{Число ложноотрицательных решений}}{\text{Число фактически положительных случаев ЭБВ-ИМ случаев}}$$

Для проведения углубленного анализа качества клинической диагностики определяли ее точность по формуле:

$$P = P(A) * P(B/A) + P(C) * P(D/C), \text{ где}$$

A – поставлен диагноз ЭБВ-ИМ при поступлении;

B – диагноз ЭБВ-ИМ подтвержден лабораторно;

C – поставлен другой диагноз;

D – подтвержден другой диагноз.

Условную вероятность постановки диагноза ЭБВ-ИМ рассчитывали по формуле

$$P(A) = n(A)/n, \text{ где}$$

$n(A)$ – число поставленных диагнозов ЭБВ-ИМ при поступлении,

n – общее число больных,

Коэффициент корреляции определен методом квадратов (методом Пирсона) [80, 106] по формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{(\sum d_x^2 \times \sum d_y^2)}} ,$$

где r_{xy} – коэффициент корреляции, d_x и d_y – отклонения каждой варианты от средней соответствующего вариационного ряда.

Ошибка коэффициента корреляции, вычисленного методом квадратов (Пирсона) рассчитана по формуле:

$$m = \frac{1 - r_{xy}^2}{\sqrt{n-1}}$$

Оценка достоверности коэффициента корреляции, полученного методом квадратов

$$t = \frac{r_{xy}}{m r_{xy}}$$

Составленные контент-таблицы обработаны с помощью компьютерных программах Excell фирмы «Microsoft» и «Statistica 6.0» фирмы «StatSoft» (США) [85, 87].

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

Эпидемический процесс инфекционного мононуклеоза (ИМ) на территории России начал активно изучаться с 1990 г., когда регистрация этой нозологии внесена в официальные учетные формы «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Российской Федерации». Данные о заболеваемости ИМ и проявлениях эпидемического процесса на территории России до начала официальной регистрации скудны. По материалам Н. М. Чирешкиной [115] в Москве в 1968-1969 гг. показатель заболеваемости составлял 8,2 на 100 тыс. населения. По данным лечебных учреждений г. Саратова за период 1953-1978 гг. усредненный показатель заболеваемости - 4,7 на 100 тыс. населения при умеренной тенденции к росту с периодичностью в 6-7 лет. Аналитических обобщенных данных по оценке проявлений эпидемического процесса ИМ на территории России не так много. В проблемной статье Д. И. Дранкина и Н. А. Заяц [20] обобщены результаты изучения эпидемиологии ИМ за период 1960-1970 гг., проведенные за рубежом и на территории СССР. Отмечено, что имелась значительная инфицированность населения ВЭБ в различных странах мира (от 13,1% случаев до 80-90%) с тенденцией к росту заболеваемости и бимодальной возрастной характеристикой. Данные о сезонности противоречивы (отмечали весенне-летнюю сезонность или отсутствие выраженных сезонных колебаний заболеваемости). Характеристика проявлений эпидемического процесса ИМ более полно представлена в руководстве «Эпидемиология» Н. И. Брико и соавт. [8].

В Государственных докладах «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» приводится расчет социально-экономической значимости ИМ с рейтинговой оценкой величины экономического ущерба [44-49, 59-64]. Среди инфекционных болезней, при которых официально рассчитывают экономический ущерб, наибольшее социально-экономическое значение имеют ОРВИ и грипп, так как в

период сезонного подъема заболеваемости этими инфекциями переболевают более 50% трудоспособного населения [8, 71, 96, 129, 140]. Согласно данным рейтингового анализа на первом месте по значимости величины экономического ущерба стоит группа острых инфекций дыхательных путей множественной и неуточненной локализации. Суммарный ущерб от этих инфекций в 2020 г. превысил 607 млн. рублей [48]. Следует отметить, что имеется тенденция к росту экономической значимости ИМ. Если в 2015 г. ущерб составлял 3093161,4 тыс. рублей, то в 2019 г. – 4144779,7 тыс. рублей [44, 45].

За анализируемый период ранговое место ИМ по величине экономического ущерба изменилось с 15 на 6, то есть экономическая значимость этой патологии имеет тенденцию к постоянному росту (рис.2).

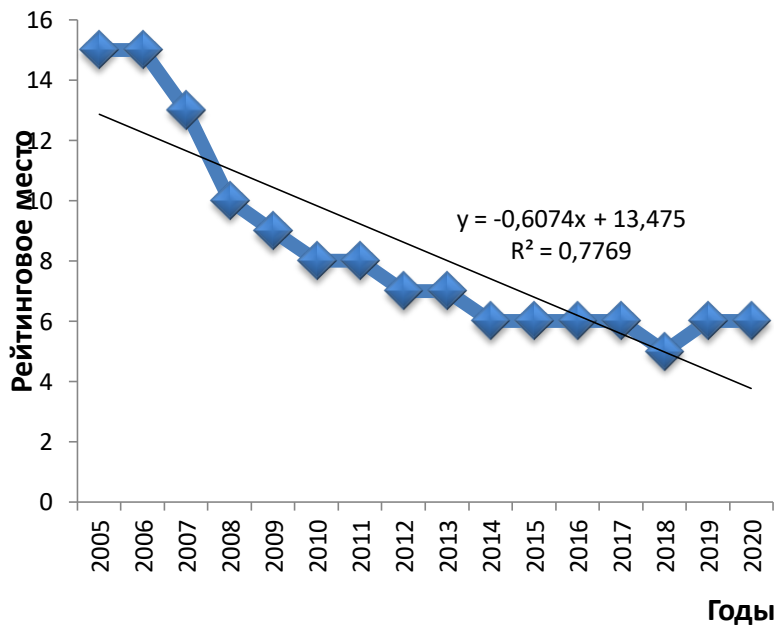


Рисунок 2 - Изменение рангового места ИМ в рейтинговой оценке инфекционных болезней (без туберкулеза и ВИЧ-инфекции) по величине экономического ущерба в РФ.

Следует отметить, что за последние 5 лет экономический ущерб от ИМ в РФ составлял в среднем ежегодно 3481836,72 тысяч рублей. Выраженное социально-экономическое значение ИМ и недооценка важности этой проблемы среди

взрослого населения определяют необходимость детального изучения проявлений эпидемического процесса этой нозологии.

3.1. Характеристика эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза на территории Российской Федерации

Ретроспективный анализ заболеваемости ИМ в Российской Федерации показал, что имеется выраженная тенденция роста интенсивного показателя среди совокупного населения. Если в 2000 г. он составлял 6,7 на 100 тыс. населения, то в 2019 г. – 21,18 на 100 тыс. населения, таким образом, абсолютный прирост заболеваемости за анализируемый период - 14,48 на 100 тыс. населения. Следует отметить, что 30.01.2020 г. генеральный директор ВОЗ объявил вспышку заболевания, вызванного новым коронавирусом SARS-CoV2 чрезвычайной ситуацией общественного здравоохранения, имеющей международное значение [48]. Возникшая пандемия COVID-19 оказала существенное воздействие на социально-экономическую, политическую и культурную сферы деятельности, что проявилось, в том числе, изменением структуры инфекционных и паразитарных болезней и показателей их заболеваемости [48].

Учитывая сложившуюся эпидемическую ситуацию углубленный анализ проявлений эпидемического процесса ИМ проводили за период 2000-2019 гг. с учетом рассчитанной за этот период величины эпидемического порога заболеваемости ИМ как среди совокупного населения, так и среди детей до 14 лет. Применение величины эпидемического порога позволило выделить периоды в эпидемическом процессе, различающиеся по уровню интенсивности показателя заболеваемости с дифференциацией по возрастному фактору. В ходе ретроспективного анализа установлено, что показатель заболеваемости ИМ на территории РФ начал превышать эпидемический порог с 2009 г. (рис.3).

В 2019 г. среди совокупного населения показатель заболеваемости ИМ превышал эпидемический порог в 1,4 раза, а в 2020 г. этот показатель снизился до 11,21 на 100 тыс. населения, то есть он стал ниже эпидемического порога.

Отмечено статистически значимое снижение показателя заболеваемости ИМ в 2020 г. относительно 2019 г. как среди совокупного, так и детского населения ($t_{в}=66,5$, $p<0,0001$; $t_{д}=142,4$, $p<0,0001$ соответственно). Возможно, это связано как с изменением интенсивности эпидемического процесса, так и с изменением структуры инфекций дыхательных путей за счёт более низкой выявляемости данной нозологии на фоне пандемии COVID-19.

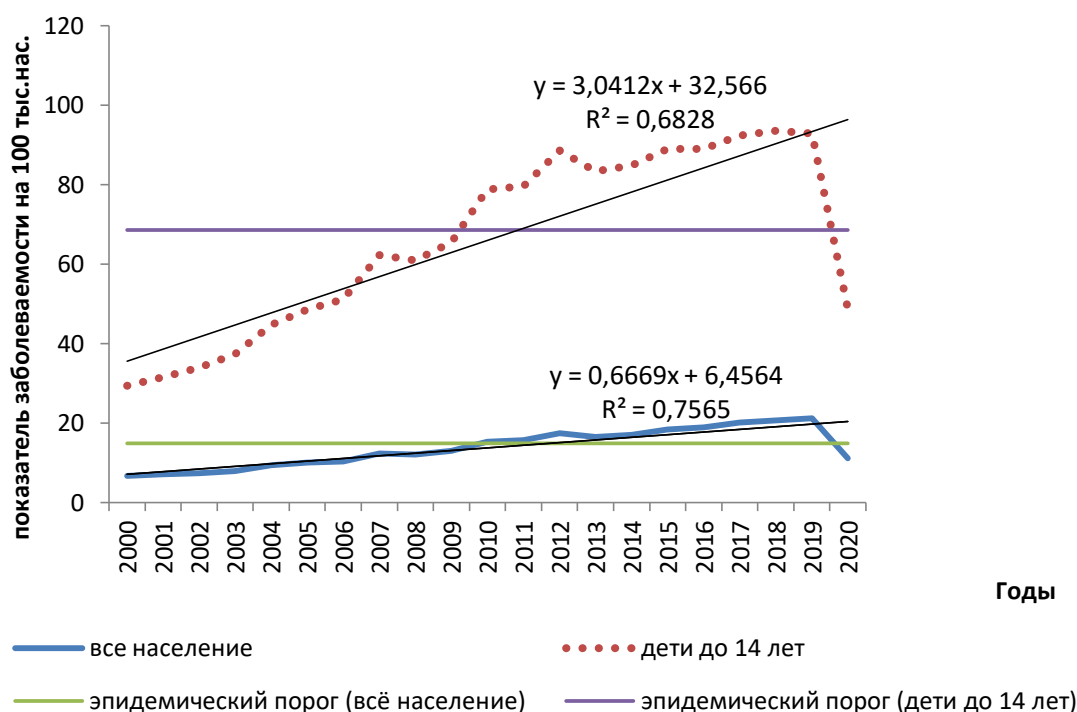


Рисунок 3 - Многолетняя динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в РФ за период 2000-2020 гг. (по материалам формы 2)

В многолетней динамике заболеваемости ИМ совокупного населения РФ с учетом эпидемического порога можно условно выделить два периода: с 2000 по 2009 г. и с 2010 по 2019 г.

В первом периоде эпидемического процесса ИМ абсолютный прирост показателя заболеваемости составил 6,25 на 100 тыс. населения, а во втором – 5,93 на 100 тыс. населения. Темп роста показателя заболеваемости в

анализируемых периодах также различался. В течение первого периода этот показатель в среднем ежегодно увеличивался на 42,5%, тогда как во втором периоде произошло замедление его роста в 3,8 раза. Прирост ежегодно – 11,2%. Аналогичные изменения в темпах динамики эпидемического процесса происходили и в возрастной группе детей до 14 лет. Ежегодный прирост заболеваемости ИМ в первом периоде в среднем составлял 58,3%, что было на 15,8% выше по сравнению с аналогичным показателем, рассчитанным среди совокупного населения. Во втором периоде показатель заболеваемости ИМ среди детей имел выраженное замедление прироста в 7,7 раза и в среднем ежегодно составлял 7,6%.

В ходе ретроспективного эпидемиологического анализа проявлений эпидемического процесса ИМ за период с 2000 по 2019 гг. на территории Российской Федерации было установлено, что имеется выраженная тенденция к росту показателя заболеваемости как среди совокупного населения, так и детей до 14 лет. Следует отметить, что наибольший рост заболеваемости был выявлен среди детей. Абсолютный прирост заболеваемости за период 2000-2019 гг. в этой возрастной группе составил 63,48 на 100 тыс. населения, а среди совокупного населения -14,48 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 удельных весов 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% (рис.4).

С 2009 г. отмечается превышение эпидемического порога заболеваемости ИМ как для совокупного населения, так и детей до 14 лет. В 2019 г. показатель заболеваемости превышал эпидемический порог в 1,4 раза с разницей в 4,4 раза между показателями заболеваемости детей до 14 лет и совокупного населения. За указанный период летальные исходы были единичными, зарегистрировано 1–2 случая в год.

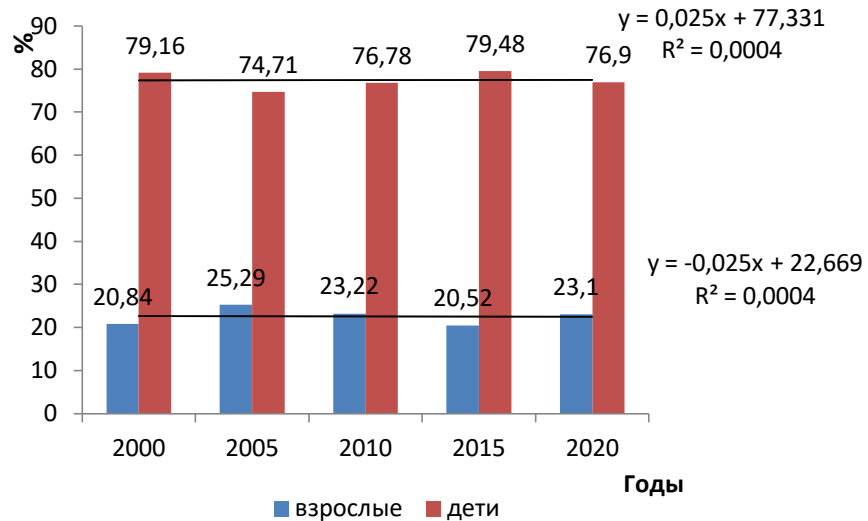


Рисунок 4 - Удельный вес взрослых среди заболевших ИМ

При анализе проявлений эпидемического процесса ИМ с учетом территориального фактора с пятилетним интервалом за период 2005-2015 гг. выявлены выраженные различия в интенсивных показателях заболеваемости. За анализируемый период отмечена контрастность по уровню заболеваемости во всех субъектах Российской Федерации с выраженной тенденцией роста интенсивного показателя. Если в 2005 г. превышение эпидемического порога было только в Северо-Западном Федеральном округе (ФО), то с 2010 г. интенсивность эпидемического процесса продолжала нарастать во всех ФО, за исключением Южного и Северо-Кавказского. Следует отметить, что наибольшие показатели заболеваемости были зарегистрированы в Центральном и Северо-Западном ФО. Показатель заболеваемости в ЦФО в 2015 г. – 16,99 на 100 тыс. населения, а в Северо-Западном – 33,91 на 100 тыс. населения. Абсолютный прирост составил 6,5 и 13,9 на 100 тыс. населения соответственно. Интенсивность эпидемического процесса на территориях Федеральных округов была также различна. Если в ЦФО в 2005 г. эпидемический порог был превышен только на 2 административных территориях (11,1 %), то в 2015 г. число таких территорий возросло и составило 55,5%. В Северо-Западном ФО в 2015 г. уровень заболеваемости, превышающий эпидемический порог, отмечен уже на 10

территориях. По наибольшей интенсивности эпидемического процесса в 2015 г. можно выделить три ФО: Северо-Западный, Уральский, Приволжский – доля территорий этих округов, на которых был превышен эпидемический порог заболеваемости ИМ, составила 90,9, 66,7, 64,3% соответственно. Наименьшее число территорий (2) с превышением эпидемического порога было отмечено в Северо-Кавказском ФО (табл. 4).

Таблица 4 - Число административных территорий в Федеральных округах, на которых превышен эпидемический порог заболеваемости ИМ

№ п/п	Федеральный округ	Количество территорий с превышением эпидемического порога					
		2005		2010		2015	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Центральный	2	11,1	5	27,8	10	55,5
2	Северо-западный	3	27,3	5	45,4	10	90,9
3	*Южный (Южный, Северо- Кавказский)	-	-	1	20	2	40
4	Приволжский	1	7,1	7	50	9	64,3
5	Уральский	-	-	4	66,7	4	66,7
6	Сибирский	2	11,8	4	23,5	6	35,3
7	Дальневосточный	2	20	3	30	4	40

Примечание: * в 2010 г. Южный ФО разделен на Южный и Северо-Кавказский

Таким образом, при анализе проявлений эпидемического процесса ИМ 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.

Наибольшая интенсивность эпидемического процесса ИМ была среди детей до 14 лет с активным вовлечением взрослого населения. Абсолютный прирост заболеваемости ИМ среди взрослого населения за период с 2000 по 2019 гг. составил 1,43 на 100 тыс. населения за период.

3.2. Сравнение характеристик эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза на территории РФ и Москвы

Сопоставление основных показателей, характеризующих развитие эпидемического процесса ИМ в целом по стране и на территории Москвы приведено в таблице 5, из материалов которой следует, что имелась выраженная тенденция к росту показателя заболеваемости ИМ как в целом по стране, так и на территории Москвы.

Таблица 5 - Динамика эпидемического процесса ИМ на территории РФ и Москвы (по материалам формы 2)

Годы	Показатели					
	Заболеваемость на 100 тыс. населения		Абсолютный прирост		Темпы роста (снижения) при цепном основании (%) TR _c	
	РФ	Москва	РФ	Москва	РФ	Москва
2000	6,77	16,4	-	-	-	-
2001	7,11	17,02	0,34	0,62	104,6	103,8
2002	7,47	16,75	0,36	-0,27	105,1	98,4
2003	8,0	17,03	0,53	0,28	107,1	101,7
2004	9,43	15,33	0,43	-1,7	117,9	90,0
2005	10,08	16,99	0,65	1,66	106,9	110,8
2006	10,44	19,08	0,36	2,09	103,6	112,3
2007	12,36	20,94	1,92	1,86	118,4	109,7
2008	12,15	20,82	-0,21	-0,12	98,3	94,4
2009	13,05	23,53	0,9	2,71	107,4	113,0
2010	15,36	24,11	2,31	0,58	117,7	102,5
2011	15,68	22,71	0,32	-1,4	102,1	94,2
2012	17,43	23,4	1,75	0,69	111,2	103,0

2013	16,54	20,96	-0,89	-2,44	94,9	89,6
2014	17,11	19,55	0,57	-1,41	103,5	93,3
2015	18,44	18,0	1,33	-1,55	107,8	92,1
2016	18,98	18,32	0,54	0,32	102,9	101,8
2017	20,11	18,84	1,13	0,52	105,9	102,8
2018	20,75	20,15	0,64	1,31	103,2	106,9
2019	21,18	24,96	0,43	4,81	102,1	123,9
2020	11,21	14,98	-9,97	-9,98	52,9	60,0

Следует отметить, что интенсивные показатели заболеваемости ИМ на территории Москвы примерно в 2 раза превышали заболеваемость среди совокупного населения РФ.

При сопоставлении тенденций многолетней динамики заболеваемости ИМ за период 2000-2019 гг. установлено, что на территории московского региона показатель заболеваемости был выше как эпидемического порога, рассчитанного в целом для заболеваемости ИМ среди совокупного населения РФ, так и показателя заболеваемости ИМ в целом по стране. Исключение - период 2015-2018 гг., когда показатели заболеваемости ИМ в Москве стали ниже общероссийских (рис.5).

В ходе ретроспективного анализа установлено наличие более выраженных разнонаправленных изменений в показателях заболеваемости ИМ на территории Москвы по сравнению с динамикой эпидемического процесса ИМ в целом по стране. Если темпы подъемов и спадов заболеваемости ИМ на территории Москвы были волнообразными с максимальной амплитудой в 2010 г. (24,11 на 100 тыс. населения), то в целом по стране отмечена тенденция к росту заболеваемости без выраженных циклических подъемов.

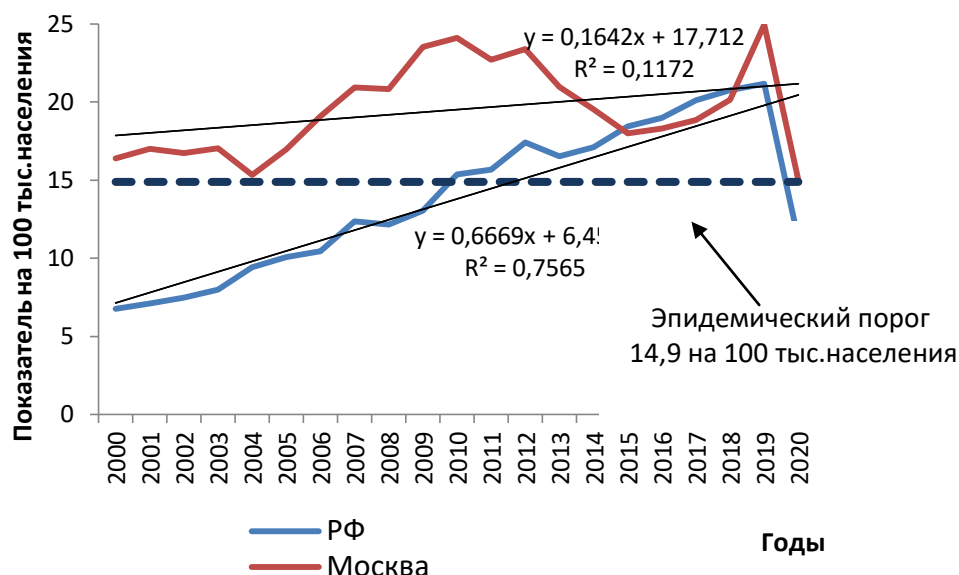


Рисунок 5 - Многолетняя динамика заболеваемости ИМ на территории РФ и Москвы за 2000-2020 гг. Эпидемический порог рассчитан по заболеваемости ИМ среди совокупного населения (по материалам формы 2).

Расчет темпа роста/снижения заболеваемости при базисном основании (2000-2020 гг.) по РФ имели выраженную тенденцию постоянного роста, в то время как в Москве отмечается как минимум три выраженных волны подъема заболеваемости (рис. 6).

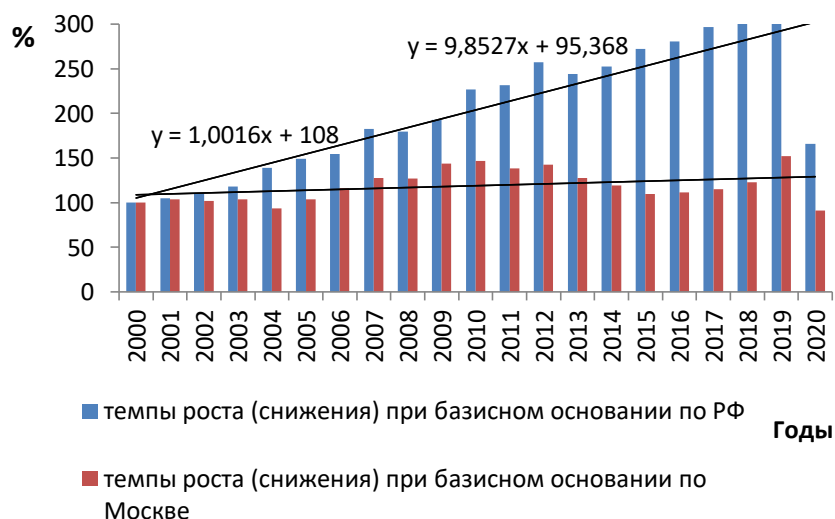


Рисунок 6 - Темпы роста (снижения) при базисном основании за 2000-2020 гг. по РФ и Москве

Анализ многолетней динамики заболеваемости ИМ на территории Москвы с учетом эпидемического порога позволил условно выделить три периода в развитии эпидемического процесса: с 2000 по 2008 г., с 2009 по 2013 г., с 2014 по 2019 г. (рис. 7).

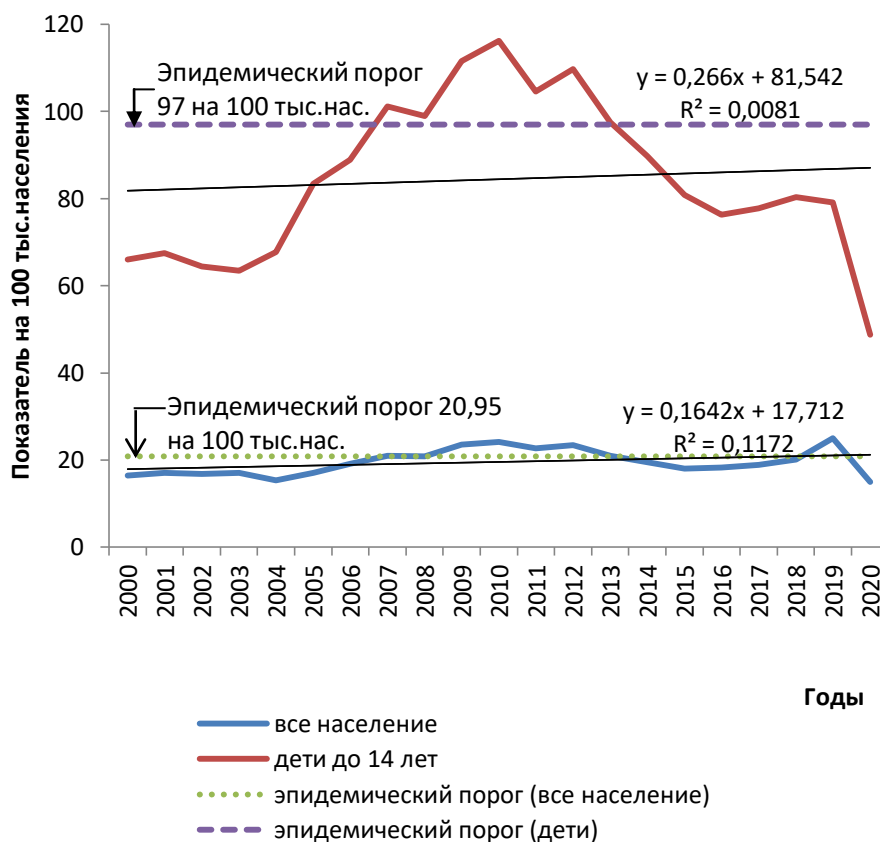


Рисунок 7 - Заболеваемость ИМ в Москве за 2000–2020 гг.

В первом периоде (2000-2008 гг.) показатели заболеваемости ИМ совокупного населения были ниже уровня эпидемического порога, рассчитанного по Москве, второй период (2009-2013 гг.) характеризовался превышением пороговых значений, а в третьем (2014-2019 гг.) заболеваемость снижалась и была менее 20,95 на 100 тыс. населения – уровень эпидемического порога. Наиболее выраженные изменения в проявлениях эпидемического процесса в эти периоды отмечены среди детей до 14 лет. Причем в этой возрастной группе в Москве, в

отличие от Российской Федерации в целом, выявлено своеобразие в подъемах и спадах заболеваемости.

Если первый период характеризовался выраженным ростом заболеваемости с абсолютным приростом 7,08 на 100 тыс. населения в 2010 г., то далее следовал спад заболеваемости со среднегодовым темпом снижения на 95,7 %. Во втором периоде отмечен максимальный уровень заболеваемости, пик которой среди детей до 14 лет в 2010 г. составил 116,2 на 100 тыс. населения. В третьем периоде наметилась тенденция к снижению показателя заболеваемости, в отличие от многолетней динамики заболеваемости в целом по России. В возрастной структуре заболевших ИМ на территории Москвы также преобладали дети до 14 лет.

Внутригодовая динамика заболеваемости ИМ в Москве, рассчитанная с пятилетним интервалом характеризовалась наличием невыраженного сезонного подъема в осенне-зимне-весеннем периоде (рис.8).

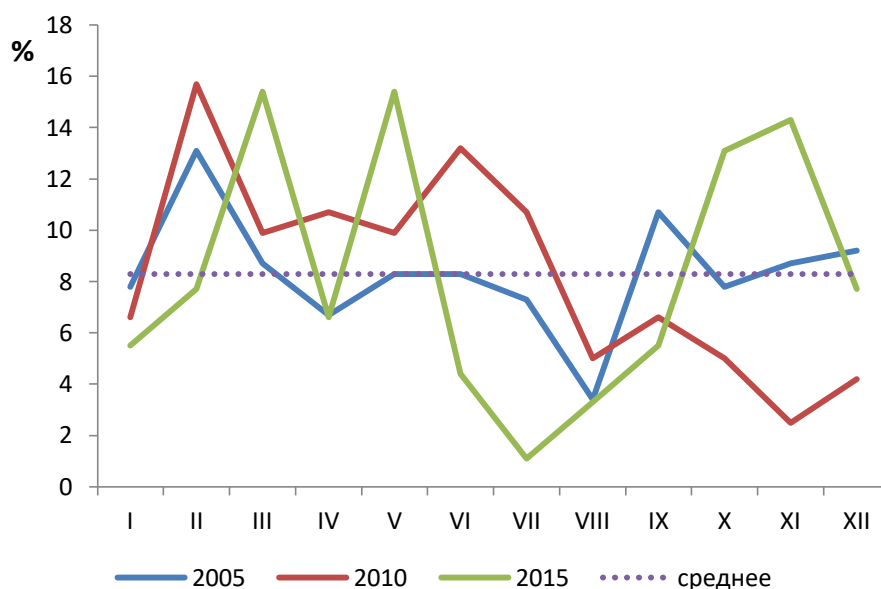


Рисунок 8 - Сезонные изменения числа случаев заболеваний ИМ на территории Москвы с пятилетним интервалом.

На круговой диаграмме представлены средние уровни внутригодовой заболеваемости ИМ на территории Москвы с учетом среднемесячной величины (рис.9).

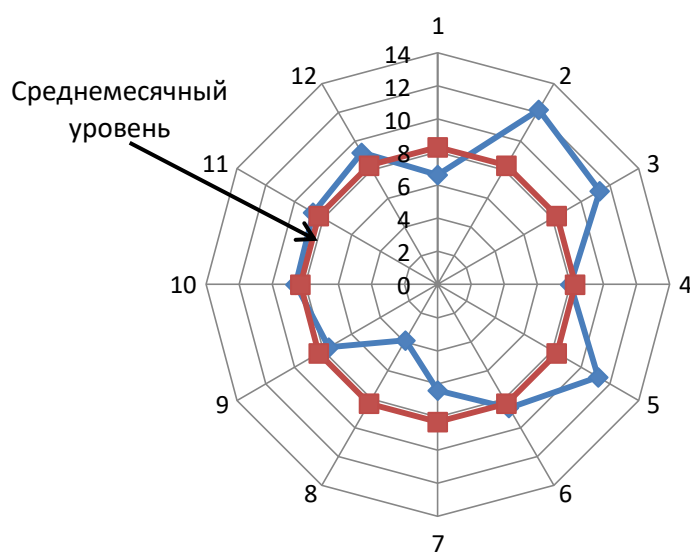


Рисунок 9 - Внутригодовая динамика заболеваемости ИМ

Принимая во внимание среднемесячный уровень заболеваемости ИМ можно отметить бимодальность в сезонной заболеваемости – первая волна январь-февраль-март, вторая – с пиком в мае.

Сопоставление проявлений эпидемического процесса ИМ на территории РФ и Московского региона позволяет констатировать, что, с одной стороны, показатели заболеваемости на территории Москвы превышали общероссийские, а с другой стороны, с 2010 по 2016 г. отмечено снижение заболеваемости на 24,0%. Выявленные в ходе ретроспективного анализа проявления эпидемического процесса ИМ отличались от общепринятых представлений о том, что для инфекций дыхательных путей, неуправляемых средствами иммунопрофилактики, характерно наличие выраженных сезонных подъемов заболеваемости, а в многолетней динамике – цикличность и периодичность подъемов и спадов, формирующих чередование эпидемических циклов [75, 113, 114].

3.3. Эпидемическая ситуация по инфекционному мононуклеозу и её влияние на структуру заболеваемости инфекциями дыхательных путей

Выявленная тенденция значимого роста показателя заболеваемости ИМ с учетом территориального и временного факторов нашла свое отражение и в изменении удельного веса числа случаев заболевших ИМ в структуре инфекций дыхательных путей. Если в 2000 г. в целом по стране зарегистрировано 9884 случая ИМ ($1,53 \pm 0,014\%$), то в 2015 г. – 26937 случаев с ростом удельного веса до $34,8 \pm 0,17\%$ от общего числа официально зарегистрированных инфекций дыхательных путей. Рост числа заболевших составил 2,7 раза при статистически значимых различиях в изменении удельного веса ИМ за 15-летний период $p < 0,001$. (рис.10).

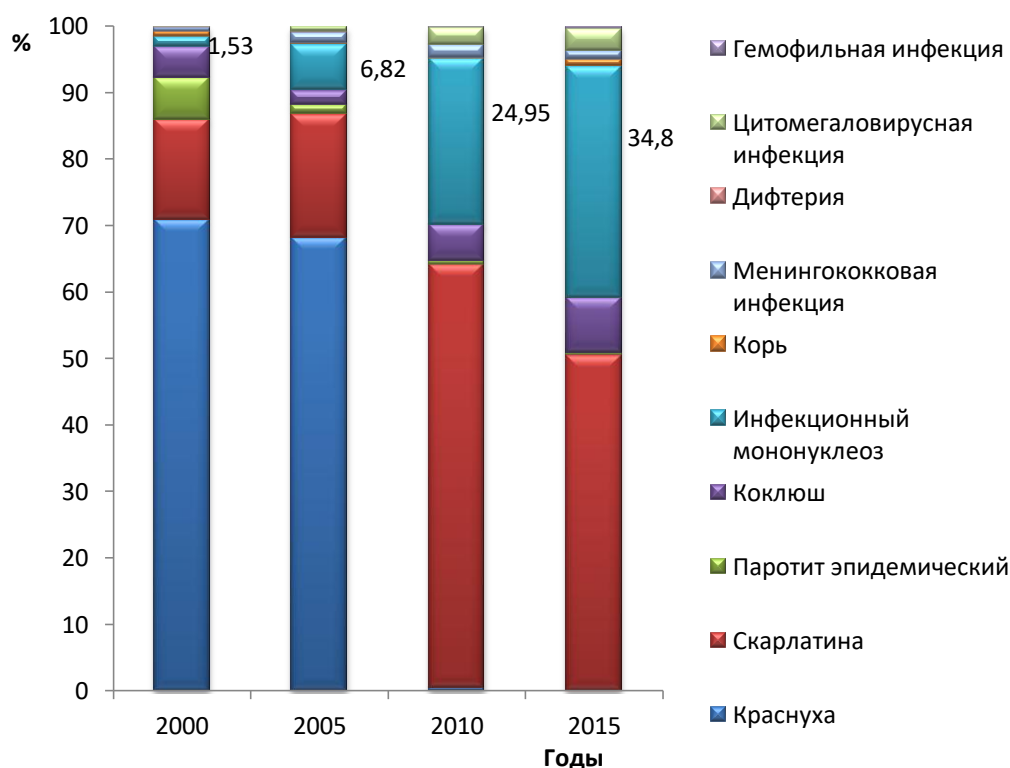


Рисунок 10 - Структура инфекций дыхательных путей за период 2000-2015 гг. (рассчитана по форме 2)

В изменении структуры инфекций дыхательных путей с учетом временного фактора (с 5 летним интервалом) выявлено, что ИМ с 5 рангового места (2000 г.) переместился в 2010 г. на 2 с увеличением удельного веса в 2015 г. до $34,8 \pm 0,17\%$.

В среднем рост удельного веса ИМ по ФО за период наблюдения составил 28,4% (ДИ 95% 28,17-28,63) с наибольшим приростом в Сибирском и Южном Федеральных округах (38,86 и 32,72% соответственно), наименьший – в Северо-Кавказском ФО – 6,95% (табл. 6).

Таблица 6 - Удельный вес ИМ в структуре инфекций дыхательных путей

Федеральный округ	Доля ИМ в структуре инфекций дыхательных путей			Увеличение доли ИМ за 10-летний период (%)
	2005	2010	2015	
Российская Федерация	6,82	24,95	34,8	27,98
Центральный Федеральный округ	8,91	23,06	29,29	20,38
Северо-западный Федеральный округ	10,44	29,85	37,94	27,5
Южный Федеральный округ	6,29	21,1	39,01	32,72
Приволжский Федеральный округ	4,91	23,1	29,26	24,35
Уральский Федеральный округ	9,66	21,55	35,06	25,4
Сибирский Федеральный округ	4,03	41,2	42,89	38,86
Дальневосточный Федеральный округ	9,72	22,31	39,12	29,4

Крымский	н/д*	н/д*	37,02	н/д*
Северо-Кавказский Федеральный округ	н/д*	12,69	19,64	6,95

Примечание* н/д – нет данных

Следует отметить, что в структуре инфекций дыхательных путей 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, что было выше по сравнению с другими регионами.

Наибольшее число заболевших ИМ в СЗФО приходилось на Санкт-Петербург (средний удельный вес за период наблюдения с 2005 по 2020 г. – 54,9%), а в ЦФО – на Москву (средний удельный вес – 40,7%). Динамика изменения оцениваемого показателя приведена на рисунке 11.

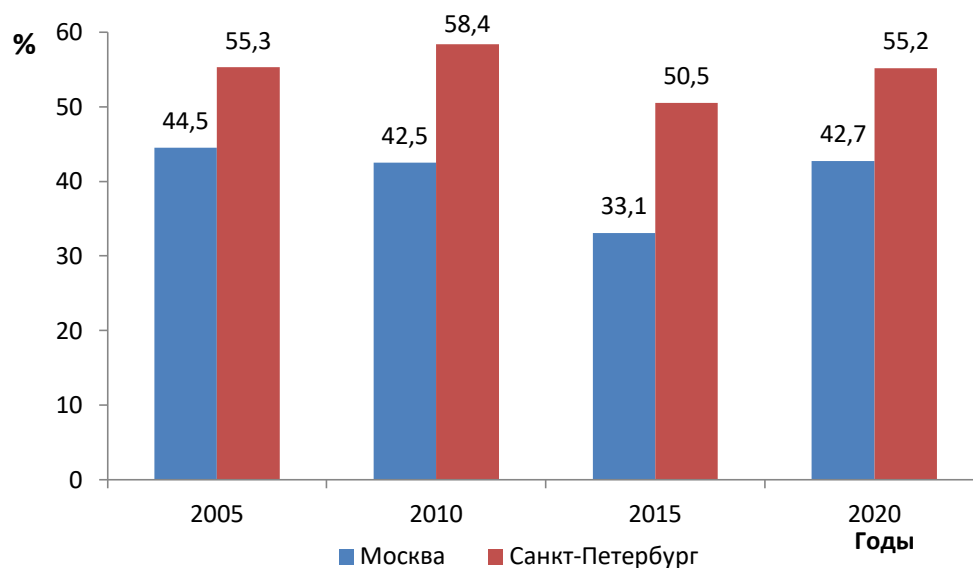


Рисунок 11 - Удельный вес числа заболевших ИМ в Москве и Санкт-Петербурге от числа в целом для ЦФО и СЗФО

Углубленный анализ изменения структуры заболеваемости инфекциями дыхательных путей без учета гриппа, ОРВИ и ветряной оспы за период наблюдения на территории московского региона показал, что доля ИМ среди этих инфекций составила 30,2%, что отражало общую тенденцию по изменению структуры инфекций дыхательных путей в целом по стране.

На рисунке 12-13 представлена структура инфекций дыхательных путей, рассчитанная по официальным учетным данным (форма 2) за 2017 и 2019 гг. по Москве.

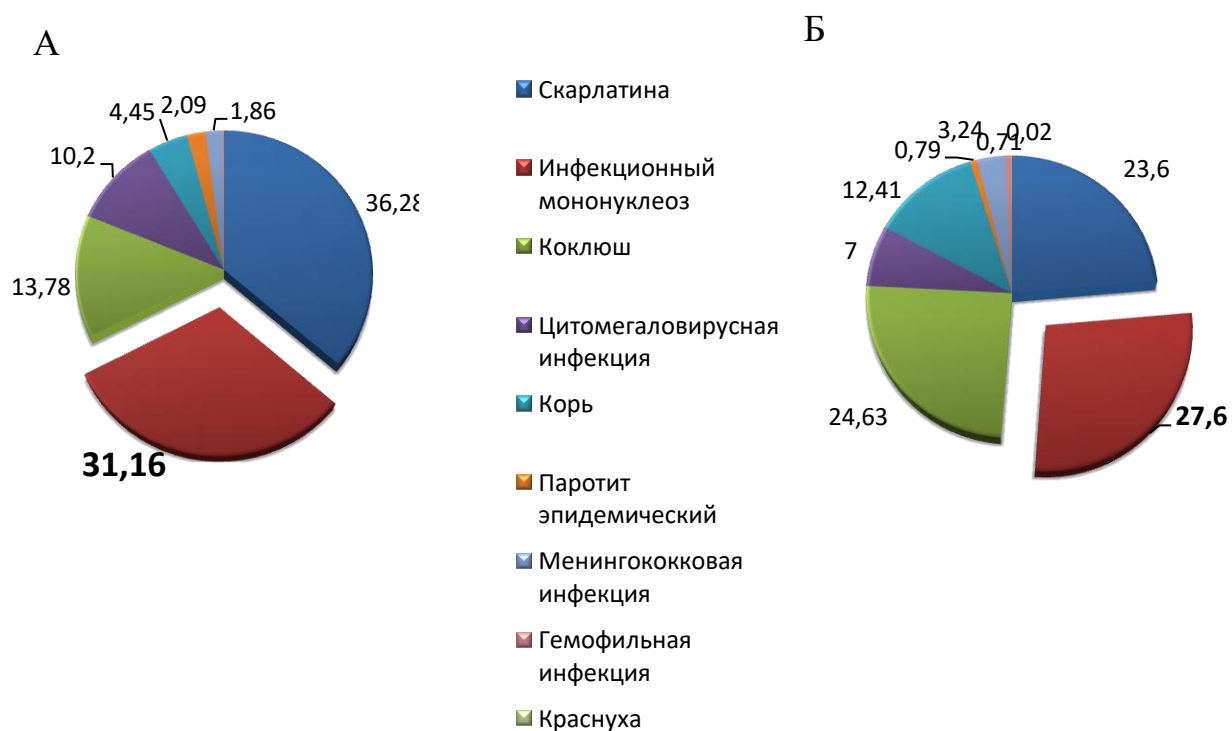


Рисунок 12 - Структура инфекций дыхательных путей, рассчитанная среди совокупного населения, Москва (примечание: А – 2017 г.; Б – 2019 г.)

На долю ИМ приходилось 31,16%, а в 2019 г. – 27,6%, что соответствовало первому ранговому месту. Следует отметить, что удельный вес ИМ среди детей до 17 лет в 2017 г. был достоверно ниже по сравнению со взрослым населением (доля ИМ среди детей - $27,3 \pm 0,6\%$, а среди взрослых – $42,3 \pm 1,13\%$, $p < 0,05$).

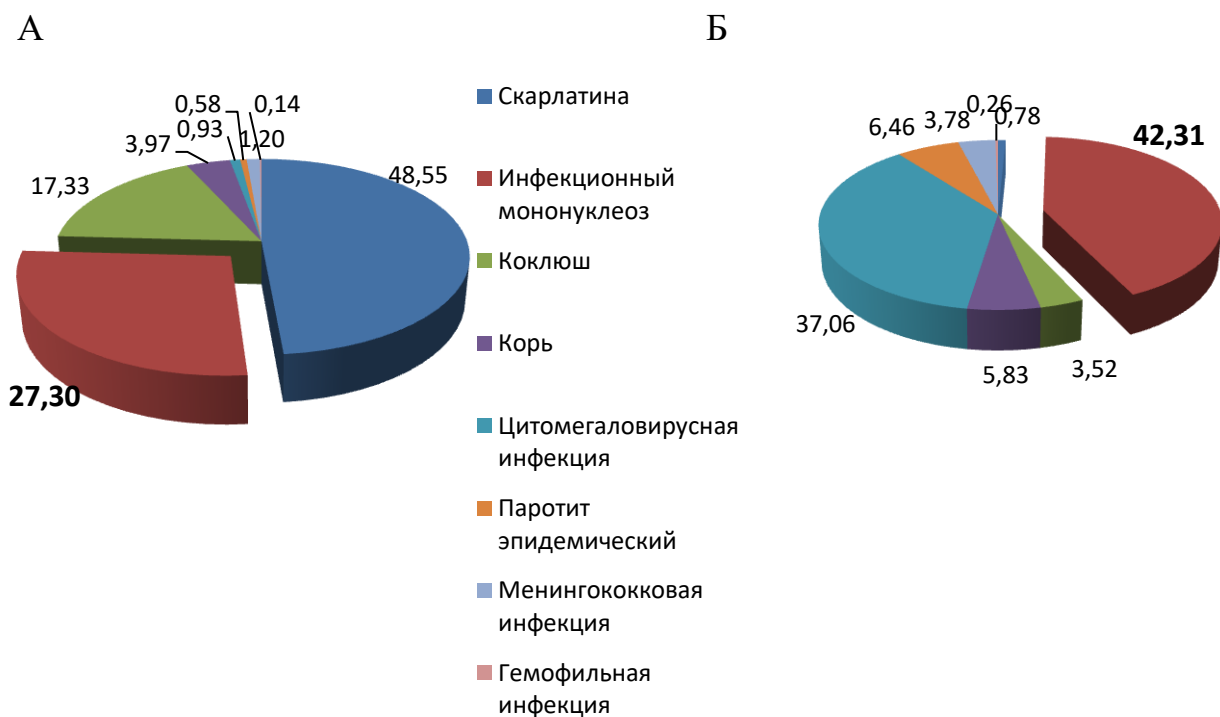


Рисунок 13 - Структура инфекций дыхательных путей среди детского населения (А) и взрослого (Б), Москва, 2017 г.

Структура инфекций дыхательных путей среди госпитализированных пациентов, рассчитанная по материалам ГБУЗ «ИКБ № 2» ДЗМ, приведена на рисунке 14.

Доля ИМ в структуре инфекций дыхательных путей среди госпитализированных пациентов занимала первое ранговое место (51,7%), на втором месте – внебольничная пневмония (17,6%), на ангины приходилось 13,2%, а удельный вес других нозологий не превышал 5% (туберкулез, корь, скарлатина, эпидемический паротит, пневмококковая инфекция, ветряная оспа, ЦМВ-инфекция). Сопоставление структур инфекций дыхательных путей, рассчитанных в целом для московского региона и пациентов, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» показало, что происходило изменение величины удельного веса, но ИМ занимал лидирующее положение.

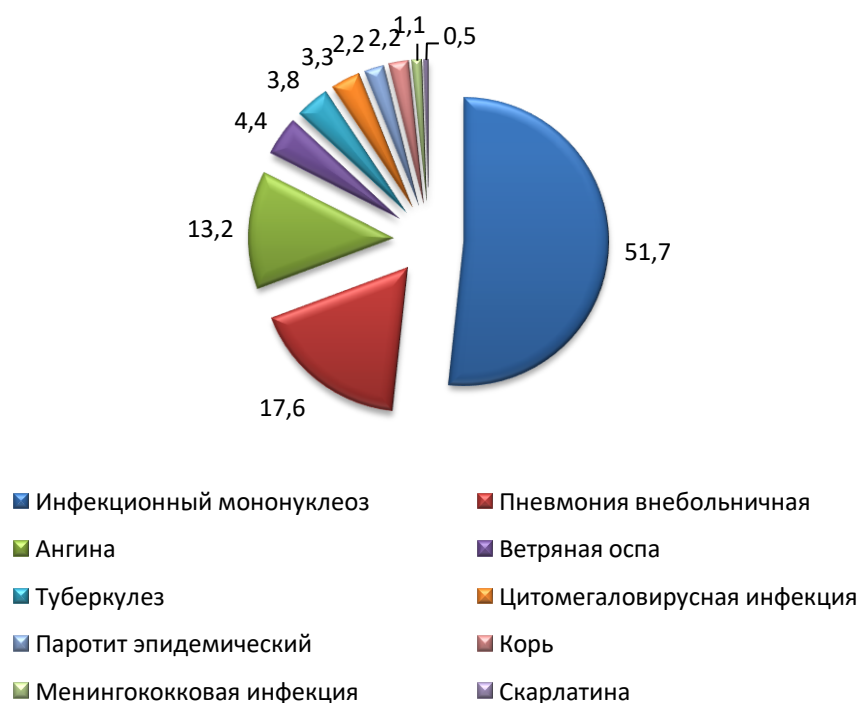


Рисунок 14 - Структура инфекций дыхательных путей среди пациентов, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ № 2» ДЗМ 2017 г.

Изменение структуры инфекций дыхательных путей связано с меняющейся эпидемической обстановкой, что особенно важно в связи с развернувшейся пандемией COVID-19, которая, по всей видимости, оказывала определенное влияние не только на структуру инфекционной заболеваемости, но и на эффективность ранней диагностики ИМ.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНЫМ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

4.1. Оценка качества ранней диагностики ЭБВ-ИМ

Анализ структуры заболеваемости инфекциями дыхательных путей без учета гриппа, ОРВИ и ветряной оспы за период 2000-2020 гг. показал, что на территории Москвы доля ИМ среди этой группы инфекций составила 30,2%, что отражало общую тенденцию изменения структуры заболеваемости инфекциями дыхательных путей в целом по стране с выраженным трендом роста заболеваемости ИМ [8, 31, 38, 90, 132].

Следует отметить, что в возрастной группе детей до 17 лет доля ИМ составила 27%, а среди взрослого населения – 42,3%, то есть ИМ среди взрослого населения вышел в 2019 г. на 1 ранговое место, что совпадало со структурой пациентов, госпитализированных с инфекциями дыхательных путей 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. Известно, что дифференциальную диагностику ИМ проводят с аденовирусной инфекцией, стрептококковыми и стафилококковыми ангинами, дифтерией, вирусными гепатитами, ЦМВИ, острым токсоплазмозом, острой ВИЧ-инфекцией, листериозом, острым лимфогранулематозом [18, 24, 66, 79, 121, 137, 139].

Для постановки клинического диагноза, врач использует объективные данные – анализ симптомов и синдромов с учетом жалоб больных. В то же время, процесс постановки клинического диагноза не совершенен – в итоге можно лишь

предполагать, что диагноз верен, нежели утверждать это со всей определенностью [106].

Ранняя диагностика той или иной инфекционной болезни позволяет целенаправленно принять решение о проведении дополнительных лабораторных и/или инструментальных методов подтверждения этиологии болезни, что имеет важное значение для назначения как этиотропной, так и патогенетической терапии [23, 37].

В клинической диагностике ИМ учитывают комплекс симптомов, которые можно сгруппировать в три синдрома: лимфопролиферативно-тонзиллярный, лимфопролиферативно-паренхиматозный и лимфостатически-эктодермальный [3, 4, 39]. Учет этих синдромов, с целенаправленным сбором эпидемиологического анамнеза и оценка жалоб пациентов позволяет врачу на догоспитальном этапе заподозрить наличие ИМ.

Типичное клиническое течение ИМ характеризуется развитием таких основных симптомов и синдромов, как лихорадка, лимфаденопатия, тонзиллит, гепатоспленомегалия. Стандартное определение случая ИМ при типичной среднетяжелой форме характеризуется совокупностью следующих клинических проявлений:

- остро развившийся синдром интоксикации (озноб, высокая лихорадка);
- периферическая лимфаденопатия;
- к концу 1 недели болезни формируется характерный для ИМ симптомокомплекс: интоксикационный синдром, фарингит, тонзиллит (ангина), полилимфаденопатия и гепатоспленомегалия [138].

Сравнительная оценка клинических проявлений ЭБВ-ИМ у 418 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом приведена в таблице 7. Сопоставление частоты выявления клинических симптомов и синдромов у наблюдаемых пациентов с материалами, полученными другими авторами [6, 67, 100, 101] и клиническими рекомендациями «Инфекционный мононуклеоз у взрослых» [120] показало, что регистрируемая симптоматика у наблюдаемых пациентов была

сопоставима с опубликованными данными и находилась в интервальном разбросе, приведенном в клинических рекомендациях.

Однако оценка клинической симптоматики ЭБВ-ИМ, представленной в таблице 7, выявила, что частота и выраженность оцениваемых признаков (симптомов и синдромов) менялась с учетом возраста госпитализированных пациентов (табл. 8).

Средний возраст пациентов составлял 21,8 лет [ДИ 95% (20,7; 22,9)]. При анализе эта выборка была разбита на три возрастные группы: в первую отнесены пациенты в возрасте от 18 до 20 лет, во вторую группу – от 21 до 24 лет, в третью - пациенты 25 лет и старше.

В ходе анализа материалов таблицы 8 установлено, что лихорадочный синдром имел статистически значимую тенденцию роста с увеличением возраста заболевших, и в возрастной группе старше 25 лет, практически в половине случаев, температура тела в остром периоде болезни превышала 39°C. Средняя длительность лихорадочного периода с увеличением возраста пациентов нарастала от 12,1 дня в 1 группе до 16,5 дня в 3 группе. В $11,3 \pm 2,8\%$ случаев лихорадка носила двухволновый характер.

Статистически значимые изменения с учетом возраста пациентов выявлены в проявлениях лимфопролиферативно-тонзиллярного синдрома, а именно отмечено уменьшение частоты обнаружения увеличенных более II степени миндалин, со статистически значимым ростом среди 25-летних пациентов увеличения шейных и подключичных лимфатических узлов ($p < 0,05$).

Не выявлено статистически значимых различий в проявлениях лимфопролиферативно-паренхиматозного синдрома за исключением снижения частоты затрудненного носового дыхания с $22,1 \pm 1,1$ до $11,6 \pm 3,3\%$ среди пациентов старше 25 лет ($p < 0,05$).

На основании выделенных ведущих симптомов и синдромов было составлено дерево вероятностей клинически значимых опорных симптомов и синдромов (рис. 15), что позволило разработать алгоритм определения «подозрительного» и «вероятного» случая ИМ (рис. 16).

Таблица 7 - Сравнительная характеристика клинических проявлений ЭБВ-ИМ по опубликованным материалам

Клинические симптомы	Кол-во наблюдаемых пациентов, n=418		Цит. по материалам [6] n=126, %	Цит. по материалам [101] n=102, %	Цит. по материалам [67] n=36, %	Цит. по материалам [100] n=261, %	Цит. по [120] %, (min-max)
	Абс.	%					
Слабость	344	82,3±2,2	54,7±4,4	77±4,2	83,3±6,2	н/д	47 (42-76)
Головная боль	168	35,7±2,5	34,1±4,2	54±4,9	77,8±6,9	н/д	38 (22-67)
Лихорадка	418	100	100	97±1,7	100	97,7±0,92	93 (60-100)
Лимфаденопатия локализованная	383	91,6±1,5	91,2±0,9	97±1,7	55,5±8,3	61,7±2,9	95 (83-100)
Лимфаденопатия генерализованная (более 3 групп лимфоузлов)	35	8,4±1,6			44,5±8,3	38,3±3,0	
Тонзиллит катаральный	121	28,9±2,2	34,1±4,2	15,6±3,6	55,6±8,3	13,0±2,1	82 (68-90)
Тонзиллит фолликулярный/лакунарный	297	71,1±2,1	64,3±4,3	84,4±3,6	44,4±8,3	69,3±2,9	
Затруднение носового дыхания	107	25,7±2,3	33,3±4,2	73,5±4,4	27,8±7,5	н/д	н/д
Гепатомегалия	267	63,8±2,4	75,4±3,8	83,3±3,7	83,3±6,2	81,3±2,4	11 (6-15)
Спленомегалия	362	86,7±1,9	33,3±4,2	87,2±3,3	100	86,8±2,1	51 (43-64)
Экзантема	104	24,9±2,3	41,3±4,4	34,3±4,7	н/д	11,8±2,0	10 (0-25)

* Примечание н/д – нет данных

Таблица 8 - 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

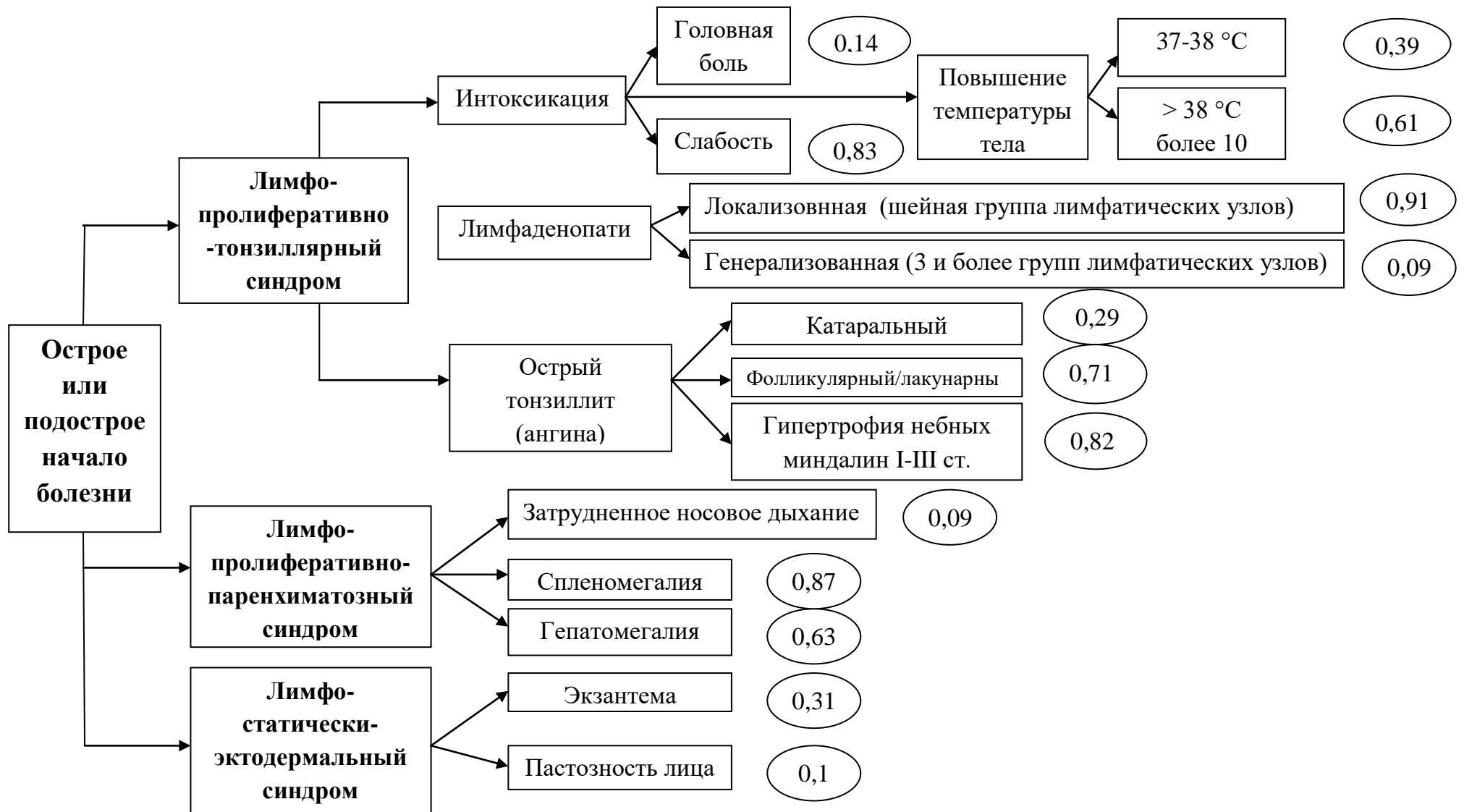


Рисунок 15 – Дерево вероятностей клинически значимых опорных симптомов и синдромов

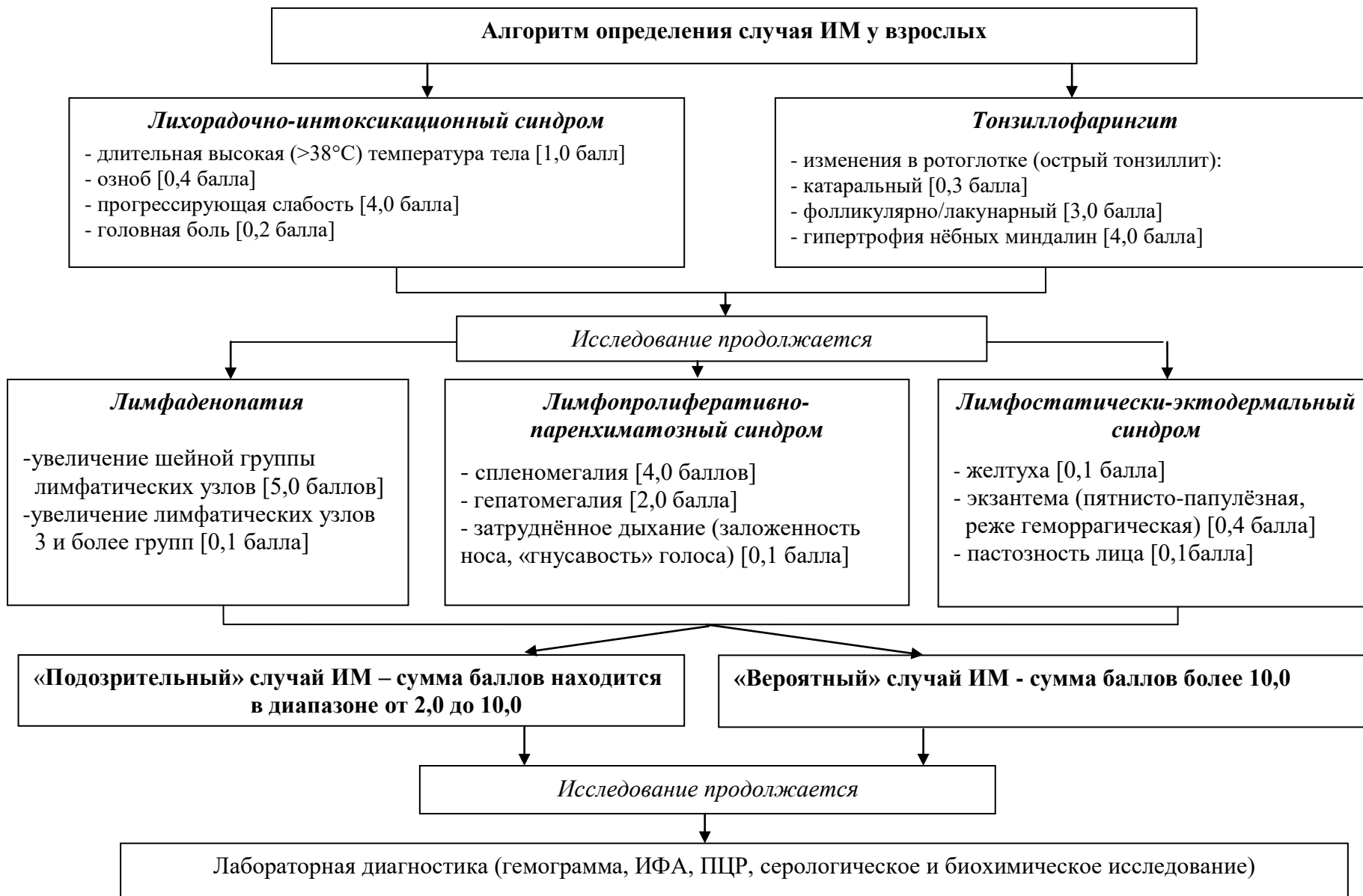


Рисунок 16 - Алгоритм определения случая ИМ у взрослых

В алгоритме диагностики «подозрительного» и «вероятного» случая ИМ вероятность клинического признака представлена в виде условного балла. Цена условного балла определена с учетом величины вероятности оцениваемого признака. В таблице 9 представлен перевод вероятности оцениваемого признака в баллы.

Таблица 9 - Балльная оценка клинических симптомов

Вероятность признака	Цена условного балла	Комментарии
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 те признаки, вероятность которых более 0,5, поэтому им были присвоены баллы с большей ценой 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 клинических признаков. «Вероятным» считают случай, если имеются опорные клинические признаки, а сумма баллов – более 10.

При оценке случая как «вероятный» врач должен принять решение о расширении лабораторного обследования с целью подтверждения диагноза ЭБВ-ИМ.

Для оценки точности клинической диагностики проанализирована сплошная выборка 1107 историй болезни пациентов, госпитализированных в стационар в период 2009-2019 гг. с этиологически подтвержденным ЭБВ-ИМ.

Распределение больных за весь анализируемый период с учетом гендерного и возрастного факторов показало, что среди госпитализированных мужчин было 57,8 % (n=640), на женщин приходилось 42,2 % (n=467). У всех госпитализированных ЭБВ-ИМ протекал в среднетяжелой форме.

На рисунке 17 представлена гистограмма распределения больных по возрастному и гендерному факторам.

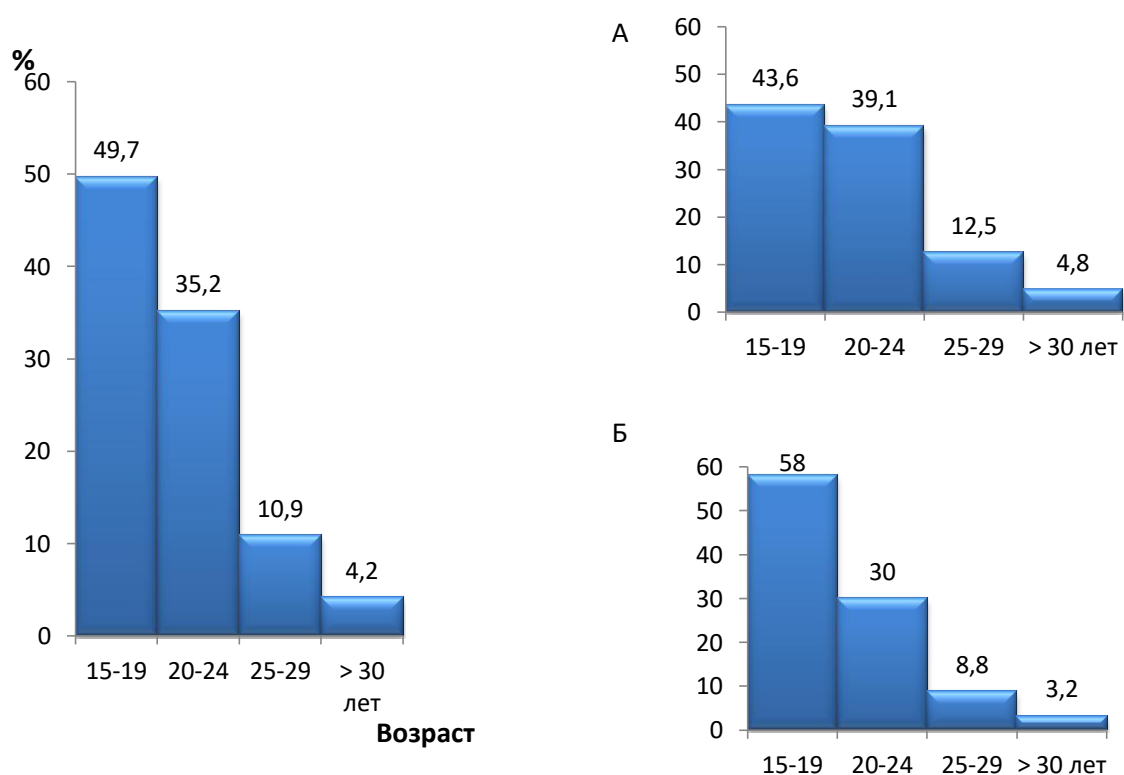


Рисунок 17 - Гистограмма распределения больных ЭБВ-ИМ с учетом возраста в целом по выборке (примечание: А- мужчины, Б – женщины).

Анализ гистограммы распределения больных ЭБВ-ИМ с учетом возрастного фактора показал, что в выборке преобладали молодые люди в

возрасте от 15 до 19 лет (49,7%) с преобладанием женщин ($58\pm 2,0\%$) против мужчин ($43,6\pm 2,11\%$). Следует отметить, что в этой возрастной группе имелись статистически значимые различия по гендерному фактору ($p < 0,05$).

На гистограмме (рис. 18) представлено распределение пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом ЭБВ-ИМ по срокам поступления в стационар в зависимости от дня болезни.

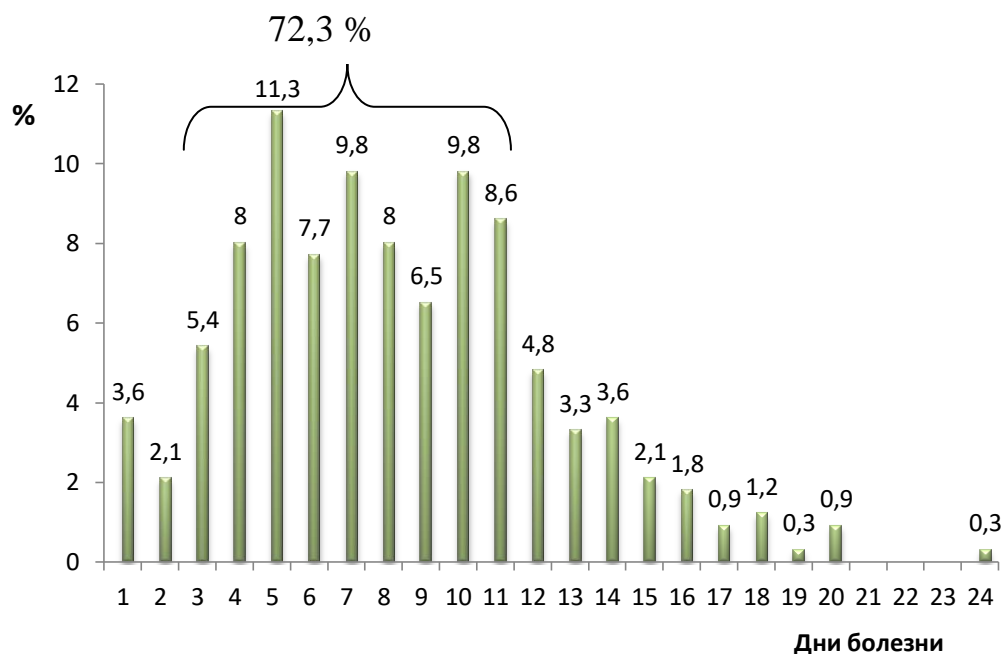


Рисунок 18 - Гистограмма сроков госпитализации пациентов с ЭБВ-ИМ по выборке в целом.

Как следует из материалов рисунка, в течение первых четырех дней в стационар поступило $19,1\pm 2,14\%$, до 10 дня – $72,3\pm 2,44\%$. В единичных случаях срок госпитализации был более 15 дней от начала заболевания с максимальным сроком 24 дня. Средняя величина койко-дня составила 10,5 дней (95 % ДИ 8,71; 12,29).

Установлено, что если пациенты были госпитализированы в течение первой недели болезни, то средняя величина койко-дня - 10,2 (95% ДИ 9,57; 10,83). При госпитализации позже 14 дня болезни средняя величина койко-дня увеличилась и достигала значения 11,4 (95% ДИ 6,42; 16,38). Увеличение в среднем составляло

1 день, а с учетом 95% ДИ разница увеличения срока пребывания в стационаре могла достигать 5,5 дня. Однако выявленные различия не носили статистически значимого характера.

Анализ качества клинической диагностики ЭБВ-ИМ был проведен за период 2010-2019 гг. по реперным точкам (2010, 2015, 2019 гг.). В таблице 10 представлены расчетные вероятности постановки правильного диагноза ЭБВ-ИМ.

Таблица 10 - Вероятность постановки диагноза ЭБВ-ИМ по реперным точкам

Реперные точки (год)	Показатели, характеризующие вероятность постановки верного диагноза ЭБВ-ИМ			
	Вероятность точности постановки верного диагноза	Вероятность шанса постановки верного диагноза	Вероятность гипердиагностики (ошибка 1 рода)	Вероятность гиподиагностики (ошибка 2 рода)
2010	0,895	8,52	0,65	0,019
2015	0,853	5,81	0,52	0,025
2019	0,932	13,71	0,65	0,031
Итого	0,899	8,9	0,61	0,026

Вероятность точной постановки верного клинического диагноза ЭБВ-ИМ за анализируемый период составляла 0,899, однако установлено, что вероятность постановки правильного диагноза зависела от дня болезни на момент госпитализации и распространенности ЭБВ-ИМ среди госпитализированных пациентов в целом по стационару.

Расчет условной вероятности клинической диагностики ЭБВ-ИМ по реперным точкам с учетом дня заболевания при поступлении в стационар приведен в таблицах 11-13.

Таблица 11 - Условная вероятность клинической диагностики ЭБВ-ИМ с учетом дня заболевания при поступлении в стационар (2010 г.)

День болезни при поступлении	Число выставленных диагнозов ЭБВ-ИМ при поступлении	Число верифицированных диагнозов ЭБВ-ИМ	Условная вероятность диагностики ЭБВ-ИМ	Гипердиагностика	
				Доля ложноположительных диагнозов (%)	95 % ДИ
1-3	23	8	0,35	64,2	54,88; 75,12
4-5	34	21	0,60	40,0	31,72; 48,28
6-10	99	69	0,68	32,4	27,77; 37,03
> 10	130	80	0,71	29,3	25,31; 33,29
Итого	286	178	0,65	34,5	31,71; 37,29

Таблица 12 - Условная вероятность клинической диагностики ЭБВ-ИМ с учетом дня заболевания при поступлении в стационар (2015 г.)

День болезни при поступлении	Число выставленных диагнозов ЭБВ-ИМ при поступлении	Число верифицированных диагнозов ЭБВ-ИМ	Условная вероятность диагностики ЭБВ-ИМ	Гипердиагностика	
				Доля ложноположительных диагнозов (%)	95 % ДИ
1-3	21	6	0,28	71,4	61,3; 81,5
4-5	36	21	0,58	41,7	33,48; 49,92
6-10	74	43	0,58	41,9	36,17;47,63
> 10	81	41	0,51	49,4	43,85;54,95
Итого	212	111	0,52	47,7	44,27;51,13

Таблица 13 - Условная вероятность клинической диагностики ЭБВ-ИМ с учетом дня заболевания при поступлении в стационар (2019 г.)

День болезни при поступлении	Число выставленных диагнозов ЭБВ-ИМ при поступлении	Число верифицированных диагнозов ЭБВ-ИМ	Условная вероятность диагностики ЭБВ-ИМ	Гипердиагностика	
				Доля ложноположительных диагнозов (%)	95 % ДИ
1-3	18	6	0,33	66,7	55,27; 78,13
4-5	22	11	0,5	50	39,09; 60,91
6-10	42	36	0,85	14,3	8,9; 19,7
> 10	26	17	0,65	34,6	25,09; 44,11
Итого	108	70	0,65	35,2	30,61; 39,79

Из материалов таблиц 11-13 следует, что 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.

Зависимость между днем болезни на момент поступления пациента в стационар и условной вероятностью постановки верного клинического диагноза, по всей видимости, определена развитием инфекционного процесса во времени. Нарастание выраженности клинической симптоматики, появление характерных опорных синдромов позволяло врачу с большей вероятностью и высоким вероятным шансом поставить верный клинический диагноз ЭБВ-ИМ.

Следует также отметить, что на условную вероятность постановки правильного клинического диагноза определенное влияние оказывала распространенность ЭБВ-ИМ среди госпитализированных пациентов, что косвенно отражало сложившуюся эпидемическую ситуацию в отношении ИМ на территории Москвы за период 2000-2019 гг. В многолетней динамике за этот период отмечена тенденция к росту показателей заболеваемости.

Временной интервал 2010-2019 гг. в многолетней динамике заболеваемости ИМ приходится на нисходящую волну циклического подъема, что нашло отражение в изменении показателя распространенности ЭБВ-ИМ среди госпитализированных пациентов. Сопоставление показателей заболеваемости ИМ на территории Москвы по реперным точкам с уровнем распространенности ЭБВ-ИМ среди госпитализированных показало, что имелась однонаправленная тенденция – снижение показателя заболеваемости ИМ, что совпадало с уменьшением распространенности ЭБВ-ИМ среди госпитализированных пациентов с 185,9 в 2010 г. до 106,7 на 1000 госпитализированных в 2019 г. (рис. 19).

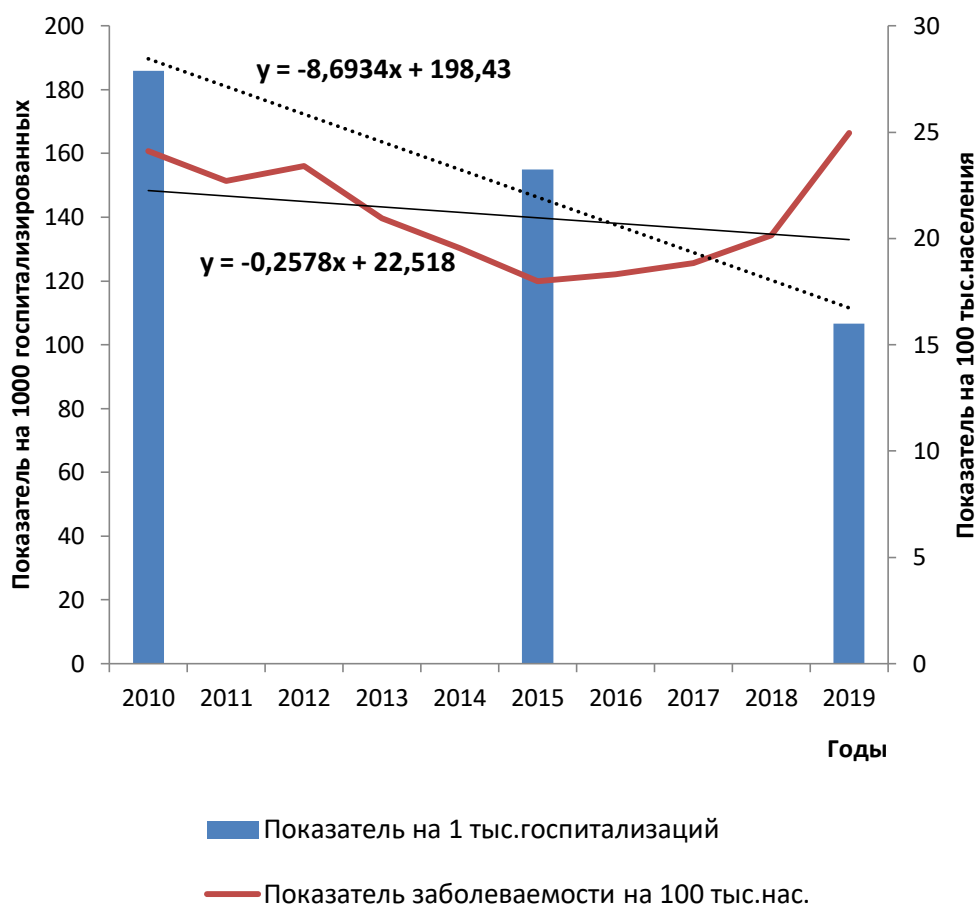


Рисунок 19 - Сопоставление показателя госпитализаций пациентов с ЭБВ-ИМ в ГБУЗ «ИКБ №2» ДЗМ с заболеваемостью ЭБВ-ИМ в Москве

Учитывая выявленную тенденцию, была проведена оценка ранней диагностики ЭБВ-ИМ с учетом ситуации по ИМ (рис. 20).

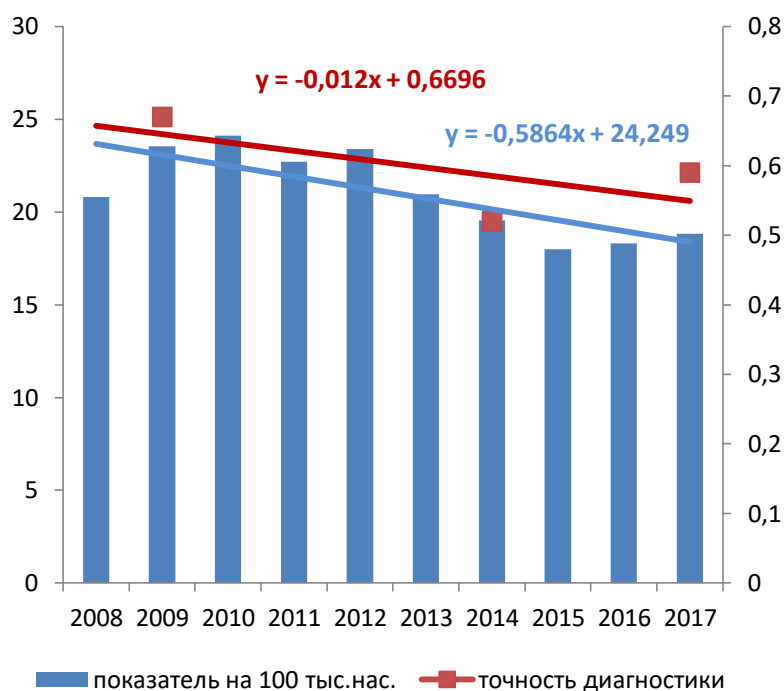


Рисунок 20 -Точность диагностики с учетом эпидемической ситуации по ИМ.

Установлено, что имелась прямая сильная корреляционная связь ($r=0,978\pm 0,02$) между постановкой условно верного клинического диагноза ЭБВ-ИМ в течение первой недели болезни и величиной распространенности ЭБВ-ИМ среди госпитализированных пациентов (рис. 21).

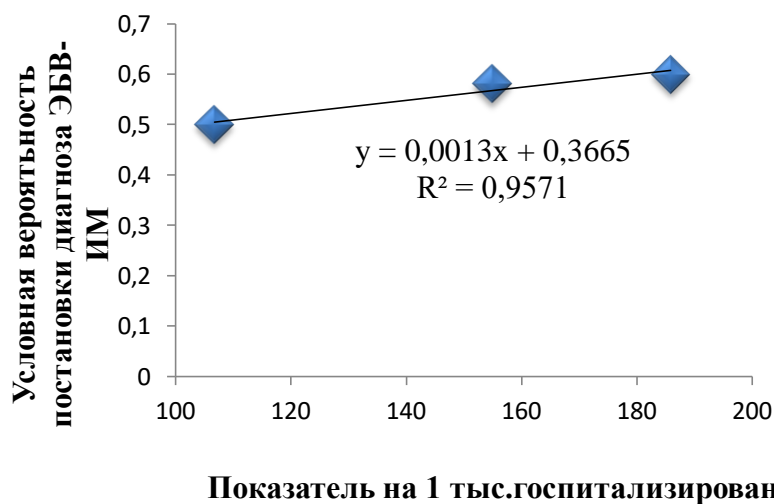


Рисунок 21 - Зависимость условной вероятности постановки диагноза ЭБВ-ИМ от распространенности ЭБВ-ИМ среди госпитализированных пациентов.

Выявлено, что условная вероятность постановки верного диагноза ЭБВ-ИМ в течение первой недели болезни с учетом реперных точек нарастала с 0,52 при 106,7 на 1000 госпитализированных до 0,61 на фоне распространенности ЭБВ-ИМ 185,9 на 1000 госпитализированных.

Кроме этого, в ходе проведенного анализа была определена прямая средней силы корреляционная связь между сроком постановки диагноза ЭБВ-ИМ и длительность койко-дня ($r=0,55\pm 0,05$). Чем позже ставили верный клинический диагноз, тем выше был показатель койко-дня (рис. 22).

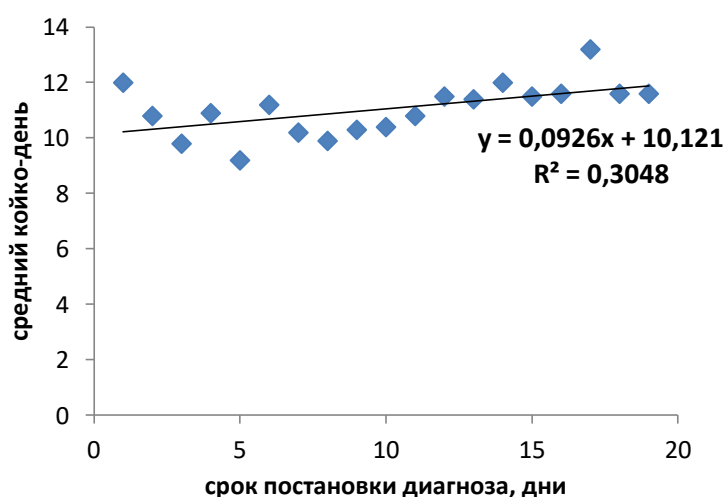


Рисунок 22 - Зависимость длительности койко-дня от сроков постановки диагноза ЭБВ-ИМ

Если вероятно условный верный диагноз ЭБВ-ИМ ставили в течение первой недели болезни, то средняя величина койко-дня составляла 10,9 (ДИ 95% 10,77; 11,03). При постановке условно верного диагноза позже 14 дня болезни – 11,4 (ДИ 95% 6,42; 16,38).

Следует отметить, что чаще расхождение клинической диагностики как в случае гипер-, так и гиподиагностики, происходило в течение первой недели болезни. Врачи пропускали ЭБВ-ИМ под маской ОРВИ, в том числе аденовирусной инфекции; острого тонзиллита; лихорадки неясной этиологии, т.е.

с наибольшей частотой возникали ошибки 1 и 2 рода. Приведенные ниже выписки из историй болезни иллюстрируют примеры гиподиагностики ЭБВ-ИМ.

Клинический пример 1.

Пациентка С., история болезни № 1534, 24 года, поступила в ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» с жалобами на повышение температуры тела до 38-38,5°C, слабость, боль в горле. Считает себя больной в течение двух недель, когда отметила повышение температуры тела до 37°C и увеличение шейных групп лимфоузлов.

Из анамнеза болезни известно, что пациентка С. обратилась в поликлинику. При обследовании в клиническом анализе крови – без особенностей, на рентгенограмме органов грудной клетки патологии не выявлено. В последующие дни отмечала периоды подъема температуры тела до 38°C, боль в горле сохранялась. После повторного осмотра терапевтом поликлиники принимала амоксициллин в течение 5 дней. На фоне проведения антибактериальной терапии температура тела снизилась до 37°C. Лабораторное обследование в динамике выявило наличие в общем анализе крови лимфоцитоза с атипичными мононуклеарами. При УЗИ обнаружена спленомегалия. К имеющимся клиническим симптомам и жалобам присоединилась сыпь, распространившаяся на кожу туловища и конечностей, вновь повысилась температура тела до 38,2°C. После повторного обращения за медицинской помощью консультирована врачом-инфекционистом и направлена в ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» с диагнозом «инфекционный мононуклеоз».

Объективные данные при поступлении в стационар: состояние средней тяжести. Температура тела 38,5°C. Кожный покров обычной окраски, обильная мелкоточечная сыпь на коже туловища и конечностей. Слизистая ротоглотки гиперемирована, миндалины увеличены до I степени, гнойные наложения в лакунах. Пальпируются шейные, подчелюстные лимфатические узлы размером до 1 см, безболезненные. Дыхание через нос свободное, выделений из носа нет. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 1 см, безболезненная.

Пальпируется край селезенки. По данным УЗИ увеличения объема этих органов не выявлено.

В анализах крови при поступлении: лейкоциты $21,8 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 66 %, среди них 44 – атипичные мононуклеары, АСТ - 79 МЕ/л, АЛТ – 120 МЕ/л, ЩФ - 200 МЕ/л. Результаты ИФА сыворотки крови: обнаружены антитела к антигену ВЭБ (VCA) класса IgM и анти-VCA IgG. Антитела к антигенам ВИЧ, ЦМВ, ВГЧ 6 типа не обнаружены.

Клинический диагноз: Эпштейна-Барр вирусный инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести течения.

Данный клинический пример демонстрирует типичный случай течения ЭБВ-ИМ (острое начало, катаральный синдром, лимфденпатия шейная, спленомегалия, позднее появление симптомов ангины), однако диагноз не был выставлен, пациентка не обследована на маркеры заболеваний, протекающих с лимфаденопатией, назначение амоксициллина было необоснованным), поэтому пациентка несвоевременно обследована на ЭБВ-ИМ, что привело к поздней госпитализации на 17 день болезни.

Клинический пример 2.

Пациентка К., история болезни № 8418, 21 год, поступила в ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» с жалобами на боль в горле, слабость, периоды повышения температуры тела до 38-39°C. В течение 19 дней болезни беспокоила боль в горле, увеличение шейных групп лимфоузлов, повышение температуры тела до 39°C. По назначению врача амбулаторно принимала амоксициллин (7 дней), азитромицин (6 дней), амоксициллин+клавулановая кислота (2 дня) последовательно. Лабораторное обследование не проводилось. В связи с отсутствием эффекта от назначенной терапии, пациентка госпитализирована в инфекционный стационар с диагнозом «Острый тонзиллит, паратонзиллярный абсцесс. Инфекционный мононуклеоз?».

Объективные данные при поступлении в стационар: состояние средней тяжести. Температура тела 37,3°C. Кожный покров обычной окраски, сыпи нет.

Слизистая ротоглотки гиперемирована, миндалины увеличены до III степени, гнойные наложения в лакунах с обеих сторон. Пальпируются шейные, подчелюстные лимфатические узлы размером до 4 см, плотные, чувствительные при пальпации. Дыхание через нос затруднено. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 1 см, безболезненная. Пальпируется край селезенки. По данным УЗИ толщина правой доли до 131 мм, левой доли до 74 мм, структура паренхимы умеренно диффузно изменена, эхогенность несколько повышена. Селезенка размерами 130x63 мм, структура паренхимы умеренно диффузно изменена, эхогенность средней степени.

В анализах крови при поступлении: лейкоциты $12,1 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 75 %, среди них 10 – атипичные мононуклеары, АСТ - 310 МЕ/л, АЛТ – 234 МЕ/л, ЩФ - 94 МЕ/л. Результаты ИФА сыворотки крови: обнаружены антитела к антигену ВЭБ (VCA) класса IgM и анти-VCA IgG. Антитела к антигенам ВИЧ, ЦМВ, ВГЧ 6 типа не обнаружены.

Клинический диагноз: Эпштейна-Барр вирусный инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести течения.

Клинический пример 2 отражает ситуацию врачебной ошибки 2 рода, что привело к необоснованному назначению нескольких курсов антибактериальных препаратов и поздней диагностике случая ЭБВ-ИМ.

В приведенных примерах типичная ситуация с необоснованным назначением антибактериальной терапии и длительной неопределенностью в отношении клинического диагноза приводит к неоправданным расходам, повторным посещениям врача, увеличению дней нетрудоспособности.

Таким образом, проведенный анализ качества ранней клинической диагностики ЭБВ-ИМ выявил, что на точность догоспитальной диагностики ЭБВ-ИМ оказывает влияние не только день болезни, что определяет степень развития инфекционного процесса, но и текущая эпидемическая ситуация. Врачи первичного звена с большей долей вероятности допускали ошибки 1 рода (гипердиагностика до 61,3 %), а гиподиагностика не превышала 2,6%. Учитывая сложную ситуацию по заболеваемости ИМ как в Москве, так и в целом по стране,

необходимо учитывать текущую эпидемическую ситуацию и соблюдать настороженность при проведении дифференциальной диагностики, так как ЭБВ-ИМ характеризуется полиморфизмом клинических проявлений.

4.2 Дифференциальная диагностика ЭБВ-ИМ и мононуклеозоподобного синдрома при ВИЧ-инфекции у взрослых на догоспитальном этапе

Клиническая диагностика инфекционной патологии имеет важное значение в практике здравоохранения. В структуре инфекционных болезней, из года в год на группу инфекций дыхательных путей приходится до 90%. При исключении из этой группы гриппа, ОРВИ и ветряной оспы доля инфекционного мононуклеоза (ИМ) в структуре инфекций с аспирационным механизмом передачи составляет 37,8% [44-65].

Сложность догоспитальной (ранней) диагностики ИМ у взрослых обусловлена полиморфизмом клинической симптоматики [13, 24, 196]. Нередко пациенты могут наблюдаться у врачей разных специальностей и только при отсутствии положительного эффекта от лечения они обращаются за специализированной помощью к врачу-инфекционисту или в инфекционный стационар. Дифференциальную диагностику ИМ проводят с аденовирусной инфекцией, корью, краснухой, ангинами, цитомегаловирусной инфекцией, дифтерией ротоглотки, а также ВИЧ-инфекцией, одним из вариантов манифестации которой является мононуклеозоподобный синдром [3, 9, 19, 28, 66, 187]. Известно, что первичные проявления ВИЧ-инфекции могут протекать в виде мононуклеозоподобного синдрома, который сопровождается фебрильной лихорадкой и экзантемой. Перечисленная симптоматика не является специфичной и обычно не вызывает настороженности у врачей в отношении острой ВИЧ-инфекции [41, 81, 160]. В то же время, ранняя диагностика ВИЧ-инфекции позволяет своевременно начать антиретровирусную терапию, что приводит к увеличению ожидаемой продолжительности и качества жизни пациентов и

минимизирует возможность передачи ВИЧ [11, 35, 141]. Следует отметить, что эпидемическая ситуация в отношении заболеваемости ВИЧ-инфекцией в многолетней динамике неоднозначна. За период 2000-2019 гг. абсолютный прирост показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил 22,83 при пораженности 754 на 100 тыс. населения (рис. 23). Показатели заболеваемости как ЭБВ-ИМ, так и ВИЧ-инфекцией в многолетней динамике имеют тенденцию к росту.

Учитывая эпидемическую ситуацию по этим двум нозологиям и схожесть клинических симптомов ИМ с первичными проявлениями ВИЧ-инфекции в виде мононуклеозоподобного синдрома, актуальность проведения дифференциальной диагностики между этими инфекциями на догоспитальном этапе не подвергается сомнению. Следует отметить, что с одной стороны настороженность врача в отношении ЭБВ-ИМ позволяет подозревать, в том числе, и острую ВИЧ-инфекцию [11]. С другой стороны, ранняя диагностика ВИЧ-инфекции важна и с эпидемиологической точки зрения, т.к. есть данные, что риск передачи вируса иммунодефицита человека наиболее высок в острый период и первые полгода инфицирования ВИЧ на стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции [5, 43]. Постановка диагноза ВИЧ-инфекции в ранние сроки болезни важна и для своевременного начала антиретровирусной терапии [35, 41, 211].

Дифференциальная диагностика группы инфекций дыхательных путей, протекающих с лихорадкой, симптомами тонзиллита и лимфаденопатией (ОРВИ, в т.ч. аденовирусная инфекция, ЭБВ-ИМ, острый тонзиллит) сложна и среди ранних клинических проявлений отсутствуют опорные (патогномоничные) симптомы, которые могли бы быть использованы с высокой долей вероятности для диагностики на догоспитальном этапе.

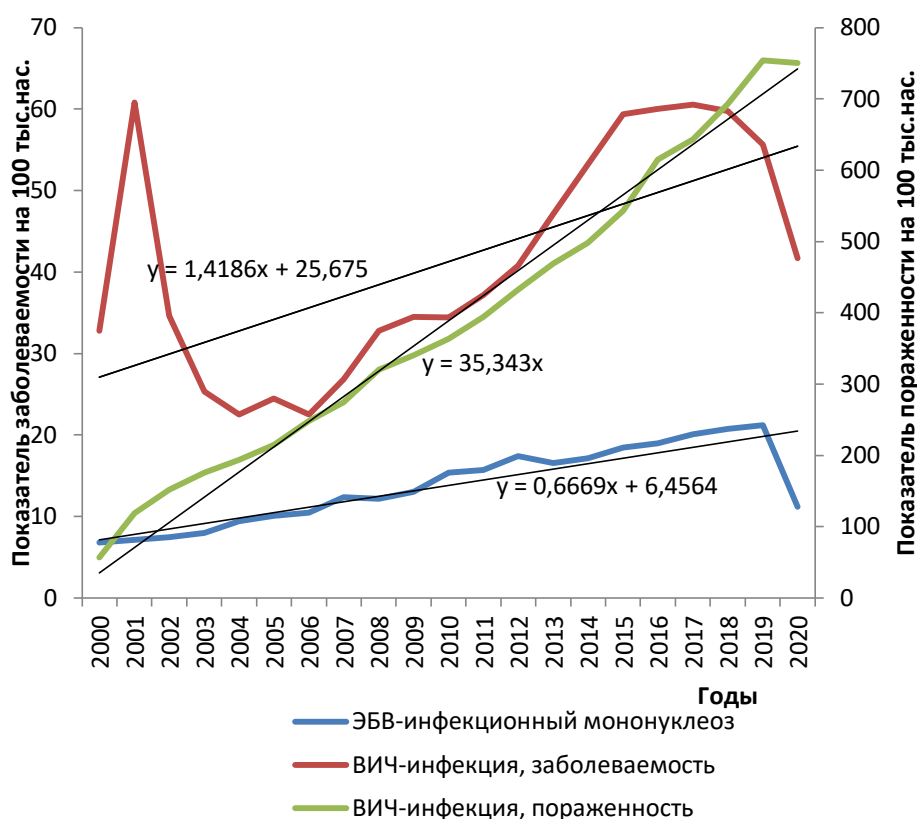


Рисунок 23 - Многолетняя динамика заболеваемости ЭБВ-ИМ, ВИЧ-инфекции и кумулятивная динамика людей, живущих с ВИЧ

Структура направительных диагнозов в целом по выборке историй болезни за период 2009-2017 гг. представлена на рисунке 24.

Анализ материалов рисунка 22 показал, что в случае гиподиагностики ЭБВ-ИМ пропускали под «маской» ЛНЭ, тонзиллита или ОРВИ.

Гипердиагностика ЭБВ-ИМ также была связана с наличием при поступлении в стационар у пациентов симптомов поражений дыхательных путей, причем на 4 месте в структуре уточненных диагнозов в 5,6% случаев была впервые выявленная ВИЧ-инфекция. Первичные проявления ВИЧ-инфекции в виде мононуклеозоподобного синдрома [3, 9] сопровождаются фебрильной лихорадкой, экзантемой, которую наблюдают в 60-70% случаев при острой ВИЧ-инфекции в виде пятнистой или пятнисто-папулезной сыпи [81,199]. Реже выявляют другие клинические проявления: острый тонзиллит, афтозный стоматит, орофарингеальный псевдомембранозный кандидоз [41, 154].

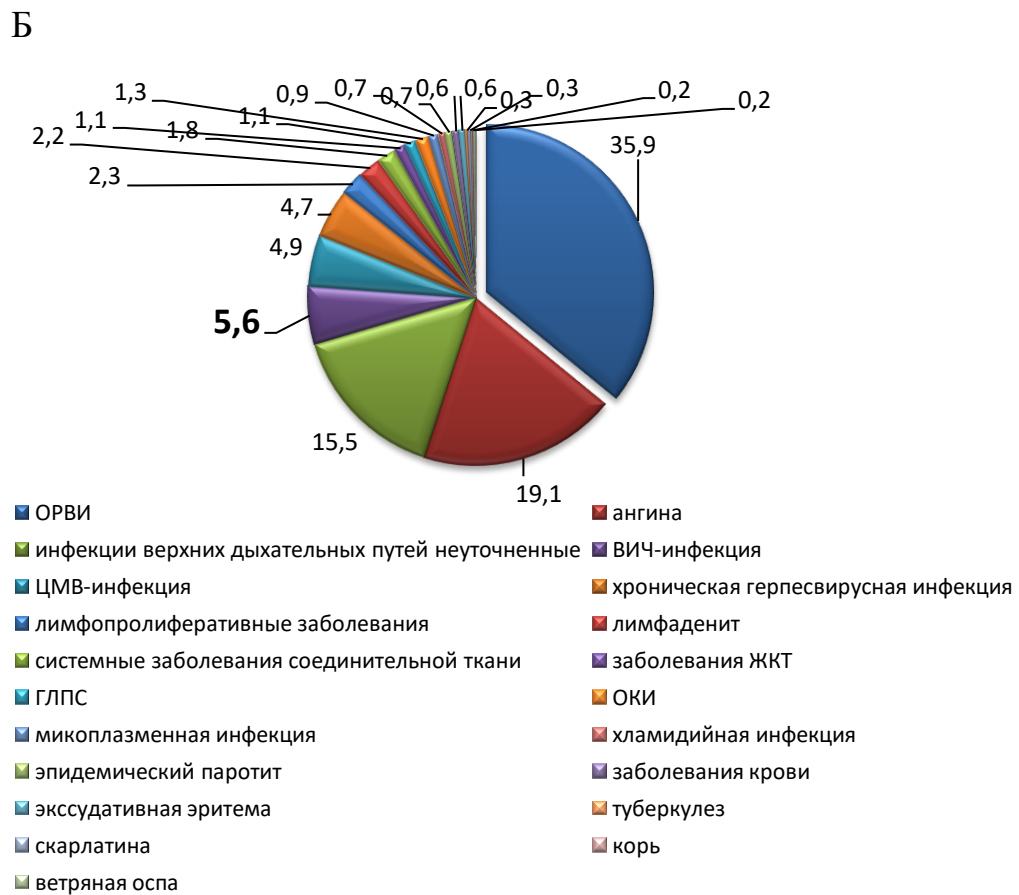
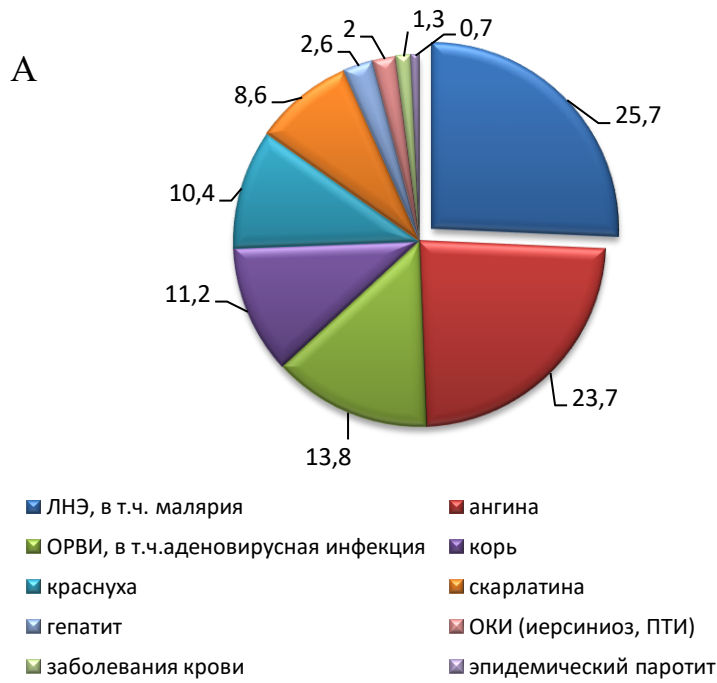


Рисунок 24 - Структура диагнозов на догоспитальном этапе в целом по выборке (примечание: А- гиподиагностика, Б – гипердиагностика ЭБВ-ИМ)

Перечисленная симптоматика не является патогномоничной и обычно не вызывает настороженности у врачей в отношении развития острой ВИЧ-инфекции.

Вместе с тем следует отметить тенденцию роста показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией, за период 2003-2019 годов он вырос в 2,2 раза при абсолютном приросте 30,3 на 100 тыс. населения. Сопоставление динамики показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ИМ приведено на рисунке 25.

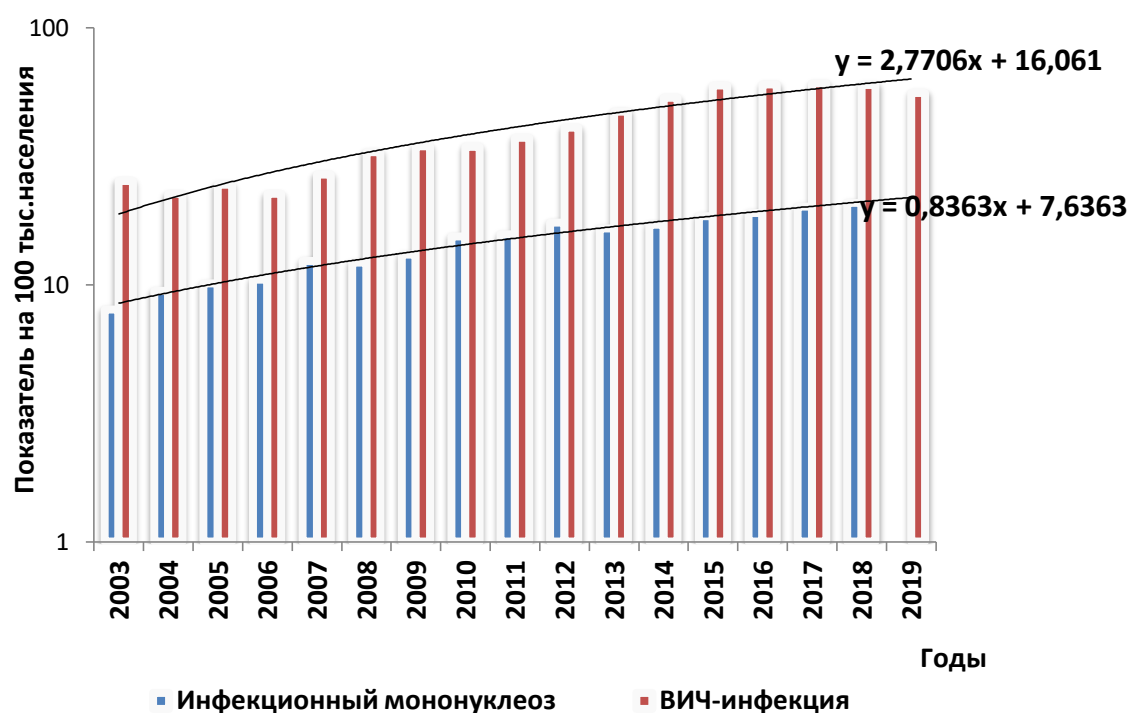


Рисунок 25 - Сопоставление многолетней динамики заболеваемости ИМ и ВИЧ-инфекции

Принимая во внимание важность раннего выявления ВИЧ-инфекции из анализируемой выборки историй болезни ретроспективно методом сплошного отбора были отобраны истории болезни пациентов, у которых в стационаре впервые была диагностирована ВИЧ-инфекция, но они были госпитализированы с другими направлятельными диагнозами (n=90). Структура направлятельных диагнозов приведена на рисунке 26.

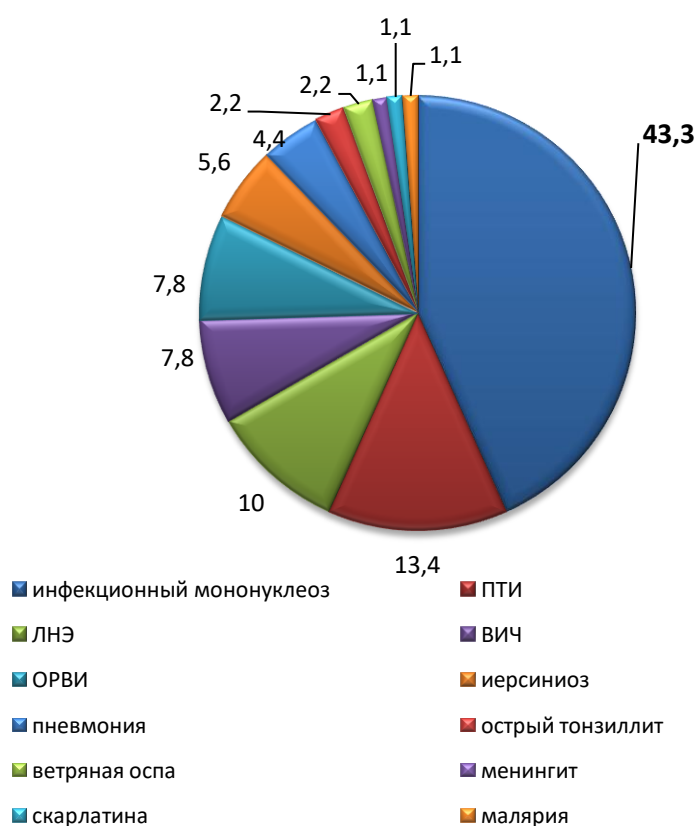


Рисунок 26 - Структура направительных диагнозов пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией

В ходе анализа структуры направительных диагнозов было выявлено, что в $43,3 \pm 5,2\%$ случаев (39 пациентов) был поставлен диагноз ИМ, т.е. имела место гипердиагностика этого заболевания. В связи с этим истории болезни этих пациентов были подвергнуты детальному анализу.

Установлено, что впервые выявленные ВИЧ-инфицированные пациенты имели в $87,1 \pm 5,4\%$ случаев острую стадию ВИЧ-инфекции. В $12,9 \pm 5,4\%$ случаев на догоспитальном этапе был поставлен диагноз ИМ, но в стационаре был изменен на ВИЧ-инфекцию (стадии III-IV А - В) (рис.27).

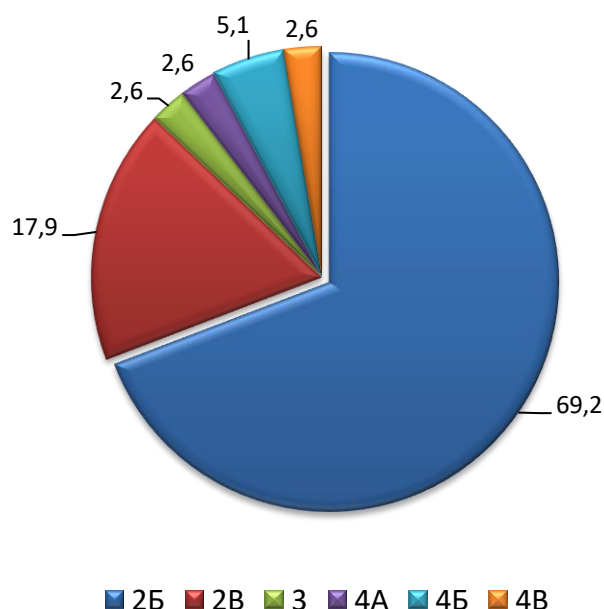


Рисунок 27. Структура стадий ВИЧ-инфекции, впервые выявленной в стационаре, у пациентов с направительным диагнозом ИМ

Среди 39 госпитализированных с подозрением на ИМ, но оказавшихся ВИЧ-инфицированными, преобладали мужчины (69,2%), женщин было 30,8%. Возраст пациентов – от 20 до 54 лет (средний возраст – $30,2 \pm 1,2$ года). Сроки поступления в стационар составили от 3 до 45 дней от начала болезни, при этом до 15 дня болезни поступили $59 \pm 7,9\%$ пациентов.

В группе больных с подтвержденным в стационаре диагнозом ЭБВ-ИМ (n=36) доля мужчин - 61,1%, женщин – 38,8%. Возраст - от 20 до 34 лет, средний возраст – $23,8 \pm 0,6$ лет. Сроки поступления в стационар варьировали от 5 до 25 дней, при этом $75,0 \pm 7,2\%$ пациентов поступили до 15 дня болезни. Достоверных различий по оцениваемым параметрам между группами не было выявлено.

Клинические признаки, наблюдавшиеся на догоспитальном этапе у пациентов обеих групп, в суммированном виде представлены в таблице 14.

Анализ ранних клинических проявлений в наблюдаемых группах пациентов показал, что госпитализированные с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией поступали в стационар с длительностью лихорадки до госпитализации более 2 недель достоверно чаще, чем пациенты с лабораторно подтвержденным

диагнозом ЭБВ-ИМ ($43,5 \pm 7,9\%$ против $19,4 \pm 6,7$, $t=2,3$, $p<0,05$). Следует отметить, что температура тела выше 38°C , сохранявшаяся до 10 дней, в группе больных

Таблица 14 - Клинические проявления ЭБВ-ИМ и ВИЧ-инфекции на догоспитальном этапе

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

ЭБВ-ИМ наблюдалась чаще, чем в группе ВИЧ-инфицированных ($t=2,24$, $p<0,05$). Гипертермия более 21 дня была характерна для группы пациентов с ВИЧ-инфекцией, что статистически значимо отличалось от группы больных ЭБВ-ИМ ($t=2,3$, $p<0,05$).

Обращено внимание на то, что у всех пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией выявляли лимфаденопатию. Известно, что она является одним из наиболее часто встречающихся признаков острой ВИЧ-инфекции [9, 145]. Однако, лимфаденопатия характерна также и для ИМ. Вовлеченность периферических лимфатических узлов в патологический процесс в группе с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией статистически значимо отличалась от группы больных с ЭБВ-ИМ. Установлено, что при пальпации лимфоузлы в группе больных ВИЧ-инфекцией в $82,1 \pm 6,1\%$ случаев были безболезненны, подвижны ($97,4,1 \pm 2,6\%$), мягкой консистенции ($79,5 \pm 6,5\%$). В $58,9 \pm 7,9\%$ случаев выявлено вовлечение в патологический процесс трех и более групп периферических лимфоузлов (затылочные, подчелюстные, шейной группы, подмышечные, надключичные, паховые), т.е. развивалась полилимфаденопатия.

В группе пациентов с ЭБВ-ИМ в $91,1 \pm 4,9\%$ случаев в патологический процесс чаще были вовлечены две группы лимфатических узлов, в основном шейные и подчелюстные, что статистически значимо отличалось от группы пациентов с ВИЧ-инфекцией ($t=5,5$, $p<0,001$). При пальпации болезненность отмечена в $35,3 \pm 7,9\%$. У троих пациентов ($8,3 \pm 4,6\%$) выявлено увеличение трех групп лимфоузлов (сочетание шейных, подмышечных и паховых; шейных, подмышечных с подчелюстными; шейных, подмышечных и надключичных). Сравнение проявлений лимфаденопатии позволяет заключить, что лимфаденопатия с вовлечением в патологический процесс в основном шейной группы лимфатических узлов была характерна для ЭБВ-ИМ, а лимфаденопатия с вовлечением более двух групп лимфоузлов смежных областей (шейные, надключичные, подключичные, подмышечные, паховые и др.) – для пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Синдром поражения ротоглотки у пациентов в обеих группах был представлен в виде острого тонзиллита. У ВИЧ-инфицированных в $70,3 \pm 7,5\%$ случаев выявлены признаки катарального тонзиллита, а у пациентов с ЭБВ-ИМ в $71,5 \pm 7,6\%$ наблюдали тонзиллит с наложениями – лакунарный или

фолликулярный. Различия в характере проявлений ангины между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Гепатолиенальный синдром чаще отмечен в группе больных ЭБВ-ИМ ($t=5,8$, $p < 0,001$). Спленомегалию в этой группе больных выявили в $86,1 \pm 5,8\%$ случаев, а в группе ВИЧ-инфицированных – $23,1 \pm 6,7\%$ ($t=7,1$, $p < 0,001$). Субиктеричность склер в группе ЭБВ-ИМ зарегистрирована в $13,8 \pm 5,7\%$ случаев, а в группе с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией - в $7,7 \pm 4,3\%$ ($p > 0,05$).

Синдром экзантемы отмечен чаще при острой ВИЧ-инфекции (в $41,1 \pm 7,9\%$ случаев), чем при ЭБВ-ИМ ($25 \pm 7,2\%$ случаев), но различия были статистически незначимы ($p > 0,05$).

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 значимых предикторов приведены в таблице 15.

Таблица 15 - Эмпирическая вероятность оцениваемых предикторов в сравниваемых группах (ЭБВ-ИМ и острая ВИЧ-инфекция)

Предикторы		Величина эмпирической вероятности		
		ЭБВ-инфекционный мононуклеоз	Острая ВИЧ-инфекция	χ^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

Перечень выбранных предикторов ранней дифференциальной диагностики ЭБВ-ИМ и ВИЧ-инфекции согласуется с данными, полученными E. Bottieau et al. [183].

Из материалов таблицы 15 следует, что сочетание лихорадочного синдрома менее 15 дней с госпитализацией до 14 дня болезни, наличие лимфаденопатии с вовлечением двух и менее групп периферических лимфоузлов, тонзиллит с наложениями и спленомегалия (по алгоритму определения случая ИМ сумма баллов равна 13), позволяет считать, что у пациента - «вероятный» случай ИМ, что обосновывает необходимость проведения лабораторной диагностики для подтверждения диагноза ЭБВ-ИМ. В то же время, если у пациента выявлена лимфаденопатия с поражением более двух групп лимфатических узлов в сочетании с лихорадкой более 15 дней, преимущественно катаральный характер тонзиллита (сумма баллов 1,4), то вероятный случай ИМ отвергается. Требуется лабораторное обследование пациента для исключения или подтверждения ВИЧ-инфекции.

На рисунке 28 приведены предикторы ранней дифференциальной диагностики ЭБВ-ИМ и ВИЧ-инфекции.

Возможность манифестации ВИЧ-инфекции в виде мононуклеозоподобного синдрома диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики с ИМ, особенно учитывая «повзросление» этой болезни и высокий уровень пораженности населения ВИЧ-инфекцией. Следует также учитывать возможность появления длительной лихорадки, лимфаденопатии у пациентов, не знающих о своем ВИЧ-статусе, но имеющих поздние стадии ВИЧ-инфекции, что согласуется с материалами единичных публикаций [30, 41].

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.

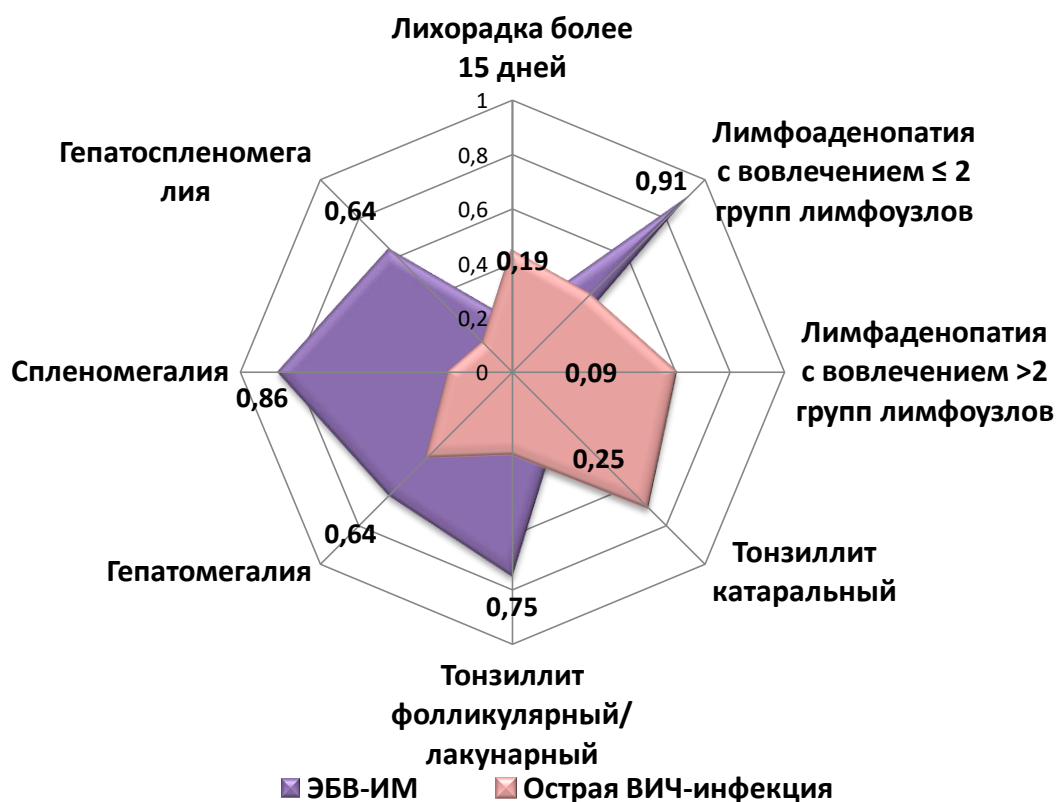


Рисунок 28 - Предикторы ранней дифференциальной диагностики ЭБВ-ИМ и ВИЧ-инфекции

Учитывая полиморфизм клинической симптоматики ИМ, пациенты могут обращаться за медицинской помощью к врачам разной специализации, при этом отмечено, что осведомленность о клинико-эпидемиологических особенностях этого заболевания у них недостаточна [88]. В связи с этим, недооценка типичных симптомов мононуклеозоподобного синдрома может привести к гипердиагностике ИМ и гиподиагностике ВИЧ-инфекции, что, в свою очередь, отразится на своевременности начала лечения этих заболеваний, а также, что особенно важно в случае с ВИЧ-инфекцией, не ограничит распространение возбудителя половым путем [30, 187].

Клинический пример 3.

Пациент Н., история болезни № 13884, 29 лет, поступил в ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ» с жалобами на повышение температуры тела до 37,5-39,5 °С, слабость, боль в горле при глотании, потливость. В течение 10 дней пациент отмечал повышение температуры тела до 37,2°С, слабость, головную боль. По назначению терапевта поликлиники принимал антибиотик пенициллинового ряда (амоксциллин). В последующие дни температура тела повышалась до 38-39,5°С, появилась боль в горле. Осмотрен ЛОР-врачом, диагностирован афтозный стоматит, назначен ко-тримоксазол. Через день осмотрен врачом-инфекционистом, рекомендовано продолжить прием амоксциллина. Субъективно отмечал некоторое улучшение самочувствия, но температура тела сохранялась в пределах субфебрильных значений. В связи с сохранением жалоб в последующие дни был госпитализирован на 14 день болезни в ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ» с диагнозом лихорадка неясной этиологии.

Объективные данные при поступлении в стационар: состояние средней тяжести. Температура тела 37,5°С. На коже верхних и нижних конечностей обильная розеолезная сыпь. Склеры субиктеричны. Слизистая ротоглотки гиперемирована, миндалины увеличены до I степени, скудные гнойные наложения в лакунах слева. Пальпируются шейные, подмышечные, подключичные лимфатические узлы размером до 1 см, безболезненные. Дыхание через нос свободное. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 1-1,5 см, безболезненная. Пальпируется край селезенки.

В анализе крови при поступлении: лейкоциты $4,3 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 42 %, АСТ – 26,5 МЕ/л, АЛТ – 22,6 МЕ/л, ЩФ – 62,6 МЕ/л. Результаты исследования сыворотки крови в ИФА на маркеры ЭБВ-ИМ – отрицательные; выявлены антитела к антигенам ВИЧ. Положительный результат на анти-ВИЧ в ИФА подтвержден далее положительным результатом в иммунном блоте. Выявлена РНК ВИЧ 7 228 313 копий/мл. Число CD4⁺- клеток 584 клетки/мкл, CD8⁺- клеток 2035 (CD4/CD8 0,29).

Клинический диагноз: Острая ВИЧ-инфекция, стадия 2Б, моноклеозоподобный синдром.

Данный клинический пример демонстрирует выявление острой ВИЧ-инфекции в стационаре, начальный период которой протекал в виде клинических проявлений ИМ (сумма баллов 8, что соответствует «подозрительному» случаю ИМ). Однако, наличие у пациента ряда симптомов (полилимфаденопатия с вовлечением подмышечных, подключичных групп лимфоузлов, проявления орофарингеального кандидоза), не были учтены амбулаторным звеном, не проведен целенаправленный сбор эпидемиологического анамнеза, что не позволило врачам заподозрить ВИЧ-инфекцию.

Известно, что ИМ – это болезнь преимущественно детей и подростков, а моноклеозоподобный синдром – одно из характерных проявлений острой стадии ВИЧ-инфекции [9, 40]. Более того, синдром генерализованной лимфаденопатии в одной из классификаций ВИЧ-инфекции выделяли в отдельную стадию [83]. Большой спектр направительных диагнозов у наблюдавшихся больных ВИЧ-инфекцией, впервые выявленной в стационаре, подтверждает, что моноклеозоподобный синдром – не единственное проявление острой стадии ВИЧ-инфекции [41, 81, 199] и ещё раз подчёркивает необходимость обследования на ВИЧ-инфекцию не только пациентов из групп риска, но и больных с необычным клиническим течением инфекционного процесса.

4.3 Оценка показателей функционального состояния печени при Эпштейна-Барр вирусном инфекционном моноклеозе

Один из постоянно наблюдаемых лабораторных признаков ЭБВ-ИМ у большинства больных – изменение активности аминотрансфераз, характеризующих поражение печени не более, чем в 3-4 раза выше верхней границы нормы. При этом функциональные показатели печени диссоциированы, не было отмечено синхронного совпадения нарушений билирубинового обмена и

ферментативной функции печени [6, 101]. Напротив, у больных острыми вирусными гепатитами уровни АЛТ и АСТ повышаются в десятки раз [2, 89, 96, 138].

За период 2017-2018 гг. в ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ под наблюдение были отобраны 49 больных с лабораторно подтвержденным ЭБВ-ИМ в состоянии средней тяжести в возрасте от 18 до 34 лет ($M_e=21,8$). Гендерно-возрастная характеристика пациентов представлена в таблице 16.

Таблица 16 - Гендерно-возрастная характеристика пациентов

Пол	Возраст (лет)								Всего	
	<20		20-24		25-29		≥30			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Женщины	8	36,3	10	45,5	2	9,1	2	9,1	22	44,9
Мужчины	10	37	10	37	6	22,2	1	3,8	27	55,1
Итого	18	36,7	20	40,8	8	16,3	3	6,2	49	100

По гендерному признаку наблюдаемая выборка пациентов однородна (мужчин - $55,1 \pm 7,1\%$, женщин - $44,9 \pm 7,1\%$), статистически значимых различий нет ($p > 0,05$). Среди обследованных преобладали пациенты в возрасте до 25 лет, на которых приходилось $77,5 \pm 5,9\%$, из них мужчин - $52,6 \pm 11,4\%$, женщин - $47,4 \pm 12,1\%$. Статистических различий в данной возрастной группе по гендерному признаку не выявлено ($p > 0,05$).

На момент поступления в стационар симптомы интоксикации и гипертермия выявлены у всех пациентов, при этом в $67,3 \pm 6,7\%$ случаев температура тела была выше 38°C . Лимфаденопатия зарегистрирована в $96,0 \pm 2,8\%$ случаев с увеличением групп подчелюстных и шейных лимфоузлов,

при этом в $14,5\pm 5,1\%$ выявлена полилимфаденопатия с увеличением лимфоузлов брюшной полости.

Острый тонзиллит (ангина) отмечен в $94,0\pm 3,4\%$ случаев, из них в $76,0\pm 6,1\%$ - с гнойными наложениями на миндалинах. У троих больных ($6,0\pm 3,4\%$) симптомы ангины отсутствовали, а в $24,0\pm 6,1\%$ она была катаральной. Гипертрофию небных миндалин от I до III степени выраженности выявили в $81,7\pm 1,3\%$ случаев, причем преобладала гипертрофия II степени ($62,5\pm 6,9\%$).

При поступлении гепатомегалия обнаружена в $63,0\pm 6,9\%$ случаев, но желтуха была всего в $8,2\pm 3,9\%$ случаев в виде субиктеричности склер. Следует отметить, что увеличение селезенки регистрировали чаще, чем увеличение печени (спленомегалия выявлена у $89,8\pm 4,3\%$ пациентов).

У 15 пациентов ($30,7\pm 6,6\%$) отмечали появление экзантемы, по всей видимости, токсидермии, т.к. в амбулаторных условиях они принимали антибактериальные препараты пенициллинового ряда (амоксициллин, амоксициллин+клавулановая кислота). Экзантема при ЭБВ-ИМ – достаточно частое явление и достигает 20% и без приема антибиотиков [121, 140, 151, 194, 195,]. Пастозность лица (верхнего века, симптом Хогланда) и затрудненное носовое дыхание наблюдали редко ($10,2\pm 4,3\%$ и $12,3\pm 4,7\%$ соответственно).

В общем анализе крови атипичные мононуклеары выявлены в $79,6\pm 5,8\%$ случаев. Лейкоцитоз отмечен в $51,0\pm 7,1\%$ ($Me=12,1\times 10^9/л$), лимфоцитоз - в $53,1\pm 7,1\%$ ($Me=63,0\%$) случаев.

Повышение показателей аминотрансфераз в сыворотке крови (АСТ и АЛТ) более чем в два раза относительно значений верхней границы нормы, выявлено в $61,3\pm 6,9\%$ и $67,3\pm 6,7\%$ случаев соответственно ($Me=АСТ\ 90\ ME/л$, $Me=АЛТ\ 120\ ME/л$). Следует отметить, что в $36,8\%$ случаев содержание АСТ превышало три нормы, а АЛТ - в $46,9\%$ (рис. 29).

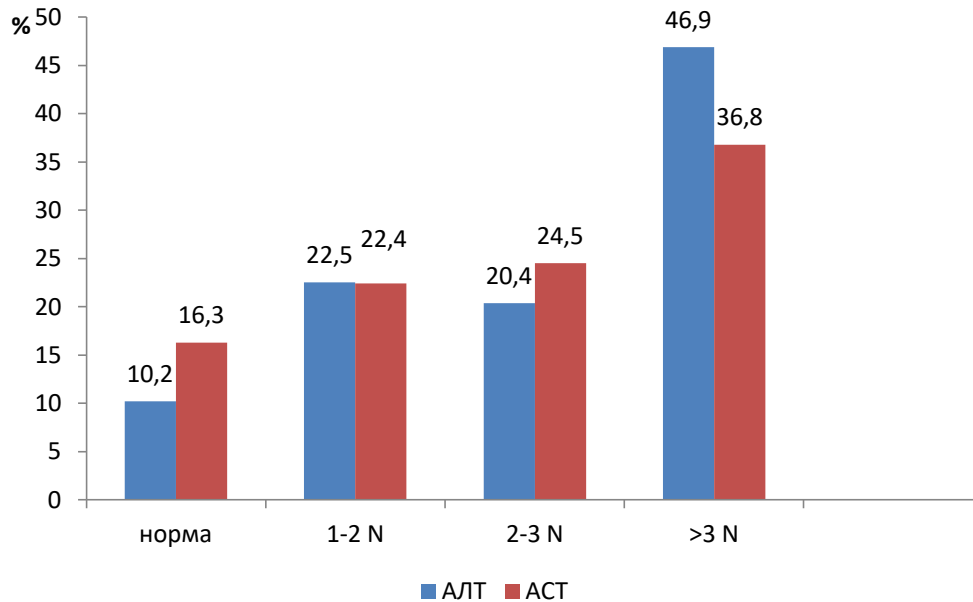


Рисунок 29 - Число случаев с превышением верхней границы нормы трансаминаз (АЛТ, АСТ)

Коэффициент де Ритиса находился в диапазоне от 0,44 до 1,79, $Me = 0,77$, а в $4,1 \pm 2,8\%$ случаев превышал 1,33. У большинства пациентов ($87,8 \pm 4,7\%$) показатель коэффициента де Ритиса был менее 1,2. Значение коэффициента де Ритиса $< 1,33$ характерно для процессов с разрушением мембран гепатоцитов без затрагивания глубинных структур печеночных клеток [17, 95, 117, 190, 194, 210].

Отмечено превышение верхней границы нормы общего билирубина в $6,1 \pm 3,4\%$ случаев с максимальным его значением в 62,3 мкмоль/л.

Содержание холестерина в сыворотке крови варьировало от 2 до 5,9 ммоль/л. Следует отметить, что практически у 1/3 пациентов ($36,7 \pm 6,9\%$) 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 $55,1 \pm 7,1\%$ случаев был в норме, а в $44,9 \pm 7,1\%$ отмечено снижение показателя, 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. В меньшей степени, чем уровни аминотрансфераз, холестерина, общего белка, это коснулось содержания глюкозы, креатинина и других показателей. Тем не менее, превышение верхней границы нормы глюкозы выявлено в $16,3 \pm 5,3\%$, а креатинина - в $20,4 \pm 5,8\%$ случаев. Такие биохимические показатели сыворотки крови, как амилаза, щелочная фосфатаза и мочевины у большинства пациентов ($86,4 \pm 4,9\%$ и более) находились в пределах нормальных значений. В то же время в 10-14 % случаев отмечено превышение, которое составляло не более двух норм.

Проведение фиброэластометрии печени позволяет выявить степень плотности паренхимы у больных хронической болезнью печени, что отражает разные стадии фиброза (по шкале METAVIR), а также изменения печеночной паренхимы при острых патологических состояниях в печени [123].

Диапазон плотности паренхимы печени у наблюдаемых пациентов по данным фиброэластометрии 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 инфекционным мононуклеозом ($6,9 \pm 3,4$ кПа), проведенном в исследовании Борсукова А.В. с соавт. [86, 125] и соответствует F1 по шкале METAVIR. На рисунке 30 представлены результаты фиброэластометрии печени у наблюдавшихся пациентов. Необходимо отметить, что только у одного обследованного пациента из наблюдаемой выборки изменения плотности паренхимы печени составляли 17,3 кПа (2%).

Из материалов рисунка следует, что больше, чем в половине случаев измерений плотности ткани печени (у $57,1 \pm 7,1\%$ пациентов), соответствующих патологическим изменениям согласно градациям шкалы METAVIR, не зарегистрировано.

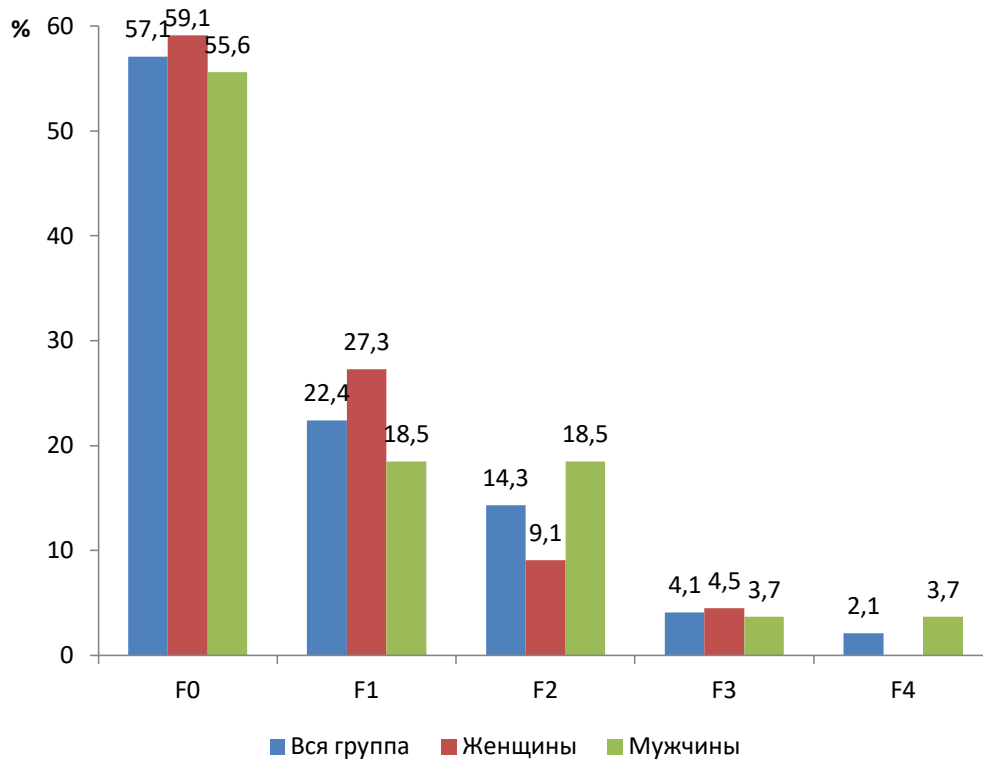


Рисунок 30 - Гистограмма распределения выявленных частот плотности печени у больных ЭБВ-ИМ.

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, в силу малой выборки по гендерному признаку, выявленные различия не носили статистической значимости ($t < 2$, $p > 0,05$).

Оценка 18 лабораторно-инструментальных показателей, отражающих функциональное состояние печени, позволило построить корреляционную матрицу (табл. 17).

Таблица 17 - Корреляционная матрица оцениваемых показателей функции печени

№ п/п	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	0	-0,26	-0,29	0,20	0,30	-0,17	-0,11	0,30	0,25	-0,13	0,09	-0,14	0,06	-0,04	-0,06	0,11	0,05	0,02
2	-0,26	0	0,86	0,08	0,07	-0,11	-0,33	0,30	0,28	0,11	-0,01	0,19	0,16	0,13	-0,04	-0,21	0,20	-0,01
3	-0,29	0,86	0	0,07	0,08	-0,06	-0,33	0,24	0,18	0,20	-0,10	0,15	0,09	0,03	-0,10	-0,10	0,26	0,09
4	0,20	0,08	0,07	0	0,26	-0,49	-0,03	0,16	0,16	-0,003	0,07	-0,01	0,07	-0,19	-0,1	-0,05	0,28	0,1
5	0,3	0,07	0,08	0,26	0	-0,32	-0,30	-0,24	0,24	-0,11	-0,1	-0,01	0,01	0,08	-0,28	0,01	0,15	-0,14
6	-0,17	-0,11	-0,06	-0,49	-0,33	0	0,18	-0,23	-0,14	-0,14	-0,1	0,03	0,2	-0,04	-0,09	0,12	-0,15	-0,01
7	-0,11	-0,33	-0,33	-0,03	-0,3	0,18	0	-0,44	-0,46	-0,09	-0,08	0,19	0,32	-0,14	0,001	0,44	-0,25	-0,11
8	0,3	0,3	0,24	0,16	0,24	-0,22	-0,44	0	0,88	0,017	0,14	-0,01	0,18	0,01	-0,07	-0,16	0,6	0,14
9	0,25	0,28	0,18	0,16	0,24	-0,14	-0,46	0,88	0	-0,29	0,12	-0,23	0,12	0,02	-0,028	-0,22	0,54	0,06
10	-0,13	0,11	0,2	-0,01	-0,11	-0,14	-0,09	0,02	-0,29	0	-0,13	-0,06	-0,09	-0,06	-0,1	-0,05	-0,06	0,3
11	0,09	-0,01	-0,1	0,07	-0,10	-0,1	-0,08	0,14	0,12	-0,129	0	0,01	-0,05	-0,04	0,08	0,11	0,27	-0,18
12	-0,14	0,19	0,15	-0,01	-0,01	0,03	0,19	-0,22	-0,23	-0,06	-0,01	0	0,26	-0,08	-0,2	0,1	0,03	0,02
13	0,06	0,16	0,09	-0,07	0,01	0,2	0,32	0,18	0,12	-0,086	-0,05	0,26	0	0,22	-0,17	0,08	0,18	0,03
14	-0,04	0,13	0,03	-0,19	0,08	-0,04	-0,14	0,01	-0,03	-0,056	-0,04	-0,08	0,22	0	0,01	-0,23	-0,01	0,01
15	-0,06	-0,04	-0,1	-0,1	-0,28	-0,09	0,001	-0,07	-0,03	-0,097	0,08	-0,2	-0,17	0,01	0	0,05	-0,02	-0,06
16	0,11	-0,21	-0,1	-0,05	0,01	0,12	0,44	-0,16	-0,22	-0,05	0,11	0,10	0,08	-0,23	0,05	0	0,15	-0,20
17	0,05	0,20	0,26	0,28	0,15	-0,15	-0,25	0,6	0,54	-0,06	0,27	0,03	0,18	-0,01	-0,02	0,15	0	0,002
18	0,02	-0,01	0,09	0,1	-0,14	-0,01	-0,11	0,14	0,06	0,297	-0,18	0,02	0,03	0,01	-0,05	-0,2	0,002	0

Примечания: 1 – плотность печени, кПа; 2 – гемоглобин, г/л; 3 – эритроциты, $\times 10^{12}/л$; 4 – лейкоциты, $\times 10^9/л$; 5 – лимфоциты, %; 6 – моноциты, %; 7 – тромбоциты, $\times 10^9/л$; 8 – аспартатаминотрансфераза (АСТ), Ед/л; 9 – аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л; 10 – коэффициент де Ритиса; 11 – билирубин, мкмоль/л; 12 – общий белок, г/л; 13 – креатинин, мкмоль/л; 14 – мочевины, ммоль/л; 15 – глюкоза, ммоль/л; 16 – холестерин, ммоль/л; 17 – щелочная фосфатаза, Ед/л; 18 – амилаза, Ед/л.

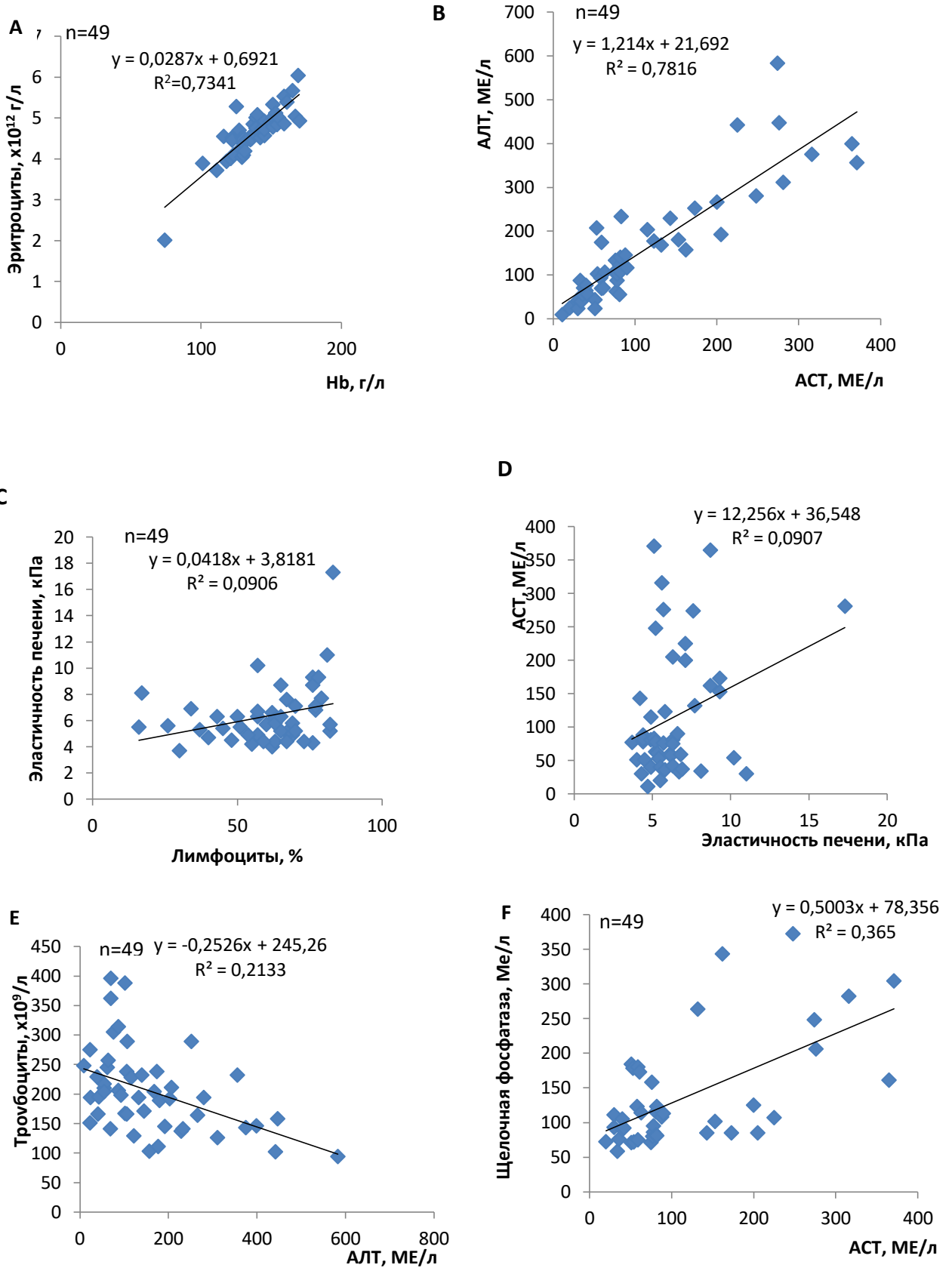


Рисунок 31 - Корреляция между оцениваемыми ключевыми переменными, линия регрессии и коэффициент детерминации (R^2)

Примечания: корреляционная связь между: А – эритроцитами и гемоглобином, В – АЛТ и АСТ; С – эластичностью печени и лимфоцитами, D – АСТ и эластичностью печени; E – тромбоцитами и АЛТ; F – щелочной фосфатазой и АСТ.

Проведение корреляционно-регрессионного анализа выявило разной степени выраженности и направленности связи между оцениваемыми ключевыми переменными клинко-биохимических показателей сыворотки крови и фиброэластометрией печени (рис. 31).

Прямая сильная корреляционная связь выявлена 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 клинко-биохимическими показателями позволяет считать, что при ЭБВ-ИМ происходят обратимые морфо-функциональные изменения в печени.

Известно, что градация значений плотности печени зависит от этиологии патологического процесса, а стадии фиброза по шкале METAVIR чаще используют для характеристики течения хронических вирусных гепатитов. В связи с этим требуется разработка дифференциальных критериев для определения пороговых значений изменения плотности паренхимы печени при патологических процессах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре герпесвирусных заболеваний особое место занимает инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна-Барр. ВЭБ-инфекция широко распространена во всем мире. Около 60% детей до трех лет уже имеют антитела к ВЭБ, а среди взрослого населения этот показатель достигает 90-98% [8, 120, 148, 194].

Одной из частых форм проявления ВЭБ-инфекции является инфекционный мононуклеоз (ЭБВ-ИМ), значимость которого обусловлена широким распространением не только среди детского, но и среди взрослого населения с тенденцией роста показателя заболеваемости [21, 38, 100, 105].

Полиморфизм клинических проявлений, системный характер поражений, а так же хроническое течение и периодическое выделение вируса людьми с латентной формой ВЭБ-инфекции определяют его социально-экономическое значение [23, 27, 40, 129]. По данным «Государственного доклада о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» согласно рейтинговой оценки величины экономического ущерба от инфекционных болезней (без туберкулёза и ВИЧ-инфекции) за 10-летний период инфекционный мононуклеоз переместился с 9 на 6 ранговое место, а экономический ущерб от данной патологии из года в год возрастает и в 2019 г. составил 4 144 779,7 тыс. руб. [44-49].

Экономический ущерб от этой патологии в 2021 г. снизился до 2214282,2 тыс.руб., что связывают с опосредованным влиянием проведенных противоэпидемических мероприятий против новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Следует отметить, что показатели заболеваемости в период с 2019 по 2021 гг. снизились практически во всех регистрируемых классах инфекционных (паразитарных) болезней [44, 48, 49].

Актуальность изучения проблемы ЭБВ-ИМ обусловлена разнообразием клинической симптоматики и в связи с этим, трудностями ранней диагностики, отсутствием средств специфической профилактики и этиотропной терапии;

тенденцией роста интенсивного показателя в многолетней динамике заболеваемости ИМ в сочетании с увеличением его доли в структуре инфекционной патологии. Кроме этого, следует отметить отдаленные последствия инфицирования ВЭБ, а также проблему гипо- и гипердиагностики, приводящую к возможному пропуску иной патологии, протекающей под «маской» моноклеозоподобного синдрома [3, 18, 28, 198]. Недооценка значимости проблемы ЭБВ-ИМ среди взрослого населения определяет необходимость детального изучения проявлений эпидемического процесса и особенностей клинических проявлений ЭБВ-ИМ у людей старше 18 лет с акцентом на раннюю диагностику данной патологии.

Полиморфизм клинических проявлений ЭБВ-ИМ, схожих с симптомами начала ряда заболеваний, требующих максимально быстрой постановки диагноза для своевременного назначения адекватной терапии и проведения соответствующих противоэпидемических мероприятий, также обосновывают необходимость более углубленного изучения клинической симптоматики ЭБВ-ИМ на ранних этапах развития инфекционного процесса [25, 79, 88, 102, 132, 136, 139, 140].

Социально-экономическая значимость заболеваемости ИМ определяет актуальность изучения этой проблемы среди взрослого населения, т.к. в практике здравоохранения имеются трудности разграничения острых и хронических форм ВЭБ-инфекции, сложности ранней диагностики, отсутствие эффективного этиотропного лечения и специфической профилактики [37, 91, 108, 147, 159, 161, 189, 194].

Значение этой проблемы для практического здравоохранения определило цель и задачи диссертационной работы, в которой изучены не только особенности эпидемического процесса ИМ среди взрослого и детского населения с учетом территориального и временного факторов, но и дана оценка качества клинической диагностики на раннем догоспитальном этапе развития инфекционного процесса ЭБВ-ИМ.

Для решения поставленных задач было проведено комплексное оперативно-ретроспективное аналитическое изучение проявлений эпидемического процесса ИМ, а определение клинико-эпидемиологических особенностей ЭБВ-ИМ у взрослых позволило оценить качество догоспитальной диагностики и выявить предикторы раннего развития инфекционного процесса.

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.

Углубленный 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. 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%. Выявленная тенденция вовлечения в эпидемический процесс ИМ взрослого населения также отмечена в работах Соломай Т. В., Триско А. А. [90, 100].

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. Территориальная неравномерность интенсивности эпидемического процесса ИМ требует, с одной стороны, дальнейшего изучения, а с другой – должна учитываться при планировании противоэпидемических мероприятий и особенно приниматься во внимание на догоспитальном этапе диагностики ИМ в первичном звене здравоохранения.

Сопоставление основных показателей, характеризующих развитие эпидемического процесса ИМ, в целом по стране и на территории московской агломерации показало, что интенсивные показатели заболеваемости ИМ в Москве были примерно в 2 раза выше по сравнению с заболеваемостью среди совокупного населения РФ.

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. В то же время, анализ показателей заболеваемости ИМ среди детей с учетом временного фактора позволяет считать, что в период с 2004 по 2016 гг. 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 легкостью передачи возбудителя и, соответственно, высоким уровнем заболеваемости детей до 14 лет, так и влиянием социальных факторов (увеличение показателя рождаемости и улучшение качества диагностики). Оценка серологических маркеров ВЭБ-инфекции за период 2000–2008 гг. на территории Москвы, приведенная в работе Р.Е. Бошнян [7], показала, что удельный вес серопозитивных в группе детей 1–3 года составлял 28,5%, а в группе 15–18 лет – 65,4% при 91,0–91,8% у взрослых старше 30 лет. В то же время частота обнаружения серологических маркеров острой инфекции

уменьшается с увеличением возраста обследованных – от 6,8% в группе 19–30-летних до 1,0% – в группе 51–60 лет. Полученные данные о превалентности маркеров острой ВЭБ-инфекции у детей до 18 лет и среди взрослого населения Москвы в сопоставлении с данными официально регистрируемой заболеваемости ИМ позволило оценить соотношение манифестных случаев инфекции к общему количеству выявленных серопозитивных. У детей это соотношение составило 1:202, у взрослых – 1:220 [7].

Принимая во внимание серо-эпидемиологические данные можно констатировать, что ход эпидемического процесса ИМ во многом детерминирован широтой циркуляции ВЭБ среди населения, а уровень регистрируемой заболеваемости зависит от эффективности ранней диагностики ЭБВ-ИМ и обследования пациента лабораторными методами. Проведенный сравнительный анализ хода эпидемического процесса ИМ на территории Российской Федерации и Москвы позволяет констатировать, что сформировалась сложная текущая эпидемическая ситуация, так как имеется выраженная тенденция к увеличению интенсивного показателя заболеваемости с ростом за период наблюдения (2000-2019 гг.) на территории РФ на 312,9% и на 152,2 % на территории Москвы, что превышает эпидемический порог заболеваемости на 49,4 % территории страны. Учитывая территориальный и временной факторы эпидемического процесса ИМ, эту нозологию можно отнести к распространенным заболеваниям, так как показатели заболеваемости совокупного населения не превышают 100,0 на 100 тыс. населения. В то же время, в возрастной группе до 14 лет отмечен рост показателя заболеваемости до 92,9 на 100 тыс. детского населения (в 3,2 раза). Принимая во внимание сложившуюся эпидемическую ситуацию, характеризующуюся выраженной тенденцией роста заболеваемости во времени, можно прогнозировать переход ИМ в категорию массовых заболеваний, имеющих важное социально-экономическое значение. Однако следует отметить, что на ход эпидемического процесса ИМ существенное влияние оказала развернувшаяся пандемия COVID-19, что выразилось в статистически значимом снижении показателя заболеваемости ИМ.

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, что было значимо выше по сравнению с другими регионами. Наибольшее число заболевших ИМ в СЗФО приходилось на Санкт-Петербург (средний удельный вес за период наблюдения с 2005 по 2020 г. – 54,9 %), а в ЦФО – на Москву (средний удельный вес – 40,7%).

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.

Выявлено, что условная вероятность постановки верного диагноза при поступлении пациента в стационар на 1-3 день болезни составляла 0,32 при вероятности шанса 0,5 (<1), что говорит о том, что верный диагноз скорее будет не поставлен, чем поставлен правильно. Условная вероятность постановки верного диагноза по клинической симптоматике увеличивалась до 0,56 при вероятности шанса 1,3 (>1), при госпитализации на 4-5 день болезни, 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 удваивается (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.

В многолетней динамике заболеваемости ИМ период 2010-2019 гг. приходится на нисходящую волну циклического подъема, что отразилось на изменении показателя распространенности ЭБВ-ИМ среди госпитализированных пациентов. Отмечена однонаправленная тенденция – снижение показателя заболеваемости ИМ, совпадавшая с уменьшением распространенности ЭБВ-ИМ среди госпитализированных пациентов с 185,9 в 2010 г. до 106,7 на 1000 госпитализированных в 2019 г. Анализ ранней диагностики в указанный интервал времени показал, что есть прямая корреляционная связь ($r=0,978\pm 0,02$) между постановкой условно верного клинического диагноза ЭБВ-ИМ в течение первой недели болезни и величиной распространенности ЭБВ-ИМ среди госпитализированных. По всей видимости, это можно связать с тем, что среди госпитализированных чаще ставится диагноз ЭБВ-ИМ, происходит снижение настороженности в отношении необходимости проведения дифференциальной диагностики этой патологии.

С другой стороны, выявлена прямая средней силы корреляционная связь между сроком постановки диагноза ЭБВ-ИМ и длительностью койко-дня ($r=0,55\pm 0,05$), т.е. чем позже ставили верный клинический диагноз, тем выше был показатель койко-дня. Установлено, что 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), т.е. увеличение - в среднем на 1 день, но с учетом 95% ДИ разница могла достигать до 5,5 дней.

Известно, что возникающая сложность догоспитальной (ранней) диагностики ЭБВ-ИМ у взрослых обусловлена полиморфизмом клинической

симптоматики [25, 40, 88, 102, 139]. Как правило, дифференциальную диагностику ЭБВ-ИМ проводят с аденовирусной инфекцией, корью, краснухой, тонзиллитами, цитомегаловирусной инфекцией, дифтерией ротоглотки.

Сравнительная оценка клинических проявлений ЭБВ-ИМ с материалами, полученными в других исследованиях [6, 67, 100, 101] и клиническими рекомендациями [120] показала, что регистрируемая симптоматика у госпитализированных пациентов анализируемой выборки совпадала с опубликованными данными, в том числе приведенными в клинических рекомендациях. Оценка клинической симптоматики ЭБВ-ИМ на раннем этапе развития инфекционного процесса показало, что с наибольшей частотой регистрировали наличие лихорадки (у всех наблюдаемых пациентов), лимфаденопатии ($91,6 \pm 1,8\%$), ангины 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 [6, 67, 100, 101, 111, 182, 210]. Анализ вероятности частоты регистрации клинических симптомов и синдромов позволил отобрать значимые (опорные признаки) и составить «дерево вероятностей клинических симптомов».

Однако, в ходе анализа клинической симптоматики ЭБВ-ИМ с учетом возраста госпитализированных пациентов было установлено, что с увеличением возраста заболевших лихорадочный синдром имел статистически значимую тенденцию роста, а в половине случаев в возрастной группе старше 25 лет температура тела превышала 39°C . Кроме этого выявлено увеличение длительности лихорадочного периода в зависимости от возраста пациента. Следует отметить, что проявления лимфопролиферативно-тонзиллярного синдрома также менялись в зависимости от возраста пациента. Выявлен статистически значимый рост частоты регистрации увеличения шейных и подключичных лимфатических узлов среди пациентов старше 25 лет ($p < 0,05$). Не установлено статистически значимых различий с учетом возраста госпитализированных в проявлениях лимфопролиферативно-паренхиматозного синдрома.

Оценка клинической симптоматики ВЭБ-ИМ у пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом, с одной стороны подтвердила, что типичными симптомами являются лихорадка, лимфаденопатия, тонзиллит, гепатоспленомегалия, однако выраженность этих симптомов менялась с увеличением возраста пациента.

С учетом выделенных ведущих симптомов и синдромов было составлено дерево вероятностей клинически значимых опорных признаков, что позволило разработать алгоритм определения «подозрительного» и «вероятного» случая ИМ. При разработке алгоритма учитывали прогностические значения регистрируемого опорного признака, которые были переведены в баллы. Расчет суммы баллов с использованием предложенного алгоритма позволяет врачу оценить клинический случай как «подозрительный» или «вероятный» на ИМ.

При выявлении «вероятного» случая необходимо принять решение о расширении лабораторного обследования пациента с целью подтверждения диагноза ЭБВ-ИМ.

Применение разработанного алгоритма диагностики «подозрительного» и «вероятного» случая ИМ позволяет врачу на догоспитальном этапе заподозрить ИМ, и принять правильное решение для плана обследования пациента. Дальнейшее обследование пациента и проведение рутинных лабораторных методик определения клинических и биохимических показателей сыворотки крови позволяет подтвердить «вероятный» случай ЭБВ-ИМ.

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» [44].

У пациентов с подозрением на ИМ диагноз может быть подтвержден экспресс-тестом на гетерофильные антитела (Моноспот), а в периферической крови – рутинно по наличию атипичных мононуклеаров. Однако, у взрослых частота ложноотрицательных результатов при проведении экспресс-теста в

первую неделю болезни может достигать 25% [25, 206, 207], а атипичные мононуклеары могут появляться позже клинического дебюта заболевания на 2-4 недели [29, 131, 220].

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, т.е. с наибольшей частотой возникали ошибки 1 и 2 рода, что подтверждает данные других исследователей [34, 79]. В основном, преобладали ошибки 1 рода (до 61,3%), а ошибки 2 рода не превышали 2,6%. Установлено, что в структуре уточненных диагнозов долю в 5,6% составили пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, одним из вариантов манифестации которой является мононуклеозоподобный синдром [19, 28, 42, 66, 134, 187].

Учитывая, что эпидемическая ситуация в отношении заболеваемости ВИЧ-инфекцией в многолетней динамике неоднозначна и за период 2000-2019 гг. абсолютный прирост показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил 22,83 при пораженности 754 на 100 тыс. населения, а также важность раннего выявления ВИЧ-инфицированных, был проведен анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с разными направлятельными диагнозами, у которых далее в стационаре впервые была диагностирована ВИЧ-инфекция (n=90). Учитывая, что под маской ИМ может протекать мононуклеозоподобный синдром ВИЧ-инфекции, то при отсутствии настороженности врача и своевременной диагностики, такой пациент будет представлять эпидемиологическую опасность для окружающих.

Отмечено, что в 43,3±5,2% случаев впервые выявленной ВИЧ-инфекции (39 пациентов) им был поставлен предварительный диагноз – ИМ, т.е. имела место гипердиагностика этого заболевания. Установлено, что впервые выявленные ВИЧ-инфицированные пациенты имели в 87,1±5,4 % случаев острую стадию ВИЧ-инфекции.

Анализ ранних клинических проявлений в наблюдаемых группах пациентов показал, что среди госпитализированных с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, $43,5 \pm 7,9$ % поступали в стационар с длительностью лихорадки до госпитализации более 2 недель, что статистически значимо отличалось от группы пациентов с подтвержденным диагнозом ЭБВ-ИМ ($19,4 \pm 6,7$, $t=2,3$, $p<0,05$). При этом температура тела выше 38°C , сохранявшаяся до 10 дней, в группе больных ЭБВ-ИМ наблюдалась чаще, чем в группе ВИЧ-инфицированных ($t=2,24$, $p<0,05$). Также различался характер лимфаденопатии в сравниваемых группах. У ВИЧ-инфицированных в $58,9 \pm 7,9\%$ случаев выявлено вовлечение в патологический процесс трех и более групп периферических лимфоузлов (затылочные, подчелюстные, шейной группы, подмышечные, надключичные, паховые), а в группе пациентов с ЭБВ-ИМ чаще (в $91,1 \pm 4,9\%$ случаев) в патологический процесс были вовлечены две группы лимфатических узлов, в основном шейные и подчелюстные ($t=5,5$, $p<0,001$). Разница была и в клинической форме тонзиллита: у ВИЧ-инфицированных в $70,3 \pm 7,5\%$ случаев имелись признаки катарального тонзиллита, а у пациентов с ЭБВ-ИМ в $71,5 \pm 7,6\%$ наблюдался тонзиллит с наложениями – лакунарный или фолликулярный.

Гепатолиенальный синдром чаще отмечен в группе больных ЭБВ-ИМ ($t=5,8$, $p<0,001$). Статистически значимые различия выявлены и в частоте появления спленомегалии в сравниваемых группах: у больных ЭБВ-ИМ в $86,1 \pm 5,8\%$ случаев, а в группе ВИЧ-инфицированных – $23,1 \pm 6,7\%$ ($t=7,1$, $p<0,001$).

Расчет достоверности статистически значимых различий в клинической симптоматике ВИЧ-инфекции и ЭБВ-ИМ позволил выявить 6 предикторов (лихорадка более 15 дней, характер лимфаденопатии и тонзиллита, наличие гепато- и спленомегалии или их сочетание) для проведения дифференциальной диагностики ИМ и мононуклеозоподобного синдрома. Сочетание лихорадочного синдрома, длительность которого менее 15 дней, наличие лимфаденопатии с вовлечением в патологический процесс двух и менее групп периферических лимфоузлов, тонзиллит с наложениями и спленомегалия позволяет считать, что у пациента - «вероятный» случай ИМ. Однако, если у пациента выявлено

увеличение более двух групп лимфатических узлов в сочетании с лихорадкой более 15 дней, катаральный характер тонзиллита, то вероятный случай ИМ не подтверждается и необходимо проведение лабораторного обследования пациента для исключения или подтверждения ВИЧ-инфекции.

Известно, что типичное клиническое течение ЭБВ-ИМ сопровождается клинико-биохимическими изменениями периферической крови. У значительной части пациентов с ИМ наблюдаются отклонения в показателях функциональных печеночных тестов, что может подтвердить диагноз в первую неделю болезни, если экспресс-тест на антитела к ВЭБ был ложноотрицательным. Кроме того, в ситуации отсутствия доступных скрининговых тестов на антитела к ВЭБ лабораторно выявленные изменения энзимологических показателей, характеризующих функцию печени, могут подтверждать клинический диагноз, поставленный в сочетании с клиническими симптомами на догоспитальном этапе [3, 102, 149, 155, 164].

В наблюдаемой группе пациентов с подтвержденным ЭБВ-ИМ выявлены следующие изменения в сыворотке крови: повышение показателей аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) более чем в два раза относительно значений верхней границы нормы в $51,0 \pm 7,1\%$ и $57,1 \pm 7,1\%$ случаев соответственно; в $87,8 \pm 4,7\%$ случаев показатель коэффициента де Ритиса был менее 1,2; превышение верхней границы нормы общего билирубина отмечено в $6,1 \pm 3,4\%$ случаев с максимальным его значением в 62,3 мкмоль/л. Практически у 1/3 пациентов ($36,7 \pm 6,9\%$) уровень холестерина был меньше нижней границы нормального значения, а показатель общего белка в $44,9 \pm 7,1\%$ был снижен, что, по всей видимости, связано с обратимыми функциональными нарушениями белково-синтетической функции печени.

Таким образом, проведенное комплексное клинико-лабораторное исследование выявило изменение практически всех биохимических параметров сыворотки крови, измеряемых в рутинной практике. Обнаружены значимые изменения показателей аминотрансфераз, холестерина, общего белка и в меньшей

степени - глюкозы, креатинина, что совпадает с результатами других исследований [2, 70, 100, 102, 107, 117, 165, 167, 184, 207, 214].

Поражение печени при ЭБВ-ИМ вызвано, возможно, как непосредственным действием вируса, так и активацией аутоиммунных процессов [94, 103, 107, 198]. Вовлечение печени в патологический процесс сопровождается гепатомегалией и изменением показателей функциональной активности печени [2, 17, 107, 109, 176, 210]. У больных ЭБВ-ИМ морфологическая структура печени сохранена, но гистологически отмечают такие же изменения, как при вирусных гепатитах, выявляют лимфомоноцитарную инфильтрацию печеночной ткани [73, 107, 117, 194].

Учитывая вовлечение печени в патологический процесс при ЭБВ-ИМ и наблюдаемые изменения аминотрансфераз, становится важным использование современных методов оценки состояния паренхимы печени при этой инфекции [36, 42, 197, 216].

Определение эластометрических показателей у наблюдавшихся пациентов позволило выявить диапазон изменения плотности печени от 3,7 до 17,3 кПа. Средняя величина составила $6,33 \pm 0,33$ кПа, что совпадает с определением плотности печени у пациентов с инфекционным мононуклеозом ($6,9 \pm 3,4$ кПа), проведенном в исследовании Борсукова А.В. с соавт. [86, 125] и соответствует F1 по шкале METAVIR, используемой в гепатологии.

Больше, чем в половине случаев (у $57,1 \pm 7,1\%$ пациентов) не зарегистрировано изменений плотности ткани печени, соответствующих патологическим значениям. Частота выявления повышения плотности печени в группе наблюдавшихся пациентов с ЭБВ-ИМ, соответствующая F2 и F3, в сумме составила $18,4 \pm 5,8\%$, причем у мужчин на 12,3% чаще регистрировали F2 и F3 по сравнению с женщинами. Однако, в силу малой выборки по гендерному признаку, выявленные различия не носили статистической значимости ($t < 2$, $p > 0,05$).

Сравнение результатов 17 биохимических и клинических показателей сыворотки крови с учетом данных фиброэластометрии позволило выявить разной направленности и силы корреляционные связи.

Известно, что при ИМ изменения уровней аминотрансфераз выявляют чаще, чем билирубина, что было отмечено и у наблюдаемых пациентов, а выявленные изменения биохимических параметров функциональной активности печени были не столь выражены, коэффициент де Ритиса в $95,9 \pm 2,8\%$ не превышал 1,33, что совпадает с данными других авторов [17, 117, 184, 190, 194, 210].

Установление наличия корреляционных связей между клинико-биохимическими показателями согласуется с материалами статей [93, 181], в которых показано, что использование регрессионного анализа позволило выявить положительные корреляционные связи между распределением эритроцитов по их величине и содержанием АЛТ, АСТ, ГГТП и отрицательную связь с уровнем гемоглобина. Сделано заключение, что показатель распределения эритроцитов по их величине можно использовать для косвенного прогнозирования степени повреждения гепатоцитов при ЭБВ-ИМ [178].

Анализ результатов клинического наблюдения за пациентами в данном исследовании показал, что при среднетяжелом течении ЭБВ-ИМ изменяются практически все рутинно определяемые клинико-биохимические показатели в сыворотке крови, что косвенно отражает вовлечение в патологический процесс паренхимы печени. Известно, что это проявляется гепатоспленомегалией с желтухой, нарушением функциональных биохимических показателей крови [17,21, 70]. Появление этих симптомов обусловлено патогенезом самой болезни, существенное значение в котором играет пролиферация В-лимфоцитов под влиянием ВЭБ, вследствие чего и возникают изменения в ретикулоэндотелиальной системе (селезенка, лимфатические узлы, печень) [24, 192, 194, 205]. Цитолитический синдром, проявляющийся в повышении уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ – один из часто регистрируемых при ЭБВ-ИМ.

Установлено, что первая встреча с ВЭБ для человека заканчивается пожизненным персистированием вируса в организме - либо в латентном состоянии, либо с периодической реактивацией инфекционного процесса [40, 70, 94, 128, 129]. Поражение клеток печени при ЭБВ-ИМ инфекции может быть связано как с прямым действием вируса (первичная инфекция), так и с

аутоантителами, вырабатываемыми под воздействием ВЭБ, что характерно для фазы реактивации инфекции [14, 84, 94, 159]. Синдром цитолиза регистрируют при многих заболеваниях печени [17, 18] и только при вирусных гепатитах он характеризуется выраженным повышением активности aminотрансфераз, которое превышает верхнюю границу нормы не менее чем в 10-20 раз, причем повышение АЛТ преобладает по отношению к АСТ (коэффициент де Ритиса менее 1,33).

При ЭБВ-ИМ изменения уровней aminотрансфераз выявляют чаще, чем билирубина, что было отмечено и у наблюдаемых пациентов. Выявленные биохимические функциональные изменения были не столь выражены, а коэффициент де Ритиса в $95,9 \pm 2,8\%$ не превышал 1,33 [2, 117, 184]. Очень редко при ЭБВ-ИМ может развиваться фульминантная печеночная недостаточность [174].

Применение ультразвукового исследования печени в В-режиме (серая шкала) у больных ЭБВ-ИМ не позволяет в полной мере оценить структурные изменения паренхимы, а также возможность формирования хронического гепатита и фиброза печени [39, 42, 89, 156]. По опубликованным данным, ВЭБ-гепатит с клинической симптоматикой чаще регистрируют у подростков и молодых людей, по гистологии он напоминает морфологическую картину вирусных гепатитов [42, 194].

Проведение фиброэластометрии печени позволяет выявить степень плотности паренхимы. Данный метод исследования, обычно, не используется при наблюдении за больными ЭБВ-ИМ и почти нет публикаций в научной литературе по его применению. Проведение фиброэластометрии у ограниченного числа пациентов в данном исследовании не выявило значительных или неожиданных находок в изменении плотности печени, что в сочетании с нарушением других показателей биохимического анализа крови можно рассматривать как отражение морфо-функциональных изменений в печени, и при ЭБВ-ИМ происходят обратимые процессы по типу острого гепатита низкой или умеренной степени активности.

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 [89, 93, 94, 120, 159].

В связи с этим необходимо продолжать исследование роли ВЭБ в патологии печени, в том числе с использованием неинвазивного метода оценки состояния паренхимы печени при ЭБВ-ИМ.

Таким образом, можно констатировать, что ЭБВ-ИМ остается болезнью людей подросткового и молодого возраста. Наблюдение за больными ЭБВ-ИМ выявило изменения практически всех биохимических параметров сыворотки крови, измеряемых в рутинной практике. Чаще всего обнаружены нарушения показателей аминотрансфераз, холестерина, общего белка и в меньшей степени - глюкозы, креатинина. Выявленные разной направленности и силы корреляционные связи между биохимическими и клиническими показателями сыворотки крови с учетом данных фиброэластометрии можно рассматривать как отражение функциональных преходящих нарушений в печени.

Следует отметить, что в связи с выраженным полиморфизмом клинической симптоматики и формированием характерного для ЭБВ-ИМ симптомокомплекса только к концу 1 недели болезни, пациент может обращаться за медицинской помощью к врачам разных специальностей. При этом, как следует из анализа историй болезни госпитализированных, до постановки диагноза ИМ пациент может в течение 1,5-2 недель наблюдаться амбулаторно, не обследоваться на антитела к ВЭБ и получать необоснованную антибактериальную терапию.

Антитела (анти-VCA IgM) в сыворотке крови пациента появляются к концу 1 недели болезни, но при этом не регламентированы сроки назначения иммунологического исследования этим пациентам, т.е. заболевание может так и остаться не распознанным. 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 [35] не был обследован на антитела к ВИЧ

амбулаторно, что, соответственно, может привести к позднему выявлению ВИЧ-инфицированного.

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 функции печени у пациентов, перенесших ЭБВ-ИМ, в катамнезе.

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 транзientной 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ - аспартатаминотрансфераза
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВПГ – вирус простого герпеса
ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр
ГГТП - гамма-глутамилтрансфераза
ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИКБ – инфекционная клиническая больница
ИМ – инфекционный мононуклеоз
ИФА – иммуноферментный анализ
КЭГ – компрессионная эластография
ЛАП - лимфаденопатия
ЛНЭ – лихорадка неясной этиологии
ОКИ – острые кишечные инфекции
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПТИ – пищевая токсикоинфекция
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РФ – Российская Федерация
СЗФО – Северо-Западный федеральный округ
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФО – федеральный округ
ЦМВ - цитомегаловирус
ЦФО – Центральный федеральный округ
ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭБВ-ИМ – Эпштейна-Барр вирусный инфекционный мононуклеоз

2DSWE – эластография сдвиговых волн

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

Ig – иммуноглобулин

Ig G – иммуноглобулин класса G

Ig M – иммуноглобулин класса M

IgG EA – антитела класса IgG к ранним антигенам

IgG EBNA - антитела класса IgG к ядерный антиген (EBNA)

Me - медиана

M_{cp} – средняя величина

r – коэффициент корреляции

R^2 – коэффициент детерминации

SARS –Cov 2 – новый коронавирус

TR – темп роста (снижения)

VCA – вирусный капсидный антиген

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афонасьева, Т.М. Значение Эпштейна-Барр вирусной инфекции в патологии беременности. Перинатальное инфицирование плода / Т. М. Афонасьева. // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19, № 11. – С. 13-17.
2. Баранова, И. П. Клинико-лабораторная характеристика гепатита при инфекционном мононуклеозе / И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2012. - № 2 (22). - С. 26-32.
3. Баранова, И. П. Клинико-патогенетическая диагностика инфекционного мононуклеоза / И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2016. - №4 - С. 104-108.
4. Баранова, И. П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания / И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева, О. Н. Лесина // Детские инфекции. - 2010. - Т. 9, № 4. - С. 25-28.
5. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010. / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. - М.: Р.Валент, 2010. – 490 с.
6. Белова, Е. Г. Клинико - лабораторная характеристика, состояние ротоглотки и факторов местного иммунитета у больных Эпштейна-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом: специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Белова Елена Геннадьевна. - Москва, 2000. - 24 с.
7. Бошьян, Р. Е. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика: специальность 14.00.30 "Эпидемиология": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бошьян Роман Евгеньевич. – Москва, 2009. – 24 с.

8. Брико, Н.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней [в 2 т.]. Т.1 / Н. И. Брико, Г. Г. Онищенко, В. И. Покровский. - Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2019.- 880 с.
9. Вирус иммунодефицита человека – медицина: руководство для врачей / под ред. Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. - Санкт-Петербург: Балтийский мед. образовательный центр, 2012. - 656 с.
10. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. В. В. Покровского. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 696 с.
11. ВИЧ-инфекция: актуальные проблемы диагностического поиска на этапах оказания специализированной медицинской помощи / М. В. Нагибина, А. И. Мазус, Т. П. Бессараб [и др.] // Лечащий врач. - 2019. - № 11. - С. 20-23.
12. Возможности биологического и математического моделирования инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр / А. В. Пермякова, А. В. Сажин, Е. В. Мелехина [и др.] // Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – Т.10, №1. – С. 93-97.
13. Возрастные отличия инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии / А. Л. Бондаренко, М. В. Савиных, Н. А. Савиных [и др.] // Журнал инфектологии. - 2018. - Т. 10, № 1. - С. 36–41.
14. Гаврилов, А. В. Инфекционный мононуклеоз: учеб. пособие / А. В. Гаврилов, Н. А. Марунич, В. А. Фигурнов. - Благовещенск, 2015. – 52 с.
15. Герасимов, А. Н. Медицинская статистика: учеб. пособие/ А.Н. Герасимов. – Москва: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. – 480 с.
16. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – Москва: Практика, 1998. – 459 с.
17. Гуцол, Л. О. Клиническая патофизиология печени: учебно-методическое пособие / Л. О. Гуцол, С. Ф. Непомнящих, Иркутск: ИГМУ. - 2014. - 41стр.
18. Дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний: синдромальный подход: руководство для врачей / Шульдяков А. А., Горелов А. В., Ляпина Е. П. [и др.]; под общ.ред. А. А. Шульдякова, А. В. Горелова, Е. П. Ляпиной . – Москва: Издательство "Династия". - 2022. - 520 с.

19. Дифференциальная диагностика мононуклеозоподобного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей / Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова, Л. И. Бертрам [и др.] // Детские инфекции. – 2006. – Т.5, № 4. - С. 70-73.

20. Дранкин, Д. И. Эпидемиология инфекционного мононуклеоза / Д. И. Дранкин, Н. А. Заяц // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1982. - №1. - С. 26–33.

21. Дроздова, Н. Ф. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна-Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы) / Н. Ф. Дроздова, В. Х. Фазылов // Вестник современной клинической медицины. - 2018. - Т. 11, вып. 3. - С. 59-65.

22. Зарудский, А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика инфекционного мононуклеоза на современном этапе / А. А. Зарудский, А. В. Болдырев. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2005. – № 1(21). – С. 209–212.

23. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 816 с.23

24. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова - Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2021. - 1104 с.

25. Инфекционный мононуклеоз в практике врача-оториноларинголога / А. И. Крюков, Т. П. Бессараб, Г. Ю. Царапкин [и др.] // Вестник оториноларингологии. - 2021. - Т.86, №4. - С. 79-85.

26. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СанктПетербург : ООО "Издательство "СпецЛит", 2013. – 670 с.

27. Каира, А. Н. Эпидемиология и профилактика Эпштейна-Барр вирусной инфекции: учеб. пособие / А. Н. Каира, Т. В. Соломай, Т.А. Семенов, М.: - ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022. – 81 с.

28. Карпухина, О. А. Дифференциально-диагностические особенности мононуклеозоподобного синдрома у детей/ О. А. Карпухина, Л. В. Крамарь, А. А. Арова // Журнал инфектологии. - 2012. - Т. 4, № 4. - С. 72-73.
29. Кишкун, А. А. Клиническая лабораторная диагностика : учеб. пособие / А. А. Кишкун - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1000 с.
30. Клинико-лабораторные проявления и сложности диагностики острой ВИЧ-инфекции у взрослых / Я. С. Ульянова, Е. И. Краснова, В. В. Проворова [и др.]. // Лечащий врач. – 2019. - № 9. - С. 70-73.
31. Клинико-эпидемиологические аспекты Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Е.Б. Касимова, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, [и др] // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т.21, № 3. – С. 6-12.
32. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза в республике Мордовия / Н. С. Маркосян, Ю. Ю. Юрлова, Н. П. Амилеева [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. - 2014. - Т. 16 (12). - С. 37-40.
33. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза Эпштейн-Барр вирусной этиологии в возрастном аспекте / М. В. Антонова, О. А. Любимцева, Э. А. Кашуба [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. - 2014. - Т.10, № 5 (54). - С. 65-67.
34. Клинические маски инфекционного мононуклеоза. Пути терапевтической коррекции / А. А. Арова, Л. В. Крамарь, А. М. Алюшин [и др.]. – Текст: непосредственный // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. - № 2. – С. 26-31.
35. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции / Национальная вирусологическая ассоциация, 2022 г.
36. Ковалёв А.В. Диагностические возможности эластографии в дифференциальной диагностике синдрома спленомегалии: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ковалёв Алексей Викторович. - Санкт-Петербург, 2019 г. - 26 с.

37. Котлова, В.Б. Оптимизация лечения Эпштейн-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей / В. Б. Котлова, С. П. Кокорева, А. В. Трушкина // Детские инфекции. - 2015. - № 3. - С. 43-48.

38. Куликова, М. М. Оценка эпидемической ситуации при диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, у лиц 15 лет и старше с описанием клинического случая / М. М. Куликова, Т. В.Соломай // Санитарный врач. -2020. - № 2. – С. 20-27.

39. Курмаева, Д. Ю. Клиническая характеристика инфекционного мононуклеоза и сравнительный анализ эффективности лечения противовирусными препаратами: специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Курмаева Джамиля Юсуповна. – Москва, 2013. – 24 с.

40. Львов, Н. Д. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Н. Д. Львов, Е. А. Дудукина // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2013. - №3. - С. 24-32.

41. Миронов, И. Л. «Клинические маски» у впервые выявленных ВИЧ-инфицированных пациентов при направлении на госпитализацию в инфекционный стационар / И. Л. Миронов, Л. И. Ратникова. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучения. – 2017. - № 4. - С. 72-75.

42. Неинвазивная ультразвуковая оценка паренхимы печени и селезенки у детей с инфекционным мононуклеозом / Г.М. Дворяковская, С.А. Ивлева, А.С. Дарманян [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2013. - № 1. - С. 14-18.

43. Новоженина, В. С. Клинико-эпидемиологическая характеристика впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди пациентов инфекционного стационара / В. С. Новоженина // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. - 2016. - Т. 5, №4 (15). - С. 39-41.

44. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. - М.: Федеральная

служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.

45. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 200 с.

46. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. - 268 с.

47. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. - 254 с.

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

49. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. - 340 с.

50. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2000 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2001. - 188 с.

51. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2002 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2003. - 221 с.

52. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2003 году: государственный доклад.- М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2004. - 239 с.

53. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2004 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2005. - 269 с.

54. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2005 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2006. - 293 с.

55. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2006 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2007. - 360 с.

56. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2007 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2008. - 397 с.

57. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2008 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2009. - 467 с.

58. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2009 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2010. - 456 с.

59. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2010 году: государственный доклад. - М.: Федеральная

служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2011. - 431 с.

60. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2012. - 316 с.

61. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. - 176 с.

62. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. - 191 с.

63. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. - 206 с.

64. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. - 220 с.

65. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2001 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2002. - 120 с.

66. Общая врачебная практика по Джону Нобелю. Книга первая: Основы общей врачебной практики : пер. с англ. / под ред. Дж. Нобеля // Инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобный синдром. - Москва, 2005. - С. 272-276.

67. Оганян, Р. Б. Клинические и иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр у взрослых: специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни», 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Оганян Роберт Бдеевич. – Санкт-Петербург, 2021. – 18 с.

68. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации / Н. Б. Найговзина, А. Ю. Попова, Е. Е. Бирюкова [и др.] // Оргздрав: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. - 2018. - № 1. – С. 17–26.

69. Осипов, Л. В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике. Обзор/ Л. В. Осипов // Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия. 2013. - № 34. - С. 5–21.

70. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза у взрослых / М. Г. Авдеева, Х. А. Намитокков, А. В. Полянский [и др.] // Инфекционные болезни. - 2009. – Т.7, № 2. - С.22-25.

71. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 / Т. А. Семеновко, В. Г. Акимкин, Е. И. Бурцева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. - № 21 (4). – С. 4-15.

72. Перепелица, С. А. Морфометрическая характеристика селезенки при инфекционном мононуклеозе (ультразвуковое исследование) / Л. А. Перминова, И. А. Степанян, Е. В. Захар // Инфекция и иммунитет. – 2021. - Т. 11, № 3. - С. 556–564.

73. 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.

74. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие/ пер. с англ. под ред. В. П. Леонова/ А. Петри, К. Сэбин. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

75. Покровский, В. И. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке: рук. для врачей / В. И. Покровский, Г. Г. Онищенко, Б. Л. Черкасский. - Москва: Медицина, 2003. - 663 с.
76. Полунина, Н. В. Риск передачи инфекции при переливании крови / Н. В. Полунина, М. Н. Губанова, Е. Б. Жибурт // Российский медицинский журнал. – 2016. - № 22 (6). - С. 284–286.
77. Понежева, Ж. Б. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна – Барр / Ж. Б. Понежева, А. А. Гришаева, Т. И. Попова. // РМЖ. – 2019. - № 10. – С. 36-41.
78. Попова, В. Ф. Руководство по эпидемиологическому анализу / под. ред. В. Ф. Поповой. - Москва: Медицина, 1973. – 215 с.
79. Попова, Н. Г. Ошибки диагностики инфекционного мононуклеоза у взрослых/ С. П. Попова, Н. Г. Безбородов, Т. С. Лапина // Журнал «Земский врач». – 2014. - № 1 (22).- С.28-30.
80. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учеб. пособие для практических занятий/ под ред. В. З. Кучеренко - Москва: ГЭОТАР Медиа, 2011. – 256 с.
81. Прянишникова, Г. А. Дебютные маски ВИЧ-инфекции / Г. А. Прянишникова. – // Современная терапия в психиатрии и неврологии.– 2016. - № 2. С.24-28.
82. Распространённость герпесвирусных инфекций у детей и взрослых в С.-Петербурге по данным сероэпидемиологического исследования / А. Б. Жебрун, Л. Б. Куляшова, К. Д. Ермоленко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 6. – С. 30–36.
83. Рахманова, А. Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение) /СПб.- 2000.-.367 с.
84. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности / Т. В. Соломай, Т. А. Семененко, Н. Н. Филатов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2021. - № 66 (2). – С. 152-161.

85. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA/ О.Ю. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

86. Рекомендации 2017 по стандартизованной методике эластографии сдвиговых волн паренхиматозных внутренних органов / А. В. Борсуков, И. Ю. Демин, Д. Ю. Вендиктова [и др.] //(гриф СГМУ, протокол №1 ЦМС от 26.10.2017). - Смоленск: Издательство «СГМУ». – 2015. – 116с.

87. Салин, В. Н. Практикум по курсу «Статистика» (в системе STATISTICA)/ В. Н. Салин, Э. Ю. Чурилова. – Москва: Перспектива, 2002. – 188 с.

88. Соломай, Т. В. Осведомленность врачей об инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр / Т. В. Соломай, М. М. Куликова // Санитарный врач. - 2019. - № 7. - С.30–41.

89. Соломай, Т. В. Вирусные гепатиты В, С и инфекционный мононуклеоз: эпидемиологическое сходство и различия / Т. В. Соломай, Т. А. Семеновко // Вопросы вирусологии. - 2020. - № 65 (1). - С.27-34.

90. Соломай, Т. В. Динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза / Т. В. Соломай // Здравоохранение Российской Федерации. - 2019. – Т.63, № 4. – С.186–92.

91. Соломай, Т. В. Научное обоснование создания и перспективы развития системы эпидемиологического надзора за инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т. В. Соломай, Е. Г. Симонова, Т. А. Семеновко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. - № 21 (1). - С. 21-31.

92. Соломай, Т. В. Предотвращение передачи в медицинских организациях инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (обзор литературы) / Т. В. Соломай, Т. А. Семеновко // Гигиена окружающей среды. – 2021. – Т.100, № 1.- С.36-41.

93. Соломай, Т. В. Распространённость антител к вирусу Эпштейна–Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор и метаанализ / Т. В. Соломай, Т. А. Семеновко, А. И. Блох // Здравоохранение Российской Федерации. – 2021. - Т. 65, № 3. С.276-286.

94. Соломай, Т. В. Роль Эпштейна-Барр вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии печени / Т. В. Соломай, Т. А. Семенов, М. Ю. Иванова // Вопросы вирусологии. – 2019. - Т.64, № 5. – С.215-220.

95. Соломай, Т. В. Сезонность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна - Барр / Т. В. Соломай, Н. Н. Филатов // Журнал инфектологии. – 2020. – Т.12, №4. – С.93-100.

96. Соломай, Т. В. Сходство проявлений эпидемических процессов инфекционного мононуклеоза и инфекций верхних дыхательных путей / Т. В. Соломай, Н. Н. Филатов, А. Н. Каира [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2020. - Т. 22, №3. - С. 46-51.

97. Степанова, Е. В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция: учебно-методическое пособие для врачей / Е. В. Степанова. - Санкт-Петербург: Балтийский мед. образовательный центр, 2009. – С. 16-30.

98. Территориальные особенности эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр / Т. В. Соломай, Т. А. Семенов, С.Н. Кузин [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т.10, № 4. – С.81-89.

99. Тимченко, В. Н. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра : руководство для врачей / В. Н. Тимченко, С. А. Хмилевская. - Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. - 527 с.

100. Триско, А. А. Оптимизация диагностических и прогностических критериев инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.09 – «Инфекционные болезни», 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» / Триско Анастасия Алексеевна. - Краснодар, 2017. – 24 с.

101. Туманова, Р. Б. Клинико-иммунологическая характеристика инфекционного мононуклеоза у взрослых: специальность 14.01.09 "Инфекционные болезни": автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук / Туманова Римма Борисовна.- Москва, 1993 г. – 24 с.

102. 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.

103. Тяжелое поражение печени у больных инфекционным мононуклеозом / Е. Волчкова, С. Пак, Ю. Пархоменко [и др.] // Врач. - 2004. - № 12. - С. 28-31.

104. Физические основы эластографии. Компрессионная эластография (Лекция. Часть 1) / О. В. Руденко, Д. В. Сафонов, П. И. Рыхтик [и др.] // Радиология — практика. - 2014. - № 3. - С. 47–58.

105. Филатова, Е. Н. Влияние сезонных факторов на динамику уровня заболеваемости инфекционным мононуклеозом в разных возрастных группах (на примере Нижнего Новгорода) / Е. Н. Филатова, Л. А. Солнцев, О. В. Уткин // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2017. – Т.22, № 2. - С.79-85.

106. Флэтчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины Р. Флэтчер, С. Флэтчер, Э. Вагнер /пер. с англ. под ред. С.Е. Бащинского и С. Ю. Варшавского - Москва: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

107. Хмилевская, С. А. Изменение функционального состояния печени при Эпштейна-Барр-вирусном мононуклеозе у детей/ С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - № 4. С.572–577.

108. Хмилевская, С. А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010 – Т. 54, № 5 – С. 45–50.

109. Хмилевская, С. А. Особенности функционального состояния печени при различных вариантах Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова. // Инфекционные болезни. - 2010. - №2. - С.30–35.

110. Хмилевская, С. А. Эндогенная интоксикация и иммунопатологические реакции у детей, больных Эпштейна–Барр вирусной инфекцией / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 26-31.
111. Хмилевская, С. А. Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз у детей: кликопатогенетические аспекты, критерии диагностики, тактика терапии и диспансеризации различных вариантов течения заболевания: специальность 14.01.08 "Педиатрия": автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Хмилевская Светлана Анатольевна. – Саратов, 2010. – 50 с.
112. Центр молекулярной диагностики: [сайт]. – 2016. – URL: <https://www.cmd-online.ru> (дата обращения 23.04.1022). – Текст : электронный.
113. Частная эпидемиология: руководство для врачей : в 2 т. / под ред. Б. Л. Черкасского. М.: ИНТЕРСЭН, 2002. - Т. 1. - 388 с.
114. Черкасский, Б.Л. Руководство по общей эпидемиологии / Б Л. Черкасский. - Москва: Медицина, 2001. - 557
115. Чигвинцева, Е. А. Обследование крови доноров на вирусы семейства Herpesviridae /Сборник научных трудов 1-го Российского конгресса дерматовенерологов // Е. А. Чигвинцева, Н. П. Евстигнеева, В. А. Терских. - СПб.; 2003: 22–3.
116. Чирешкина, Н. М. Инфекционный мононуклеоз у детей / Н. М. Чирешкина. М.: Медицина, 1973. - 172 с.
117. Шапуни, А. Р. Характер гепатита при инфекционном мононуклеозе у больных разного возраста с типичными и стертыми проявлениями болезни/ А. Р. Шапуни, А. Л. Мхитарян // Актуальная инфектология. - 2013. - № 1 (1). - С.25-28.
118. Шарипова, Е. В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы) / Е. В. Шарипова, И. В. Бабаченко // Журнал инфектологии. – 2013. - № 5 (2). – С. 5–12.

119. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухиной. – М. : ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.
120. Шестакова, И. В. Клинические рекомендации. Инфекционный мононуклеоз у взрослых/ И.В. Шестакова, Н.А. Малышев, В.В. Лебедев [и др.]. – Москва. – Национальное общество инфекционистов, 2014. – 74 с.
121. Шестакова, И. В. План-конспект семинара по теме «Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр» в рамках базового курса рабочей учебной программы ординатуры по специальности «Инфекционные болезни» (с учетом федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования III поколения) / И. В. Шестакова, Н. Д. Ющук // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2013.- № 3. - С.85-96.
122. Шестакова, И. В. Эпштейн-Барр-вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики / И. В. Шестакова, Н. Д. Ющук // Лечащий врач. - 2010. - № 10. - С. 40-44.
123. Щёктова, А. П. Современные методы лабораторной диагностики фиброза печени / А. П. Щёктова, М. С. Невзорова, О. А. Ермакова // Вестник науки и образования. - 2018. - Ч.2, № 17. - С. 54-59.
124. Щубелко, Р. В. Этиологические факторы часто рецидивирующих воспалительных заболеваний ротоглотки – первый шаг к пониманию проблемы / Р. В. Щубелко, И. Н. Зуйкова, А. Е. Шульженко // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2018. - № 1.- С. 62–72
125. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы): учеб. пособие / А. В. Борсуков, С. Б. Крюковский, В. Н. Покусаева с соавт.. - Смоленск: Смоленская городская типография, 2011. - 276 с.
126. Эластометрия в диагностике заболеваний печени / И. Л. Кляритская, Е. О. Шелихова, Ю. А. Мошко [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2017. - № 2. – С. 28-35.

127. Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекций *Helicobacter pylori* и Эпштейна–Барр / Г. В. Волынец, А. И. Хавкин, Е. Л. Никонов [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. -7 (2). С. 4–9.
128. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр / Т. В. Соломай, Т. А. Семеновко, А. В. Тутельян [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. - №98 (6) - С. 685-696.
129. Эпидемиология: учебник в 2 т.-Т. 1 / Н. И. Брико, Л. П. Зуева, В. И. Покровский [и др.] - М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. - 832 с.
130. Эпидемическая ситуация по инфекционному мононуклеозу у детей в Пермском крае / Н. О. Постановова, Л. В. Софронова, И. В. Фельдблюм [и др.]. // Медицинский альманах. – 2017. – № 2(47). – С. 47–49.
131. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения/ Э. М. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. В. Григорян [и др.] // Детские инфекции. - 2016 г. - № 1. - С.15-16.
132. Эпштейна-Барр вирусная инфекция: эпидемиология, клиника, лечение, профилактика: методические рекомендации / Т. А. Семеновко, Л. Б. Кистенева, Т. В. Соломай [и др.] / Москва: Издательство: Нумиком, 2022. – 74 с.
133. Эпштейна–Барр-вирусная инфекция у детей: клиническая характеристика, современные аспекты диагностики, дифференцированный подход к лечению Л. М. Панасенко, Е. И. Краснова, Т. В. Карц [и др.] / Лечащий врач. – 2019. - № 11. – С. 37-39.
134. Юферева, А. В. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза у взрослых / А. В. Юферева, Е. В. Рудакова // Молодёжь и студенческая наука в XXI веке: материалы VIII итоговой открытой НПК молодых ученых и студентов. - Киров, 2003. - С. 40.

135. Ющук, Н. Д. Введение в медицинскую статистику с основами эпидемиологического анализа: учеб. пособие / под. ред. Н. Д. Ющука, Н. Б. Найговзиной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 192 с.
136. Ющук, Н. Д. Вирусные болезни: учеб. пособие / под ред. Н. Д. Ющука. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 640 с.
137. Ющук, Н. Д. ВЭБ-ассоциированные новообразования: клиническая, иммунофенотипическая и цитоморфологическая характеристика (аналитический обзор) / Н. Д. Ющук, И. В. Шестакова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2013. - № 3. - С. 33-47.
138. Ющук, Н. Д. Диагностика типичного случая инфекционной болезни (стандартизованный пациент): учеб. пособие/ под.ред. Н. Д. Ющука, Е. В. Волчковой. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
139. Ющук, Н. Д. Инфекционные болезни: синдромальная диагностика: учеб. Пособие / под. ред. Н. Д. Ющука, Е. А. Климовой. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 176 с.
140. Ющук, Н. Д. Лекции по инфекционным болезням: руководство для врачей: в 2 т. / Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - Т. 2. – 544 с.
141. Ющук, Н. Д. Стратегии оценки приверженности к антиретровирусной терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией / Н. Д. Ющук, О. Н. Федяева, Н. А. Сирота // Клиническая медицина. – 2016. - № 94 (1). - С. 42-47.
142. Ягодинский, В.Н. Динамика эпидемического процесса / В.Н. Ягодинский. - Москва: Медицина, 1977. – 240 с.
143. A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis / Н.Н. Jr Balfour, С. J Holman, К. М Hokanson [et al.] // J Infect Dis.- 2005. - № 192 (9). P.-1505-12.
144. Acute hepatitis: a rare complication of Epstein-Barr virus (EBV) infection / M. Ulug, M. K. Celen, С. Ayaz [et al.] //J. Infect Dev Ctries. - 2010. – Vol. 28, № 4 (10). - P. 668–673.

145. Acute HIV infection in Singapore: predominance of men who have sex with men / C. S. Wong, D. C. Lye, C. C. Lee [et al.] // Singapore Med. J. - 2011. - Vol. 52, № 12. - P. 860–863.
146. Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? / P. Vanhems, R. Allard, D. A. Cooper [et al.] // Clin Infect Dis. – 1997. - № 24 (5). - P. 965-970.
147. Balfour, H. H. Jr. Progress, prospects, and problems in Epstein-Barr virus vaccine development / H. H. Jr. Balfour // Curr Opin Virol. - 2014. – Vol. 6. - P. 1-5.
148. Balfour, H.H. Infectious mononucleosis / H. H. Balfour , S. K. Dunmire, K. A. Hogquist // Clinical & Translational Immunology. – 2015. – Vol. 4 (2). – P.33-41.
149. Banko, A. Analysis of the variability of Epstein-barr virus genes in infectious mononucleosis: Investigation of the Potential Correlation with biochemical parameters of hepatic involvement / A. Banko, I. Lazarevic, G. Stevanovic // Journal of Medical Biochemistry. – 2016. - № 35 (3). – P. 337–346.
150. Barnwell, J. Atraumatic splenic rupture secondary to Epstein–Barr virus infection / J. Barnwell, P. S. Deol // BMJ Case Rep. – 2017. - № 1. – P.1-3.
151. Baron, D. N. Biochemical studies on hepatic involvement in infectious mononucleosis / D. N. Baron, J. L. Bell, W. N. Dunnet // Journal Clinical Pathology. - 1965. - № 18. – P. 209–211.
152. Bartlett, A. Splenic rupture in infectious mononucleosis: a systematic review of published case reports / A. Bartlett, R. Williams, M. Hilton // J. Injury. – 2016. - Vol. 47, № 3. - P. 531–538.
153. Bennett, N. J. Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection / N. J. Bennett, J. Domachowske // Omaha, NE: eMedicine. - 2006. – P. 392.
154. Bravender, T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis / T. Bravender // Adolesc Med State Art Rev. - 2010. - Vol. 21, № 2. - P. 251-264.
155. Cai, X. Accuracy of Signs, Symptoms, and Hematologic Parameters for the Diagnosis of Infectious Mononucleosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / X.

Cai, M. H. Ebell, L. Haines // *Journal of the American Board of Family Medicine*. – 2021. - № 34(6). – P. 1141-1156.

156. Characteristics of Epstein-Barr virus hepatitis among patients with jaundice or acute hepatitis / L.J. Vine, K. Shepherd, J. G. Hunter [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. - 2012. - № 36(1). – P.16-21.

157. Cholestatic jaundice in infectious mononucleosis / P. Valentini, D. F. Angelone, S. Miceli Sopo [et al.] // *Minerva Pediatr*. - 2000. - № 52(5-6). – P. 303-306.

158. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection / T. Schacker, A. C. Collier, J. Hughes [et al.] // *Ann Intern Med*. – 1996. - № 125 (4). – P. 257–264.

159. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection / H. Kimura, Y. Hoshino, H. Kanegane [et al.] // *Blood*. - 2001. - Vol. 98. - P. 280-286.

160. Clinical and virologic manifestations of primary Epstein-Barr virus (EBV) infection in Kenyan infants born to HIV-infected women [Text] / J. A. Slyker, C. Casper, K. Tapia [et al.] // *J Infect Dis*. - 2013. - Vol. 207. - P. 1798-1806.

161. Cohen, J. I. Vaccine development for Epstein-Barr Virus / J. I. Cohen // *Adv Exp Med Biol*. – 2018. - № 1045. - P. 477–493.

162. Cornett, J K. Laboratory Diagnosis of HIV in Adults: A Review of Current Methods / J. K Cornett, T. J. Kirn // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. - № 57 (5). - P. 712–718.

163. De Paschale, M. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: problems and solutions [Text] / M. De Paschale, P. Clerici // *World J Virol*. - 2012. - Vol. 1(1). - P. 31-43.

164. Diagnosis of infectious mononucleosis by combined detection of atypical lymphocytes and transaminase / L. Hu, J. Yang, T. Cui [et al.] // *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. - 2006. - № 26. - P. 384–385.

165. Dunmire, S. K. Infectious mononucleosis / S.K. Dunmire, K. A. Hogquist, H. H. Balfour // *Curr Top Microbiol Immunol*.- 2015. - № 390. - P. 211–240.

166. Ebell, M.H. Epstein–Barr virus infectious mononucleosis / M. H. Ebell // *American Family Physician*. – 2004. Vol. 70, № 7. – P. 1279–1287.

167. Epstein Barr virus hepatitis / D. P. Kofteridis, M. Koulentaki, A. Valachis [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2011. - № 22 (1). – P. 73–76.
168. Epstein-Barr virus dynamics in asymptomatic immunocompetent adults: an intensive 6-month study / K. H. Johnson, C. H. Webb, D. O. Schmeling [et al.] // *Clinical & Translational Immunology*. – 2016. - № 5 (5). - P. 1-5.
169. Epstein-Barr virus dynamics in asymptomatic immunocompetent adults: an intensive 6-month study / K. H. Johnson, C. H. Webb, D. O. Schmeling, R. C. Brundage [et al.] // *Clin Transl Immunol*. - 2016. - Vol. 5(5). - P. 81.
170. Epstein-Barr virus hepatitis / D. P. Kofteridis, M. Koulentaki, A. Valachis [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. - 2011.- № 22.- P.73–76.
171. Epstein-Barr virus hepatitis associated with icterus--a case report / P. Canović, O. Gajović, Z. Todorović [et al.] // *Med Pregl*. – 2006. - № 59 (3-4). – P. 79-82.
172. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children / C. W. Chan, A. K. Chiang, K. H. Chan [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. - 2003. Vol. 22, № 11. - P. 974-978.
173. Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network 2000-2016/ G. Fourcade, R. Germe, F. Guerber [et al.] // *PLoS One*. – 2017. - № 12 (4). - P. 1-12.
174. Forsberg, M. Infectious Mononucleosis Causing Acute Liver Failure and Hemolytic Anemia in a Patient with Underlying Hereditary Hemochromatosis / M. Forsberg, M. Galan, J. Kra // *Case Reports in Oncology*. – 2020. - № 13 (3). – P. 1232-1238.
175. Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection / L. Braun Dominique, D. Kouyos Roger, Balmer Belinda, [et al.] // *HIV/AIDS • CID*. – 2015. - № 61. – P. 1013-1021.
176. Fugl, A. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice/ A. Fugl, C. L. Andersen // *BMC Fam Pract*. – 2019. - № 20(1). - P.1-8.

177. Fulminant Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject/ F. Ader, D. Chatellier, R. Le Berre [et al.] // *Med Mal Infect.*- 2006. – 36 (7). – P. 396–398.
178. Han, X. Red cell distribution width is a predictor of patients with liver cell damage by EBV infectious mononucleosis in children in Southeast China // X. Han, P. Xu, H. Xu // *Clin Lab.* - 2020. - № 66 (11). - P. 1-3.
179. Hepatocellular and extrahepatic cancer in patients with autoimmune hepatitis a longterm follow up study in 634 Swedish patients / B. A. Danielsson, S. Almer, H. Prytz, [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2015. - № 50 (2). – P. 217–223.
180. Herold, J. Epstein-Barr Virus-induced Jaundice / J. Herold, F. Grimaldo // *Clin Pract Cases Emerg Med.* – 2020. - № 4(1). - P. 69-71.
181. High mean platelet volume-to-platelet count ratio as a diagnostic maker for increased risk of liver function damage in pediatric patients with infectious mononucleosis in China / Han Xiucui, X.U. Pengfei, Duan Xiuzhi [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine.* - 2019. - № 18. - 4523-4527.
182. Infectious Mononucleosis – Like Syndromes in Febrile Travelers. Returning From the Tropics / E. Bottieau, J.Clerinx, E. Van den Enden [et al.] // *Journal of Travel Medicine.* – 2006. - Vol. 13, № 4. P. 191–197.
183. Infectious mononucleosis – like syndromes in febrile travelers, returning from the tropics / E. Bottieau, J. Clerinx, E. Van den Enden [et al.] // *J. Travel Med.* - 2006. - Vol. 13, № 4. - P. 191–197.
184. Infectious mononucleosis and hepatic function / L. Zhang, P. Zhou, Z. Meng [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2018. - № 15. – P. 2901-2909.
185. Infectious mononucleosis in Turkish children / A. B. Cengiz, O. Cultu-Kantaroğlu, G. Seçmeer [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* – 2010. - № 52 (3). – P. 245–254.
186. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma / H. Hjalgrim, K.E. Smedby, K. Rostgaard [et al.] // *Cancer Research.* - 2007. - № 67 (5). P.2382-2388.

187. Kasutto, S. Primary HIV type 1 infection / S. Kasutto, E. S. Rosenberg // *Clin. Infect. Dis.* - 2004. - Vol. 38, № 10. - P. 1447–1453.
188. Khoo, A. Acute cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult: a case report / A. Khoo // *Journal of Medical Case Reports.* – 2016. - № 10 (75). – P. 1-3.
189. Kieff, E. D. Infectious mononucleosis: Epstein-Barr virus infection / E. D. Kieff // *Cecil textbook of medicine.* W. B. Saunders Compani. - 1996. – P. 1176–1179.
190. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and practice: History, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy.* 2nd ed. New York: Springer; 2005. – 825p.
191. Lawee, D. Mild infectious mononucleosis presenting with transient mixed liver disease. Case report with a literature review / D. Lawee // *Canadian Family Physician.* - 2007. - № 53 (8). – P.1314-1316.
192. Luzuriaga, K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J.L. Sullivan // *The New England Journal of Medicine.* –2010. № 362. P. 1993–2000.
193. Lymphadenomegaly in patients with chronic liver disease. M. Anton, A. Lopez, F. Delgado [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2001 . - № 24 (8). – P. 371–374.
194. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases - Bennett J., Dolin R., Blaser M. - 2015 – 3904 p.
195. Mononucleose Infeciosa e Hepatite Colestática: Uma Associação Rara [Infectious Mononucleosis and Cholestatic Hepatitis: A Rare Association] / C. Salgado, A. M. Garcia, C. Rúbio [et al.] // *Acta Med Port.* – 2017. - № 30 (12). – P. 886-888.
196. Odumade, O.A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. / O.A. Odumade, K.A. Hogquist, H.H. Balfour// *Clinical Microbiology Reviews.* – 2011. – Vol. 24 (1). - P. 193-209.
197. Performance of a New Elastographic Method (ARFI technology) Compared to Unidimensional Transient Elastography in the Noninvasive Assessment of Chronic Hepatitis C. Preliminary Resalts / M. Lupsor, R. Badea, H. Stefanescu [et al.] // *J Gastrointest Liver Dis.* - 2009. - Vol. 3. - P. 303-310.

198. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis / K. Rostgaard, H.H. Balfour-Jr, R. Jarrett [et al.] // *PLoS One*. – 2019. - № 14(12). – P. 1-14.
199. Rosenberg, E.S. Acute HIV infection among patients tested for mononucleosis / E. S. Rosenberg, A. M. Caliendo, B. D. Walker // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 969.
200. Season of infectious mononucleosis and risk of multiple sclerosis at different latitudes; the EnvIMS Study / A. Lossius, T. Riise, M. Pugliatti [et al.] // *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* - 2014. - № 20 (6). – P. 669–674.
201. Secular and seasonal trends of infectious mononucleosis among young adults in Israel: 1978–2009 / H. Levine, D. Mimouni, I. Grotto [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2012. - № 31 (5). – P.757–760.
202. Sequence variation of Epstein–Barr virus: Viral types, geography, codon usage, and diseases / S. Correia, R. Bridges, F. Wegner [et al.] // *Journal of Virology.* - 2018. - № 92(22). – P. 8663 – 8671.
203. Seroepidemiologic study of Epstein-Barr virus infections in a rural community / C. V. Sumaya, W. Henle, G. Henle [et al.] // *J Infect Dis.* - 1975. -Vol. 131. - P. 403-408.
204. Seroepidemiological study of Epstein–Barr virus in different population groups in Croatia / N. Belder, B. Kolarić, D. Slaćanac [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* - 2018. - Vol. 20, № 2. - P. 86–90.
205. Significant liver injury with dual positive IgM antibody to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus as a puzzling initial manifestation of infectious mononucleosis / T. Zenda, Y. Itoh, Y. Takayama [et al.] // *Intern Med.* - 2004. - № 43. P. 340–343.
206. Stuempfig, N. D., Monospot Test / N. D. Stuempfig, J. Seroy // In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* – 2023.
207. Tan, E.T. The utility of liver function tests and abdominal ultrasound in infectious mononucleosis-A systematic review / E.T. Tan, D. Wilkinson, O. Edafe // *Clin Otolaryngol.* – 2022. - № 47 (6). - P. 611-619.

208. The epidemiology of infectious mononucleosis in Northern Scotland: a decreasing incidence and winter peak / E. Visser, D. Milne, I. Collacott [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2014. - № 14. – P. 1-8.
209. The Incubation Period of Primary Epstein Barr Virus Infection: Viral Dynamic sand Immunologic Events /S. K. Dunmire , J. M. Grimm , D. O. Schmeling // *PLOSPathogens.* – 2015. - № 11. – P. 1-18.
210. The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children / Y. Wang, J. Li, Y. Ren [et al.] // *Clinical and molecular hepatology.* – 2013. № 19 (4). P. 382–388.
211. The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: A modeling study / K. A. Powers, A. C. Ghani, W. C. Miller [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. - P. 256–268.
212. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis / U. Drebber, H. U. Kasper, J. Krupacz [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2006. - № 44 (5). P. 879–885.
213. Thracker, E. L. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis / E. L. Thracker, F. Mirzaei, A. Ascherio // *Annals of Neurology.* - 2006. - Vol.59, № 3. - P.499-503.
214. Transaminase and liver-function studies in infectious mononucleosis / S. B. Rosalki, T. G. Jones, A. F. Verney // *Br. Med J.* –1960. - № 3. P. 929–932.
215. Transfusion-related Epstein-Barr virus infection among stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study in children / H. Trottier, C. Buteau, N. Robitaille [et al.] // *Transfusion.* - 2012. - Vol. 52(12). - P. 2653-2663.
216. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease / E. Gomez-Dominguez, J. Mendoza, S. Rubio [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.*- 2006.- Vol. 24.- P. 513-18.
217. Transient liver elastography profiles in a hospital-based pediatric population with infectious mononucleosis in southern China / Fansen Zeng, Jinjun Chen [et al.] // *Int J Clin Exp Med.* – 2018. - № 11 (7). – P. 6932-6940.

218. Viral infections after kidney transplantation / L. Rostaing, H. Wéclawiak, C. Mengelle [et al.] // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2011. - № 63(1). P. 59–71.
219. Wadsworth, R.C. Biopsy of the liver in infectious mononucleosis / R. C. Wadsworth, P. G. Keil // *The American Journal of Pathology.* –1952. - № 28. P. 1003–1025.
220. Wakigucni, L. Overview or Epstein-Barr virus-associated disease in Japan / L. Wakigucni // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* - 2002. - Vol. 44, № 3. - P. 193-202.