

ОБЗОРЫ

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-122>

© СОЛОМАЙ Т.В., СЕМЕНЕНКО Т.А., 2022



Эпштейна–Барр вирусная инфекция – глобальная эпидемиологическая проблема

Соломай Т.В.^{1,2}, Семенов Т.А.^{3,4}

¹Межрегиональное управление № 1 ФМБА России, 123182, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Минобрнауки России, 105064, г. Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Россия

Число исследований, посвящённых Эпштейна–Барр вирусной инфекции (ВЭБ-инфекция), в последние годы растёт. Однако все они касаются клинических аспектов данной проблемы. Вопросы эпидемиологии остаются практически не изученными. Обзор отечественных и иностранных публикаций показал, что на современном этапе имеется высокая интенсивность эпидемического процесса ВЭБ-инфекции как в России, так и за рубежом. Основными показателями эпидемиологического неблагополучия являются убиквитарное распространение возбудителя и рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом на протяжении последних лет. На ухудшение эпидемической ситуации по ВЭБ-инфекции оказывает влияние изменение иммунологической реактивности различных групп населения за счёт распространения ВИЧ, вирусов гепатита В и С, возбудителя туберкулёза и SARS-CoV-2. Вышеизложенное позволяет отнести проблему к числу глобальных и определяет необходимость оперативного внедрения системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией и оптимизации комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий. Снижение бремени ВЭБ возможно только при консолидированном участии специалистов разного профиля.

Ключевые слова: Эпштейна–Барр вирусная инфекция; эпидемиология; превалентность; заболеваемость; микст-инфекция; обзор

Для цитирования: Соломай Т.В., Семенов Т.А. Эпштейна–Барр вирусная инфекция – глобальная эпидемиологическая проблема. *Вопросы вирусологии.* 2022; 67(4): 265-277. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-122>

Для корреспонденции: Соломай Татьяна Валерьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России, 105064, г. Москва, Россия. E-mail: solomay@rambler.ru

Участие авторов: Соломай Т.В., Семенов Т.А. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и обобщение данных, подготовка и написание текста; Семенов Т.А. – одобрение окончательного варианта статьи для публикации.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.06.2022

Принята в печать 11.08.2022

Опубликована 31.08.2022

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-122>

Epstein–Barr viral infection is a global epidemiological problem

Tatyana V. Solomay^{1,2}, Tatyana A. Semenenko^{3,4}¹Interregional Department No. 1 of the FMBA of Russia, 123182, Moscow, Russia;²I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia, 105064, Moscow, Russia;³National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia;⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 119048, Moscow, Russia

The number of studies devoted to Epstein–Barr viral infection (EBV infection) has been growing in recent years. However, they all relate to the clinical aspects of this problem. Epidemiology issues remain practically unexplored. A review of domestic and foreign publications has shown that at the present stage there is a high intensity of the epidemic process of EBV infection both in Russia and abroad. The main indicators of unfavorable epidemiological situation are the ubiquitous spread of the pathogen and the increase in the incidence of infectious mononucleosis in recent years. The deterioration of the epidemic situation of EBV infection is influenced by changes in the immunological reactivity of various population groups due to the spread of HIV, HBV, HCV, the causative agent of tuberculosis and SARS-CoV-2. The above makes it possible to classify the problem as a global one and determines the need for the rapid implementation of the system of epidemiological surveillance of EBV infection and optimization of the complex of preventive and anti-epidemic measures. Reducing the burden of EBV is possible only with the consolidated participation of specialists of various profiles.

Keywords: Epstein–Barr viral infection; epidemiology; prevalence; morbidity; mixed infection; review

For citation: Solomay T.V., Semenenko T.A. Epstein–Barr viral infection is a global epidemiological problem. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(4): 265–277 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-122>

For correspondence: Tatyana V. Solomay, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, 105064, Moscow, Russia. E-mail: solomay@rambler.ru

Information about the authors:Solomay T.V., <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>Semenenko T.A., <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Contribution: Solomay T.V., Semenenko T.A. – concept and design of the study, collection, analysis and generalization of data, preparation of the text; Semenenko T.A. – approval of the final version of the article for publication.

Funding. The research was funded by the State budget.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 21 June 2022
Accepted 11 August 2022
Published 31 August 2022

Введение

Эпштейн–Барр вирусная инфекция (ВЭБ-инфекция) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Большая медицинская и социальная значимость обусловлена её повсеместным широким распространением, пожизненной персистенцией возбудителя в организме хозяина, стойкими иммунологическими изменениями в периоды активного инфекционного процесса, участием в развитии соматической, в том числе онкологической, патологии, отсутствием эффективных средств профилактики и лечения [1]. По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации»¹, экономический ущерб только

от инфекционного мононуклеоза (ИМ) (без учёта ассоциированных с ВЭБ заболеваний) в 2020 г. составил более 2,3 млрд руб.

Высокая инфицированность населения ВЭБ во многом связана с наличием разнообразных путей передачи возбудителя: воздушно-капельного, контактно-бытового, полового и парентерального [2]. Описано ante- и интранатальное инфицирование ВЭБ, которое, в зависимости от гестационного срока, может приводить к преждевременному прерыванию беременности, формированию пороков развития и врождённой инфекции [3]. В настоящее время в соответствии с приоритетом государственной политики по увеличению рождаемости и укреплению здоровья детей и подростков придаётся особое значение вер-

¹О 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.

тикальному пути передачи вируса в связи с высоким уровнем перинатальных потерь и отсутствием чётких критериев по ведению беременности, отягощенной ВЭБ-инфекцией [4].

Для инфекционного процесса, вызванного ВЭБ, характерно многообразие клинических форм, однако единой классификации не существует. Клинически выраженная первичная острая ВЭБ-инфекция в детском возрасте протекает в виде ИМ. Продолжительность периода болезни может достигать нескольких месяцев и характеризоваться длительной и стойкой астенизацией и изменением иммунологической реактивности с присоединением вторичных инфекций [5]. Всё это приводит к формированию когорты часто и длительно болеющих детей [6] и косвенно влияет на эффективность дошкольного и школьного образования. В последние годы наблюдается тенденция к эпидемиологическому неблагополучию по заболеваемости ИМ у лиц 15 лет и старше [7].

Персистенция возбудителя в организме существенно расширила спектр ассоциированных с ВЭБ заболеваний, которые не ограничиваются проявлениями реактивации инфекционного процесса. В научных публикациях приводятся данные о триггерной роли вируса в развитии аутоиммунных заболеваний, среди которых классические ревматические болезни, васкулиты и др. [8], хроническое поражение почек [9], патология сердечно-сосудистой системы [10], желудочно-кишечного тракта [11]. Отдельную проблему представляют ассоциированные с ВЭБ злокачественные новообразования лимфоидного и эпителиального генеза (лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома и др.). Перечисленные состояния являются основной причиной инвалидизации населения и преждевременной смертности как в нашей стране, так и во всём мире [12].

Анализ данных отечественной и зарубежной научной литературы свидетельствует о росте числа исследований, посвящённых изучению отдельных аспектов ВЭБ-инфекции. При этом преобладающее большинство публикаций имеет клиническую и иммунологическую направленность. Работы, касающиеся системного изучения эпидемиологических особенностей инфекции, практически отсутствуют, в связи с чем возникает необходимость установить значимость и определить вирусологические и эпидемиологические характеристики ВЭБ-инфекции на современном этапе, что представляется актуальным в условиях напряжённой эпидемической ситуации в стране и мире.

Структура и генетическое разнообразие вируса Эпштейна–Барр

ВЭБ является представителем семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Gammaherpesvirinae*, рода *Lymphocryptovirus*, вирус герпеса человека 4-го типа (ВГЧ-4).

В структуре вириона ВЭБ выделяют икосаэдрический нуклеокапсид, окружённый тегументом и покрытый внешней оболочкой. Оболочка, формирующаяся на этапе выхода ВЭБ из клетки, содержит липопро-

теины хозяина и специфические гликопротеины вируса, наиболее изученными из которых являются gp350, gp42, gH, gL и gB. Среди всех изученных поверхностных гликопротеинов ВЭБ только gp350 и gp42 являются уникальными для данного возбудителя, остальные присутствуют и у других представителей семейства *Herpesviridae* [13].

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) ВЭБ кодирует более 85 генов, которые определяют синтез белков латентной и литической фаз жизненного цикла. Сложности проведения полногеномного секвенирования не позволили до настоящего времени сформировать единой классификации возбудителя. Используемые варианты классификации ВЭБ основаны на изучении последовательностей отдельных генов вируса.

Традиционно выделяют два основных генотипа – А и В, существенно различающиеся между собой по гену *EBNA2* (идентичность составляет 51%) и сопряжённому с ним *EBNA3* (идентичность 71%). Тип А является преобладающим и распространён в Европе, Азии, Северной и Южной Америке. Тип В чаще встречается на Аляске, в Папуа – Новой Гвинее и Центральной Африке (преимущественно в Кении). Также имеет место инфицирование одновременно двумя типами вируса [14].

Помимо этого, описаны варианты ВЭБ по гену *LMP1*, кодирующему одноимённый белок: В95-8; Аляска (Ala), Китай (Ch1 и Ch2), Средиземноморье (Med+ и Med–), Северная Каролина (NC), Юго-Восточная Азия 1 и 2 (SEA1 и SEA2), Argentina, LMP-1-TatK (у этнических татар Поволжья). Указанные геноварианты, за исключением В95-8, относительно которого происходило ранжирование, названы по месту их обнаружения, однако встречаются и в других регионах и не имеют чёткой привязки к местности. Изучению вариантов *LMP1* посвящено наибольшее число работ, что можно объяснить его участием в ВЭБ-ассоциированном канцерогенезе [15].

В других работах описывается разнообразие генов *EBNA-1* и *BZLF1*. Долгое время интерес к *EBNA1* был обусловлен тем, что он обеспечивает жизнедеятельность вируса в латентной фазе и кодирует единственный белок ВЭБ, воспроизводимый в ассоциированных с вирусом опухолях [16]. Однако результаты исследования, опубликованные в 2018 г., показали, что, помимо *EBNA1*, участие в канцерогенезе принимают и литические гены [17]. Тем не менее учёными было описано несколько филогенетических вариантов *EBNA1*, которые в настоящий момент никак не соотношены с наличием патологических состояний и географическим распространением [15].

Незначительное число исследований посвящено изучению варибельности гена *BZLF1*, играющего ключевую роль в модуляции перехода от состояния латентности к литической репродукции вируса. Выделено несколько геновариантов в зависимости от профиля области Zp, из которых наибольшее распространение получили V1 и V3. Распределение *BZLF1* на V1 и V3 отражает его близость к локусу

EBNA3, который, наряду с *EBNA2*, определяет наличие двух основных типов ВЭБ (А и В) [14].

Взаимосвязь с основными типами ВЭБ описана и для N-концевого фрагмента гена *BLLF1*, кодирующего гликопротеин gp350 [14]. Исследование вариаций gp350 относительно ВЭБ-ассоциированных опухолей не выявило каких-либо особенностей по сравнению со здоровыми донорами крови, но также показало связь последовательности N-концевого фрагмента с вариантами гена *EBNA3* [18]. Интересным представляется тот факт, что с момента развития первичной острой инфекции до её разрешения у одного индивидуума последовательность gp350 претерпевала изменения. При этом сайт связывания с В-клетками оставался стабильным. Количественные характеристики выявленных мутаций, делеций и инсерций положительно коррелировали с высокой вирусной нагрузкой [19].

Неоднократно предпринимались попытки установить связь изменчивости отдельных генов ВЭБ с развитием патологических состояний, а также с географическим распространением в популяции здоровых лиц, которые в настоящий момент не дали однозначных результатов [20]. Совершенствование технологий полногеномного секвенирования позволило провести системный анализ последовательностей всех генов ВЭБ и выделить, помимо двух основных клад (А и В), несколько субклад. Так, в пределах клады А были обнаружены азиатская и космополитическая (включает смешанные последовательности из Европы, Австралии и Америки с некоторыми последовательностями из Аргентины, а также поддерживаемую внутреннюю группу африканских последовательностей) субклады [21]. В Российской Федерации исследования были сконцентрированы на изучении последовательностей *LMP1* и их вероятной связи с онкогенезом [22]. Вариабельность других генов ВЭБ не анализировалась, полногеномное секвенирование не проводилось, в связи с чем в нашей стране имеется недостаток сведений о циркулирующих возбудителях. В то же время исследования в этой области могут способствовать решению важных задач по разработке средств специфической профилактики, терапии и диагностики.

Патогенез

Проникновение ВЭБ в организм хозяина происходит через слизистую верхних дыхательных путей. В дальнейшем вирус достигает регионарных лимфоузлов, откуда попадает в кровотоки. При внутриутробном инфицировании, минуя плаценту, возбудитель сразу попадает в кровяное русло плода. Виремия сопровождается диссеминацией ВЭБ, в том числе при участии В-лимфоцитов периферической крови. В результате патоген проникает в органы и ткани, содержащие клетки-мишени (селезёнка, печень, желудочно-кишечный тракт, сердце, почки и др.). В литературе описана тропность ВЭБ к эпителиальным, дендритным, В-, Т- и НК-клеткам, клеткам гладкой мускулатуры [23, 24].

Эффективное проникновение патогена в клетку требует участия поверхностных гликопротеинов – gp350,

gp42, gH/ gL и gB, однако до конца этот процесс не изучен. В клетках-мишенях происходит размножение возбудителя, выход потомства которого сопровождается нарушением функции задействованных органов и систем [25, 26].

Способность ВЭБ уклоняться от иммунного ответа хозяина не позволяет полностью избавиться от вируса. Острая инфекция переходит в хроническую, в течении которой выделяют две фазы – латентную и реактивацию. Во время латентной хронической инфекции вирусное потомство не воспроизводится, а генетический материал ВЭБ находится в ядре клетки хозяина в виде кольцевой эписомы. Воздействие факторов, снижающих иммунный контроль, приводит к переключению фаз жизненного цикла вируса [27].

Одним из основных компонентов патогенеза ВЭБ-инфекции является формирование иммунодефицита. При встрече с патогеном в организме человека происходит стимуляция врождённого иммунного ответа путём активации Toll-подобных рецепторов (TLRs). Для уклонения от врождённого иммунитета хозяина ВЭБ способен дифференцированно подавлять передачу сигналов TLRs с помощью собственных белков, в зависимости от фазы жизненного цикла [28]. Установлено, что в результате первичной острой ВЭБ-инфекции происходят изменения в клеточном звене специфического (приобретённого) иммунитета за счёт увеличения числа CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток и снижения В-клеток с фенотипами CD19⁺, CD21⁺, CD81⁺; CD19⁺, CD21⁻, CD81⁺; CD19⁺, CD21⁺, CD81⁻ [29]. Снижение популяции В-клеток под воздействием ВЭБ приводит к недостаточной выработке Ig, которые не способны своевременно эффективно нейтрализовать патоген [30].

Лабораторная диагностика

Для диагностики ВЭБ-инфекции используются общеклинические лабораторные показатели, результаты биохимических, иммунологических и молекулярно-биологических исследований. Для активной ВЭБ-инфекции характерны изменение количества лейкоцитов, эритроцитов, моноцитов, лимфоцитов, гемоглобина в крови, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ), превышение референсных значений аланин-аминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), билирубина, обнаружение протеинов в общем анализе мочи [31]. Нарушения клеточного звена иммунитета проявляются изменением соотношения CD8⁺/CD4⁺. Кроме того, отмечается снижение уровней интерферонов α и γ [32]. В перечень неспецифических маркеров также целесообразно включить определение уровней неоптерина и мелатонина. При вирусных инфекциях концентрация неоптерина в крови повышается задолго до виремии и обнаружения специфических антител к патогену, что позволяет эффективно использовать данный маркер для раннего выявления источников инфекции, в том числе среди доноров крови, органов и тканей. Концентрация мелатонина в крови при ре-

активации хронической ВЭБ-инфекции повышается постепенно и достигает максимума на 15–28-й день от начала репродукции ВЭБ [33].

К специфическим методам лабораторной диагностики относят выявление возбудителя (обнаружение генетического материала молекулярно-биологическими методами и антигенов иммунологическими методами) и антител к его белкам – капсидному (IgM VCA, IgG VCA), раннему (IgG EA) и нуклеарному (IgG EBNA) антигенам (таблица). Однако результаты таких исследований не дают информации о наличии у индивидуума вируснейтрализующих антител, например, к гликопротеину gp350. Отсутствие эффективных методов определения вируснейтрализующих антител на современном этапе не позволяет учёным дать исчерпывающую характеристику состояния гуморального иммунитета при ВЭБ-инфекции [34].

Если в клинической практике результаты лабораторных исследований необходимы в первую очередь для определения фазы заболевания (первичная острая, хроническая латентная ВЭБ-инфекция, её реактивация) и для оценки иммунного статуса пациента для его последующей коррекции, то комплексное использование различных методов позволяет решить ряд эпидемиологических задач:

- выявить источники инфекции и восприимчивый контингент [35];
- дать характеристику распространённости ВЭБ в популяции [36];
- оценить уровни и динамику заболеваемости активной ВЭБ-инфекцией [37–39];
- изучить иммунный статус на популяционном уровне для перспективной разработки новых средств и методов специфической и неспецифической профилактики и лечения ВЭБ-инфекции [29];

– оценить результаты исследования эффективности лекарственных и профилактических препаратов у пациентов с ВЭБ-инфекцией [34] и др.

Превалентность

ВЭБ признан одним из самых распространённых в человеческой популяции патогенов. По результатам проведённых исследований, превалентность маркеров хронической ВЭБ-инфекции (IgG VCA и IgG EBNA) среди взрослого населения достигает 90–100% [36], что сопоставимо только с распространённостью возбудителя ветряной оспы – около 95% [40]. Для сравнения: частота выявления IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа (ВПГ1) в указанной возрастной группе составляет 66,6%, 2-го типа (ВПГ2) – 13,2% [41], цитомегаловирусу (ЦМВ) – 45% [42].

Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о прямой связи превалентности маркеров хронической ВЭБ-инфекции с возрастом обследуемых. Так, частота выявления IgG VCA в популяции здоровых детей из Северного и Южного Китая растёт с 48,6 и 39,5% у детей до 1 года до 90,3 и 91,9% к 8–9 годам соответственно [43]. В Тегеране у лиц до 3 лет данный показатель достигает 50%, у взрослых 20–29 лет – 92,1%, 30–39 лет – 92,5%, старше 40 лет – 94,8% [44]. В Катаре при обследовании 673 доноров крови в возрасте 20 лет и старше было установлено, что превалентность по IgG VCA в возрастной группе 20–30 лет равнялась 96,0%, 31–40 лет – 97,3%, 41–50 лет – 100%, старше 50 лет – 100% [45]. В Варшаве при исследовании сывороток крови 90 медицинских сестер в возрасте 24–65 лет IgG VCA были обнаружены у 100% обследованных [46]. В Азербайджане из 500 здоровых лиц в возрасте от 49 до 75 лет IgG VCA имели 85,2% [47].

Таблица. Специфические методы лабораторной диагностики Эпштейна–Барр вирусной инфекции и интерпретация их результатов
Table. Specific methods of laboratory diagnostics of EBV infection and interpretation of its results

Фаза инфекции Infection phase	ДНК (или антиген) ВЭБ в крови EBV DNA (or antigen) in the blood	IgM VCA	IgG VCA	IgG EA	IgG EBNA
Отсутствие инфицирования Absence of infection	–	–	–	–	–
Инкубационный период Incubation period	±	–	–	–	–
Очень ранняя первичная инфекция Very early primary infection	+	+	–	–	–
Ранняя первичная инфекция Early primary infection	+	+	+	+	–
Поздняя первичная инфекция Late primary infection	±	±	+	+	±
Паст-инфекция Past infection	–	–	+	±	+
Хроническая инфекция, латентное течение Chronic infection, latent course	–	–	+	–	±
Хроническая инфекция, реактивация Chronic infection, reactivation	±	±	+	+	+

Примечание. ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр.

Note. EBV – Epstein–Barr virus.

В Российской Федерации в разные годы на маркеры ВЭБ-инфекции обследовались небольшие группы лиц, различающиеся по полу и возрасту. Так, из 137 воспитанников детских домов 3–16 лет IgG VCA выявлены у 123 человек (89,8%), в том числе в возрастной группе 3–6 лет этот показатель составил 87,5%, 7–10 лет – 87,3%, 11–16 лет – 93,1% [48]. У женщин в возрасте до 30 лет превалентность по IgG VCA равнялась 85,6%, старше 30 лет – 96,4% [49].

Наиболее масштабные исследования были проведены Санкт-Петербургским научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в 2006–2012 гг. Из обследованных 2322 человек в возрасте от 0 до 65 лет IgG EBNA были обнаружены у 37,6% детей до 1 года, 39,5% – 1–7 лет, 47,3% – 8–12 лет, 61,7% – 13–17 лет. При этом в группе лиц старше 18 лет данный маркер идентифицирован только у 41,8% обследованных, что указывает на снижение показателя серопревалентности у взрослых и не соотносится с данными зарубежных исследований. Авторы объясняют полученные результаты более интенсивным течением эпидемического процесса у молодого поколения в момент проведения исследования, чем 30–50 лет назад [50]. С другой стороны, снижение превалентности в старшей возрастной группе российских граждан может быть обусловлено различиями в выбранных маркерах (IgG EBNA, по сравнению с IgG VCA) и использованных наборов реагентов. Отсутствие других исследований, сопоставимых с данным, не позволяет однозначно говорить об истинных уровнях распространённости ВЭБ в нашей стране и её снижении во взрослой популяции и требует дальнейшего детального изучения проблемы. Кроме того, с момента проведения описанного исследования прошло более десяти лет, на протяжении которых интенсивность эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в нашей стране могла существенно измениться.

Подтверждением высказанных предположений стали результаты метаанализа распространённости ВЭБ в странах Европы и Азии в 2000–2019 гг. [51], в ходе которого были установлены:

- самые низкие показатели отмечены среди детей до 1 года и 1–2 лет (53,3 и 50,9%) с последующим ростом по мере увеличения возраста обследованных и повышением 90% в возрастных группах 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60 лет и старше.

- суммарная превалентность ВЭБ в странах Азии (86,7%) достоверно преобладала над таковой в Европе (76,3%), $p < 0,05$;

- показатели превалентности среди совокупного населения стран Европы и Азии выросли с 68,9% в 2000–2012 гг. до 89,6% в 2013–2019 гг., $p < 0,05$.

Заболееваемость

Выявленные особенности указывают не только на широкое распространение возбудителя в популяции человека, но и на высокую интенсивность эпидемического процесса ВЭБ-инфекции на современном этапе, которая может быть оценена в том числе при

помощи показателя заболеваемости. Однако практически во всех государствах имеются трудности в организации регистрации и достоверного учёта случаев первичной острой ВЭБ-инфекции. В ряде стран, в том числе в Российской Федерации, учёту подлежит ИМ, основным возбудителем которого является ВЭБ. В то же время описаны единичные случаи развития сходных клинических проявлений при цитомегаловирусной инфекции, а также при инфекции, вызванной ВГЧ-6. Это обстоятельство не позволяет однозначно отождествлять ИМ и первичную ВЭБ-инфекцию. Кроме того, клиника ИМ характерна не только для первичной, но и для реактивации хронической ВЭБ-инфекции [52, 53], а результаты лабораторных исследований указывают на наличие стёртого и бессимптомного течения активного инфекционного процесса [54]. В ряде стран официальная регистрация и статистический учёт случаев ИМ не осуществляются совсем [47]. Это затрудняет оценку заболеваемости первичной острой ВЭБ-инфекцией.

Тем не менее немногочисленные данные научной литературы свидетельствуют о росте частоты регистрации ИМ на протяжении последних лет. Так, в Великобритании число лиц, госпитализированных в стационары по поводу ИМ в 2002–2013 гг., существенно увеличилось [55]. На Украине с 1997 по 2013 г. отмечен продолжительный интенсивный подъём заболеваемости [56]. В публикациях отечественных авторов приводятся данные, характеризующие заболеваемость как в отдельных субъектах, так и в стране в целом. Рост показателей в 2006–2015 гг. отмечен в Пермском крае [38], в 2006–2017 гг. – в Иркутской области [39], в 2000–2006 и 2010–2016 гг. – в Набережных Челнах [57], в 2009–2013 гг. – в Архангельской области [58], в 2000–2016 гг. – в Российской Федерации в целом [37].

Микст-инфекции

В качестве вероятных причин ухудшения эпидемической обстановки по ВЭБ-инфекции называются повышение доступности средств и методов лабораторной диагностики [52], а также распространение других патогенов, изменяющих иммунологический статус популяции, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы гепатита В, С (ВГВ, ВГС), туберкулёз, COVID-19 [39].

Косвенным доказательством оппортунистической роли ВЭБ является рост показателей заболеваемости ИМ в Иркутской области на фоне эпидемии ВИЧ-инфекции [39]. Было показано, что ИМ является наиболее частым проявлением реактивации ВЭБ-инфекции у ВИЧ-позитивных лиц. Реже развиваются ВЭБ-ассоциированная интерстициальная пневмония, лейкоплакия языка, назофарингеальная карцинома и неходжкинская лимфома, включая лимфому Беркитта [59]. Так, клинические наблюдения за ВИЧ-позитивными украинскими пациентами с неходжкинскими лимфомами позволили заподозрить у них активную ВЭБ-инфекцию, что в последующем было подтверждено выявлением ДНК вируса в крови [60]. В Бразилии при обследовании 94 ВИЧ-инфицированных пациентов

ДНК ВЭБ в слюне идентифицирована в 100% случаев. При этом у 20 из включённых в исследование пациентов имелись проявления оральной лейкоплакии. Концентрация генетического материала ВЭБ в слюне ВИЧ-инфицированных с оральной лейкоплакией была значимо выше, чем без неё [61]. Аналогичные данные были получены в Индонезии [62]. Отдельный интерес представляют результаты исследования, проведённого американскими учёными, в ходе которого установлено влияние высокой концентрации ДНК ВЭБ в клетках периферической крови ВИЧ-позитивных пациентов на увеличение молекулярного разнообразия рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ [63]. Можно предположить, что ВЭБ играет определённую роль в эволюции ВИЧ, что, в свою очередь, приведёт к ухудшению эпидемической ситуации и потребует разработки новых подходов профилактики.

Результатов популяционных исследований, посвящённых коинфекции ВЭБ и ВГВ/ВГС в доступной отечественной и зарубежной литературе не обнаружено. Описаны единичные клинические случаи реактивации ВЭБ на фоне гепатита В [64]. Известно, что как ВЭБ, так и ВГВ и ВГС способны вызывать лимфопролиферативные процессы [65]. Кроме того, указанные возбудители обладают тропностью к гепатоцитам, что может определять как сочетанное, так и антагонистическое действие при одновременной персистенции в организме хозяина [66, 67]. Так, при обследовании 259 больных вирусными гепатитами А, В, С, D и гепатитом неуточнённой этиологии генетический материал вирусов герпеса обнаружен в 12% случаев. В структуре выявленных возбудителей превалировал ВЭБ (58,1%). Клиническое течение гепатита у лиц с сопутствующей ВЭБ-инфекцией расценивалось как более тяжёлое. У них достоверно чаще диагностировался цирроз печени [68]. При этом поражения печени, вызванные ВЭБ, у иммунокомпетентных пациентов характеризуются, как правило, лёгким и бессимптомным течением [69]. Тем не менее данная проблема остаётся малоизученной и открывает перспективы для дальнейших исследований.

Ещё одной инфекцией, связанной с существенной иммунологической перестройкой организма, является туберкулёз. Несмотря на некоторое снижение заболеваемости туберкулёзом, в Российской Федерации, её показатели остаются на высоком уровне [70] и почти вдвое превышают таковые в европейских странах [71]. Вероятно, по этой причине за рубежом исследованиям ВЭБ-инфекции в сочетании с туберкулёзом не уделяется должного внимания. Однако и в нашей стране данной проблеме посвящены только единичные публикации. Так, при обследовании 60 детей в возрасте от 6 мес до 6 лет с локальными формами первичного туберкулёза и туберкулёзной интоксикацией частота выявления генетического материала ВЭБ в пуле мононуклеарных клеток крови составила 35,3%. Ещё в 12% установлено сочетание ВЭБ и ВГЧ-6 [72]. В Москве у больных туберкулёзом описаны поражения центральной нервной системы, ассоциированные с ВЭБ [73]. В Омске в ходе клини-

ческого наблюдения за 381 пациентом с сочетанной патологией туберкулёза и ВИЧ-инфекции показано, что неблагоприятный исход лечения был сопряжён с наличием активной ВЭБ-инфекции [74].

Исследуемая патология рассматривается в качестве одной из основных причин летальных исходов пациентов не только с туберкулёзом, но и с иными инфекциями. В литературе описаны случаи смерти больных гриппом, находившихся на искусственной вентиляции лёгких, после реактивации ВЭБ-инфекции [75]. Однако особое внимание необходимо уделить сочетанию ВЭБ и COVID-19.

Первые описания единичных случаев выявления маркеров активной ВЭБ-инфекции у пациентов с COVID-19 датированы 2020 г. [76]. Результаты более детальных исследований опубликованы в 2021 г. Так, влияние реактивации ВЭБ на тяжесть течения COVID-19 впервые было проиллюстрировано российскими учёными в ходе исследования, проведённого весной 2020 г. (опубликовано в феврале 2021). Маркеры активной ВЭБ-инфекции выявлены у 80% больных COVID-19. При этом моноинфекция, вызванная SARS-CoV-2, протекала преимущественно в лёгкой форме, а тяжесть клинических проявлений, выражавшуюся в развитии интерстициальной пневмонии, определяло сочетанное течение SARS-CoV-2 и ВЭБ-инфекции. Реактивация ВЭБ на фоне COVID-19 развивалась у лиц, имевших низкие уровни IgG VCA и IgG EBNA [77].

Подтверждением высокой частоты реактивации ВЭБ-инфекции при COVID-19 стала работа итальянских исследователей, опубликованная в марте 2021 г., в которой из 103 пациентов, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, ДНК ВЭБ в крови была выявлена у 91 (88,3%) [77]. В июне 2021 г. в работе учёных из Турции и США показано, что у 66,7% пациентов с long-COVID также лабораторно подтверждена реактивация ВЭБ, свидетельствующая о том, что многие длительные симптомы не являются прямым действием вируса SARS-CoV-2 [78]. В апреле 2022 г. опубликованы результаты исследования, проведённого в г. Ухань (Китай), где показано, что из 217 пациентов с COVID-19 (30 умерли и 187 выписаны живыми) реактивация ВЭБ была выявлена только у 55 человек (25,3%). При этом значимо более высокая концентрация IgG EA имела место в крови умерших, по сравнению с выжившими [79].

Приведённые результаты свидетельствуют в первую очередь о параллельном развитии одновременно двух пандемий – COVID-19 и ВЭБ-инфекции, из которых вторая является более весомой по причине обусловленных ею медико-социальных и экономических потерь. Однако именно ей уделяется незаслуженно мало внимания.

Профилактика ВЭБ-инфекции

Несмотря на сложную эпидемическую обстановку по ВЭБ-инфекции, в данный момент в мире отсутствует система мер эффективной профилактики, охватывающая все звенья эпидемического процесса.

Описанные сложности диагностики, регистрации и учёта случаев заболеваний, наряду с длительностью и многогранностью клинических проявлений, отсутствием эффективных терапевтических стратегий, не позволяют своевременно выявлять, изолировать и лечить больных с активной ВЭБ-инфекцией [80]. В настоящее время ведётся активный поиск этиотропных лекарственных средств, способных подавлять репликацию ВЭБ [81, 82]. Используемые в современной клинической практике для лечения других герпесвирусных инфекций аналоги нуклеозидов не обладают надежной эффективностью в отношении данного патогена. Так, профилактический приём ацикловира или ганцикловира серонегативными к ВЭБ реципиентами трансплантата почек позволяет отсрочить, но не предотвратить развитие первичной ВЭБ-инфекции [83].

Дальнейшему распространению патогена способствует отсутствие действенных мер прерывания механизмов передачи в организованных коллективах и домашних очагах [84]. Пожизненная персистенция ВЭБ в организме хозяина с периодической сменой фаз латентного течения и реактивации обуславливает необходимость разработки мер специфической профилактики, нацеленных на защиту неинфицированного восприимчивого контингента. В зарубежных публикациях приводятся сведения о разработке кандидатных вакцин против ВЭБ, однако ни один из описанных препаратов до настоящего времени не прошёл все фазы клинических испытаний [85].

Заключение

Обзор отечественных и зарубежных публикаций показал, что на современном этапе существует высокая интенсивность эпидемического процесса ВЭБ-инфекции на территории всех государств, в которых проводились исследования. Основными показателями эпидемиологического неблагополучия являются убиквитарное распространение возбудителя в популяции человека и рост заболеваемости ИМ на протяжении последних лет. На ухудшение эпидемической ситуации по ВЭБ-инфекции оказывает влияние изменение иммунологической реактивности различных групп населения за счёт распространения ВИЧ, ВГВ, ВГС, возбудителя туберкулёза и SARS-CoV-2. Всё это позволяет отнести проблему к числу глобальных и определяет необходимость оперативного внедрения системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией и оптимизации комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий. Снижение бремени ВЭБ возможно только при консолидированном участии специалистов разного профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Бошняк Р.Е. и др. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. *Анализ риска здоровью*. 2020; (2): 135–42. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15>
2. Исаков В.А., ред. *Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей*. СПб.: СпецЛит; 2013.
3. Афонасьева Т.М. Значение Эпштейна–Барр вирусной инфекции в патологии беременности. Перинатальное инфицирование

плода. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19(11): 13–7. <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-11-13-17>

4. Агаева М.И., Агаева З.А. Характерные особенности течения герпесвирусных инфекций во время беременности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2022; (1): 49–55. <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.1.00118>
5. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Тутельян А.В., Боброва М.В. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2021; 98(6): 685–96. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-139>
6. Грешнякова В.А., Горячева Л.Г., Никифорова А.О. Инфекционный мононуклеоз: нетипичная манифестация. *Детские инфекции*. 2022; 21(1): 62–5. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-62-65>
7. Попкова М.И., Уткин О.В. Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в Нижегородской области в современный период. *Здоровье населения и среда обитания*. 2021; (4): 79–86. <https://doi.org/10.35627/22195238/20213374-7986>
8. Харитоновна Л.А., Соболева Н.Г. Роль инфекционного фактора при ювенильном ревматоидном артрите у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3): 59–63. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-59-63>
9. Бархатова Т.В., Сенягина Н.Е., Краснов В.В. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при хронической патологии почек у детей. *Медицинский альманах*. 2011; (6): 196–9.
10. Руженцова Т.А., Горелов А.В. Значение острых респираторных вирусных инфекций в развитии хронической патологии сердца у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; (3): 42–6.
11. Соломай Т.В. Патология желудочно-кишечного тракта при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Инфекционные болезни: Новости, мнения, обучение*. 2020; 9(3): 74–8. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-74-78>
12. Денисов Л.А. Федеральный проект «Укрепление общественного здоровья» как важнейшая составляющая национального проекта «Демография». *Санитарный врач*. 2021; (7): 40–55. <https://doi.org/10.33920/med-08-2107-04>
13. Cui X., Cao Z., Chen Q., Arjunaraja S., Snow A.L., Snapper C.M. Rabbits immunized with Epstein-Barr virus gH/gL or gB recombinant proteins elicit higher serum virus neutralizing activity than gp350. *Vaccine*. 2016; 34(34): 4050–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.021>
14. Correia S., Bridges R., Wegner F., Venturini C., Palser A., Middelcorp J.M., et al. Sequence variation of Epstein-Barr virus: viral types, geography, codon usage, and diseases. *J. Virol.* 2018; 92(22): e01132–18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01132-18>
15. Попкова М.И., Уткин О.В. Генетическое разнообразие вируса Эпштейна–Барр: современный взгляд на проблему. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2022; 99(1): 93–108. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-228>
16. Sullivan K., Isabel S., Khodai-Booran N., Paton T.A., Abdunoor M., Dipchand A.I., et al. Epstein-Barr virus latent gene EBNA-1 genetic diversity among transplant patients compared with patients with infectious mononucleosis. *Clin. Transplant.* 2019; 33(4): e13504. <https://doi.org/10.1111/ctr.13504>
17. Borozan I., Zapatka M., Frappier L., Ferretti V. Analysis of Epstein-Barr virus genomes and expression profiles in gastric adenocarcinoma. *J. Virol.* 2018; 92(2): e01239–17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01239-17>
18. Luo B., Liu M., Chao Y., Wang Y., Jing Y., Sun Z. Characterization of Epstein-Barr virus gp350/220 gene variants in virus isolates from gastric carcinoma and nasopharyngeal carcinoma. *Arch. Virol.* 2012; 157(2): 207–16. <https://doi.org/10.1007/s00705-011-1148-z>
19. Weiss E.R., Alter G., Ogembo J.G., Henderson J.L., Tabak B., Bakış Y., et al. High Epstein-Barr virus load and genomic diversity are associated with generation of gp350-specific neutralizing antibodies following acute infectious mononucleosis. *J. Virol.* 2016; 91(1): e01562–16. <https://doi.org/10.1128/JVI.01562-16>
20. Farrell P.J., White R.E. Do Epstein-Barr virus mutations and natural genome sequence variations contribute to disease? *Biomolecules*. 2021; 12(1): 17. <https://doi.org/10.3390/biom12010017>

21. Blazquez A.C., Berenstein A.J., Torres C., Izquierdo A., Lezama C., Moscatelli G., et al. Comprehensive evolutionary analysis of complete Epstein-Barr virus genomes from Argentina and other geographies. *Viruses*. 2021; 13(6): 1172. <https://doi.org/10.3390/v13061172>
22. Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Дидук С.В., Гончарова Е.В., Щербак Л.Н., Гурцевич В.Э. Структурно-функциональная характеристика онкогена LMP1 у больных с опухолями, ассоциированными и не ассоциированными с вирусом Эпштейна–Барр. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2016; 34(2): 71–5. <https://doi.org/10.18821/0208-0613-2016-34-2-71-75>
23. Kerr J.R. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J. Clin. Pathol.* 2019; 72(10): 651–8. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-205822>
24. Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Вирус Эпштейна–Барр (Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4): репликативные стратегии. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(4): 191–202. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-191-202>
25. van Zyl D.G., Mautner J., Delecluse H.J. Progress in EBV vaccines. *Front. Oncol.* 2019; 9: 104. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00104>
26. Shi T., Huang L., Chen Z., Tian J. Characteristics of primary Epstein-Barr virus infection disease spectrum and its reactivation in children, in Suzhou, China. *J. Med. Virol.* 2021; 93(8): 5048–57. <https://doi.org/10.1002/jmv.26941>
27. Buschle A., Hammerschmidt W. Epigenetic lifestyle of Epstein-Barr virus. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42(2): 131–42. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00792-2>
28. Jangra S., Yuen K.S., Botelho M.G., Jin D.Y. Epstein-Barr virus and innate immunity: Friends or Foes? *Microorganisms*. 2019; 7(6): 183. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7060183>
29. Триско А.А., Колесникова Н.В., Авдеева М.Г., Чудилова Г.А., Ломтагидзе Л.В. Особенности клеточного иммунитета при острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(4): 13–6.
30. van den Heuvel D., Jansen M.A., Bell A.I., Rickinson A.B., Jaddeo V.W., van Dongen J.J., et al. Transient reduction in IgA⁺ and IgG⁺ memory B cell numbers in young EBV-seropositive children: the Generation R Study. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 101(4): 949–56. <https://doi.org/10.1189/jlb.5VMAV0616-283R>
31. Наговицына Е.Б. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр-вирусной этиологии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016; (3): 45–50.
32. Требухов А.В., Жижелева В.Ю., Мальцева М.В., Найдюсая Н.А. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей – жителей Алтайского края. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019; (4): 30–40. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-4-30-40>
33. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Готвянская Т.П., Коноплева М.В., Давтян С.А., Суслов А.П. и др. Роль С-реактивного белка, неоптерина и мелатонина в диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Иммунология*. 2021; 42(5): 502–10. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-502-510>
34. Mutsunguma L.Z., Rodriguez E., Escalante G.M., Muniraju M., Williams J.C., Warden C., et al. Identification of multiple potent neutralizing and non- antibodies against Epstein-Barr virus protein with potential for clinical application and as reagents for mapping immunodominant epitopes. *Virology*. 2019; 536: 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2019.07.026>
35. Sharifipour S., Davoodi Rad K. Seroprevalence of Epstein-Barr virus among children and adults in Tehran, Iran. *New Microbes New Infect.* 2020; 34: 100641. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100641>
36. Михнева С.А., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В., Гришина Ю.Ю. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018; (10): 50–4. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2018-307-10-50-54>
37. Потапова Н.О., Софронова Л.В., Рысинская Т.К. Распространенность инфекционного мононуклеоза среди детей Пермского края. В кн.: *Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии»*. Пермь: Книжный формат; 2017: 188–91.
38. Баянова Т.А., Кудрявцева Д.П., Плотникова Ю.К., Ботвинкин А.Д. Изменение заболеваемости некоторыми герпесвирусами инфекциями в популяции с высокой превалентностью ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11(3): 75–84. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-3-75-84>
39. Koshy E., Mengting L., Kumar H., Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of zoster: A comprehensive review. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2018; 84(3): 251–62. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_1021_16
40. James C., Harfouche M., Welton N.J., Turner K.M., Abu-Raddad L.J., Gottlieb S.L., et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull. World Health Organ.* 2020; 98(5): 315–29. <https://doi.org/10.2471/BLT.19.237149>
41. Cannon M.J., Schmid D.S., Hyde T.B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev. Med. Virol.* 2010; 20(4): 202–13. <https://doi.org/10.1002/rmv.655>
42. Xiong G., Zhang B., Huang M.Y., Zhou H., Chen L.Z., Feng Q.S., et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in Chinese children: a retrospective study of age-specific prevalence. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099857>
43. Sharifipour S., Davoodi Rad K. Seroprevalence of Epstein-Barr virus among children and adults in Tehran, Iran. *New Microbes New Infect.* 2020; 34: 100641. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100641>
44. Smatti M.K., Yassine H.M., AbuOdeh R., AlMarawani A., Taleb S.A., Althani A.A., et al. Prevalence and molecular profiling of Epstein Barr virus (EBV) among healthy blood donors from different nationalities in Qatar. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189033>
45. Zajac P.W., Czarkowska-Paczek B., Wyczalkowska-Tomasik A. Prevalence and molecular epidemiology of CMV and EBV among nurses working in pediatrics, transplantology, and primary health care. *J. Occup. Health*. 2020; 62(1): e12112. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12112>
46. Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Джавадзаде С.Н., Солтанов А.А., Магамедли А.Ю. Серопозитивность в отношении вируса Эпштейна–Барр среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. *Биомедицина (Баку)*. 2018; (2): 6–9.
47. Краснов В.В., Позднякова М.А., Кулова Е.А., Обрядина А.П., Астраханцева И.В. Состояние иммунитета к герпетическим инфекциям у детей, воспитывающихся в детских домах. *Практическая медицина*. 2008; (6): 64.
48. Котлова В.Б., Кокорева С.П., Аралова Е.В., Разуваев О.А. Эпштейна–Барр вирусная инфекция в перинатологии. *Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке*. 2013; 15(8): 3–9.
49. Жебрун А.Б., Куляшова Л.Б., Ермоленко К.Д., Закревская А.В. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей и взрослых в С.-Петербурге по данным сероэпидемиологического исследования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; 90(6): 30–6.
50. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Блох А.И. Распространённость антител к вирусу Эпштейна–Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор и метаанализ. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021; 65(3): 276–86. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286>
51. Львов Н.Д., Дудукина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна–Барр вирусной инфекции. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2013; (3): 24–32.
52. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65(1): 37–44. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44>
53. Rostgaard K., Balfour H.N. Jr., Jarrett R., Erikstrup C., Pedersen O., Ullum H., et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
54. Kuri A., Jacobs B.M., Vickaryous N., Pakpour J., Middeldorp J.M., Giovannoni G., et al. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 912. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09049-x>
55. Трунова О.А., Романенко Т.А., Старенькова О.В., Сусидко В.В. Некоторые аспекты эпидемического процесса Эпштейна–Барр

- вирусной инфекции. *Университетская клиника*. 2017; (3–1): 204–9.
56. Аглымова Т.А., Хаертынова И.М., Нугманов Р.Т., Князева О.Ю. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе. *Практическая медицина*. 2017; (4): 56–62.
 57. Бурмагина И.А., Поздеева М.А., Агафонов В.М. Инфекционный мононуклеоз в северном регионе. *Санитарный врач*. 2014; (11): 38–41.
 58. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна–Барра, у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016; 93(6): 108–16.
 59. Шостакович-Корецкая Л.Р., Литвин К.Ю., Кушнерова Е.А., Белоконь А.А., Лесничая А.А., Маргитич И.Н. Течение ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ при разных вариантах терапевтической тактики: клинические случаи. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2018; 7(4): 508–17.
 60. Rosseto J.H.F., Tenório J.R., Mamana A.C., Tozetto-Mendoza T.R., Andrade N.S., Braz-Silva P.H., et al. Epstein-Barr virus oral shedding and viremia and their association with oral hairy leukoplakia in HIV+ individuals. *Oral Dis*. 2021. <https://doi.org/10.1111/odi.14001>
 61. Farisyi M.A., Sufiawati I. Detection of Epstein-Barr virus DNA in saliva of HIV-1-infected individuals with oral hairy leukoplakia. *Oral Dis*. 2020; 26(Suppl. 1): 158–60. <https://doi.org/10.1111/odi.13400>
 62. Chaillon A., Nakazawa M., Rawlings S.A., Curtin G., Caballero G., Scott B., et al. Subclinical cytomegalovirus and Epstein-Barr virus shedding is associated with increasing HIV DNA molecular diversity in Peripheral blood during suppressive antiretroviral therapy. *J. Virol*. 2020; 94(19): e00927-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00927-20>
 63. Кузнецов П.Л., Парыгин С.С. Клинический случай: микст инфицирование гепатитами А, В, D на фоне ВИЧ-инфекции с активацией вируса Эпштейна–Барр. В кн.: *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы II Международной (72 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов, II Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование»*. Екатеринбург; 2017: 294–9.
 64. Suarez F., Lortholary O., Hermine O., Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven. *Blood*. 2006; 107(8): 3034–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3679>
 65. Соломай Т.В., Семенов Т.А. Вирусные гепатиты В, С и инфекционный мононуклеоз: эпидемиологическое сходство и различия. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 27–34. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-27-34>
 66. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Иванова М.Ю. Роль Эпштейна–Барр вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии печени. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(5): 215–20. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220>
 67. Yurlov K.I., Masalova O.V., Kisteneva L.B., Khlupova I.N., Samokhvalov E.I., Malinovskaya V.V., et al. Human herpesviruses increase the severity of hepatitis. *Biology (Basel)*. 2021; 10(6): 483. <https://doi.org/10.3390/biology10060483>
 68. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections of the liver. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2020; 49(2): 331–46. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.008>
 69. Стерликов С.А., Лисовский С.Н., Кучерявая Д.А., Гордина А.В., Дергачев А.В. Динамика показателя заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации за последние 10 лет. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2019; (3): 86–7.
 70. Jackson C., Abubakar I. Ending tuberculosis in risk groups in Europe: challenges from travel and population movement. *Euro Surveill*. 2017; 22(12): 30489. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.12.30489>
 71. Богданова Е.В., Киселевич О.К., Юсубова А.Н., Панова О.В., Стаханов В.А., Батгиров Ф.А. Сопутствующие инфекции у детей, больных туберкулезом. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2008; (7): 59–65.
 72. Синицын М.В., Богородская Е.М., Родина О.В., Кубракова Е.П., Романова Е.Ю., Бугун А.В. Поражение центральной нервной системы у больных туберкулезом в современных эпидемиологических условиях. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018; 7(1): 111–20. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-00015>
 73. Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В., Назарова О.И., Фурсевич Л.Н. Оценка проявлений ВИЧ-инфекции и результатов лечения пациентов от туберкулеза в специализированном стационаре. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015; 7(1): 69–75.
 74. Cantan B., Luyt C.E., Martin-Loeches I. Influenza infections and emergent viral infections in intensive care unit. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 40(4): 488–97. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693497>
 75. Garcia-Martinez F.J., Moreno-Artero E., Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection. *Med. Clin. (Engl. Ed.)*. 2020; 155(7): 319–20. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.06.010>
 76. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Филатов Н.Н., Ведунова С.Л., Лавров В.Ф., Смирнова Д.И. и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(2): 152–61. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40>
 77. Paolucci S., Cassaniti I., Novazzi F., Fiorina L., Piralla A., Comolli G., et al. San Matteo Pavia COVID-19 Task Force. EBV DNA increase in COVID-19 patients with impaired lymphocyte subpopulation count. *Int. J. Infect. Dis*. 2021; 104: 315–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.051>
 78. Gold J.E., Okyay R.A., Licht W.E., Hurley D.J. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation. *Pathogens*. 2021; 10(6): 763. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060763>
 79. Meng M., Zhang S., Dong X., Sun W., Deng Y., Li W., et al. COVID-19 associated EBV reactivation and effects of ganciclovir treatment. *Immun. Inflamm. Dis*. 2022; 10(4): e597. <https://doi.org/10.1002/iid3.597>
 80. Соломай Т.В., Симонова Е.Г., Семенов Т.А. Научное обоснование создания и перспективы развития системы эпидемиологического надзора за инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022; 21(1): 21–31. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-21-31>
 81. Prichard M.N., Keith K.A., Quenelle D.C., Kern E.R. Activity and mechanism of action of N-methanocarbothymidine against herpesvirus and orthopoxvirus infections. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2006; 50(4): 1336–41. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.4.1336-1341.2006>
 82. Zaczyn V.L., Gershburg E., Davis M.G., Biron K.K., Pagano J.S. Inhibition of Epstein-Barr virus replication by a benzimidazole L-ribose: novel antiviral mechanism of 5, 6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-L-ribofuranosyl-1H-benzimidazole. *J. Virol*. 1999; 73(9): 7271–7. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.9.7271-7277.1999>
 83. Ville S., Imbert-Marcille B.M., Coste-Burel M., Garandeau C., Meurette A., Cantarovich D., et al. Impact of antiviral prophylaxis in adults Epstein-Barr Virus-seronegative kidney recipients on early and late post-transplantation lymphoproliferative disorder onset: a retrospective cohort study. *Transpl. Int*. 2018; 31(5): 484–94. <https://doi.org/10.1111/tri.13085>
 84. Соломай Т.В., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Семенов Т.А., Пантелеева Л.Г. Оценка эффективности средств химической дезинфекции в отношении вируса Эпштейна–Барр. *Дезинфекционное дело*. 2021; (3): 40–8. <https://doi.org/10.35411/2076-457X-2021-3-40-48>
 85. Cui X., Snapper C.M. Epstein Barr virus: Development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases. *Front. Immunol*. 2021; 12: 734471. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.734471>

REFERENCES

1. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Bosh'yan R.E., et al. Assessing risks of infection with herpes viruses during transfusion of donor blood and its components. *Analiz riska zdorov'yu*. 2020; (2): 135–42. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15.eng> (in Russian)
2. Isakov V.A., ed. *Herpesviral Infections in Human: Guidelines for Physicians [Gerpevirusnyye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachey]*. St. Petersburg: SpetsLit; 2013. (in Russian)
3. Afonas'eva T.M. The meaning of Epstein-Barr virus infection in pregnancy pathology. Perinatal infection of the fetus. *Zdorov'ye*

- i obrazovanie v XXI veke.* 2017; 19(11): 13–7. <https://doi.org/10.26787/mydha-2226-7425-2017-19-11-13-17> (in Russian)
4. Agaeva M.I., Agaeva Z.A. Characteristic features of the course of herpesvirus infections during pregnancy. *Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine.* 2022; (1): 49–55. <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.1.00118> (in Russian)
 5. Solomay T.V., Semenenko T.A., Tutel'yan A.V., Bobrova M.V. Epidemiological characteristics of Epstein-Barr virus infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii.* 2021; 98(6): 685–96. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-139> (in Russian)
 6. Greshnyakova V.A., Goryacheva L.G., Nikiforova A.O. Infectious mononucleosis: atypical manifestation. *Detskie infektsii.* 2022; 21(1): 62–5. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-62-65> (in Russian)
 7. Popkova M.I., Utkin O.V. Features of the epidemic process of infectious mononucleosis in the Nizhny Novgorod region in the modern period. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2021; (4): 79–86. <https://doi.org/10.35627/22195238/202133747986> (in Russian)
 8. Kharitonova L.A., Soboleva N.G. The role of the infectious factor in juvenile rheumatoid arthritis in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63(3): 59–63. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-59-63> (in Russian)
 9. Barkhatova T.V., Senyagina N.E., Krasnov V.V. The spreading of the markers of herpesviral infections in case of chronic pathology of kidneys of children. *Meditsinskiy al'manakh.* 2011; (6): 196–9. (in Russian)
 10. Ruzhentsova T.A., Gorelov A.V. The value of acute respiratory viral infections in the development of chronic heart failure disease in children. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2012; (3): 42–6. (in Russian)
 11. Solomay T.V. Pathology of the gastrointestinal tract in infection caused by the Epstein-Barr virus. *Infektsionnye bolezni: Novosti, mneniya, obuchenie.* 2020; 9(3): 74–8. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-74-78> (in Russian)
 12. Denisov L.A. Federal project “Strengthening public health” as the most important component of the national project “Demography”. *Sanitarnyy vrach.* 2021; (7): 40–55. <https://doi.org/10.33920/med-08-2107-04> (in Russian)
 13. Cui X., Cao Z., Chen Q., Arjunaraja S., Snow A.L., Snapper C.M. Rabbits immunized with Epstein-Barr virus gH/gL or gB recombinant proteins elicit higher serum virus neutralizing activity than gp350. *Vaccine.* 2016; 34(34): 4050–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.021>
 14. Correia S., Bridges R., Wegner F., Venturini C., Palser A., Middeldorp J.M., et al. Sequence variation of Epstein-Barr virus: viral types, geography, codon usage, and diseases. *J. Virol.* 2018; 92(22): e01132–18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01132-18>
 15. Popkova M.I., Utkin O.V. Genetic diversity of the Epstein-Barr virus: a modern view of the problem. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2022; 99(1): 93–108. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-228> (in Russian)
 16. Sullivan K., Isabel S., Khodai-Booran N., Paton T.A., Abdunoor M., Dipchand A.I., et al. Epstein-Barr virus latent gene EBNA-1 genetic diversity among transplant patients compared with patients with infectious mononucleosis. *Clin. Transplant.* 2019; 33(4): e13504. <https://doi.org/10.1111/ctr.13504>
 17. Borozan I., Zapatka M., Frappier L., Ferretti V. Analysis of Epstein-Barr virus genomes and expression profiles in gastric adenocarcinoma. *J. Virol.* 2018; 92(2): e01239–17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01239-17>
 18. Luo B., Liu M., Chao Y., Wang Y., Jing Y., Sun Z. Characterization of Epstein-Barr virus gp350/220 gene variants in virus isolates from gastric carcinoma and nasopharyngeal carcinoma. *Arch. Virol.* 2012; 157(2): 207–16. <https://doi.org/10.1007/s00705-011-1148-z>
 19. Weiss E.R., Alter G., Ogembo J.G., Henderson J.L., Tabak B., Bakış Y., et al. High Epstein-Barr virus load and genomic diversity are associated with generation of gp350-specific neutralizing antibodies following acute infectious mononucleosis. *J. Virol.* 2016; 91(1): e01562–16. <https://doi.org/10.1128/JVI.01562-16>
 20. Farrell P.J., White R.E. Do Epstein-Barr virus mutations and natural genome sequence variations contribute to disease? *Biomolecules.* 2021; 12(1): 17. <https://doi.org/10.3390/biom12010017>
 21. Blazquez A.C., Berenstein A.J., Torres C., Izquierdo A., Lezama C., Moscatelli G., et al. Comprehensive evolutionary analysis of complete Epstein-Barr virus genomes from Argentina and other geographies. *Viruses.* 2021; 13(6): 1172. <https://doi.org/10.3390/v13061172>
 22. Senyuta N.B., Smirnova K.V., Diduk S.V., Goncharova E.V., Shcherbak L.N., Gurtsevich V.E. Structural and functional characteristics of the LMP1 oncogene in patients with tumors associated and not associated with the Epstein-Barr virus. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2016; 34(2): 71–5. <https://doi.org/10.18821/0208-0613-2016-34-2-71-75> (in Russian)
 23. Kerr J.R. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J. Clin. Pathol.* 2019; 72(10): 651–8. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-205822>
 24. Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Epstein-Barr virus (Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4): replication strategies. *Voprosy virusologii.* 2020; 65(4): 191–202. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-191-202> (in Russian)
 25. van Zyl D.G., Mautner J., Delecluse H.J. Progress in EBV vaccines. *Front. Oncol.* 2019; 9: 104. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00104>
 26. Shi T., Huang L., Chen Z., Tian J. Characteristics of primary Epstein-Barr virus infection disease spectrum and its reactivation in children, in Suzhou, China. *J. Med. Virol.* 2021; 93(8): 5048–57. <https://doi.org/10.1002/jmv.26941>
 27. Buschle A., Hammerschmidt W. Epigenetic lifestyle of Epstein-Barr virus. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42(2): 131–42. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00792-2>
 28. Jangra S., Yuen K.S., Botelho M.G., Jin D.Y. Epstein-Barr virus and innate immunity: Friends or Foes? *Microorganisms.* 2019; 7(6): 183. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7060183>
 29. Trisko A.A., Kolesnikova N.V., Avdeeva M.G., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V. Peculiarities of cellular immunity in acute Epstein-Barr virus infection. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2015; 20(4): 13–6. (in Russian)
 30. van den Heuvel D., Jansen M.A., Bell A.I., Rickinson A.B., Jaddoe V.W., van Dongen J.J., et al. Transient reduction in IgA⁺ and IgG⁺ memory B cell numbers in young EBV-seropositive children: the Generation R Study. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 101(4): 949–56. <https://doi.org/10.1189/jlb.5VMAB0616-283R>
 31. Nagovitsyna E.B. Modern approaches to diagnostics and treatment of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2016; (3): 45–50. (in Russian)
 32. Trebukhov A.V., Zhizheleva V.Yu., Mal'tseva M.V., Naydovskaya N.A. Features of the immune status of often and longterm sick children – residents of the Altai territory. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2019; (4): 30–40. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-4-30-40> (in Russian)
 33. Solomay T.V., Semenenko T.A., Gotvyanskaya T.P., Konopleva M.V., Davtyan S.A., Suslov A.P., et al. The role of C-reactive protein, neopterin and melatonin in the diagnosis of Epstein-Barr virus infection. *Immunologiya.* 2021; 42(5): 502–10. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-502-510> (in Russian)
 34. Mutsvunguma L.Z., Rodriguez E., Escalante G.M., Muniraju M., Williams J.C., Warden C., et al. Identification of multiple potent neutralizing and non-antibodies against Epstein-Barr virus protein with potential for clinical application and as reagents for mapping immunodominant epitopes. *Virology.* 2019; 536: 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2019.07.026>
 35. Sharifpour S., Davoodi Rad K. Seroprevalence of Epstein-Barr virus among children and adults in Tehran, Iran. *New Microbes New Infect.* 2020; 34: 100641. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100641>
 36. Mikhneva S.A., Martynov Yu.V., Kukhtevich E.V., Grishina Yu.Yu. Infectious mononucleosis: a spatiotemporal manifestation of the epidemic process. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2018; (10): 50–4. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2018-307-10-50-54> (in Russian)
 37. Postanogova N.O., Sofronova L.V., Rysinskaya T.K. The prevalence of infectious mononucleosis among children of the Perm region. In: *Proceedings of the Interregional Scientific and Practical Conference with International Participation «Topical Issues of Pediatrics» [Materialy mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy pediatrii»]*. Perm': Knizhnyy format; 2017: 188–91. (in Russian)
 38. Bayanova T.A., Kudryavtseva D.P., Plotnikova Yu.K., Botvinkin A.D. The change in the incidence of some herpes virus

- infections in populations with a high prevalence of HIV infection. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2019; 11(3): 75–84. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-3-75-84>. (in Russian)
39. Koshy E., Mengting L., Kumar H., Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of zoster: A comprehensive review. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2018; 84(3): 251–62. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_1021_16
 40. James C., Harfouche M., Welton N.J., Turner K.M., Abu-Raddad L.J., Gottlieb S.L., et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull. World Health Organ.* 2020; 98(5): 315–29. <https://doi.org/10.2471/BLT.19.237149>
 41. Cannon M.J., Schmid D.S., Hyde T.B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev. Med. Virol.* 2010; 20(4): 202–13. <https://doi.org/10.1002/rmv.655>
 42. Xiong G., Zhang B., Huang M.Y., Zhou H., Chen L.Z., Feng Q.S., et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in Chinese children: a retrospective study of age-specific prevalence. *PLoS One.* 2014; 9(6): e99857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099857>
 43. Sharifipour S., Davoodi Rad K. Seroprevalence of Epstein-Barr virus among children and adults in Tehran, Iran. *New Microbes New Infect.* 2020; 34: 100641. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100641>
 44. Smatti M.K., Yassine H.M., AbuOdeh R., AlMarawani A., Taleb S.A., Althani A.A., et al. Prevalence and molecular profiling of Epstein Barr virus (EBV) among healthy blood donors from different nationalities in Qatar. *PLoS One.* 2017; 12(12): e0189033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189033>
 45. Zając P.W., Czarkowska-Pączek B., Wyczałkowska-Tomasik A. Prevalence and molecular epidemiology of CMV and EBV among nurses working in pediatrics, transplantology, and primary health care. *J. Occup. Health.* 2020; 62(1): e12112. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12112>
 46. Akhmedov Yu.A., Mamedov M.K., Dzhavadzade S.H., Soltanov A.A., Magamedli A.Yu. Seropositivity to Epstein-Barr virus among oncological patients and healthy persons living in Azerbaijan. *Biomeditsina (Baku)*. 2018; (2): 6–9. (in Russian)
 47. Astrakhantseva I.V. The state of immunity to herpetic infections in children brought up in orphanages. *Prakticheskaya meditsina.* 2008; (6): 64. (in Russian)
 48. Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Aralova E.V., Razuvaev O.A. Epstein-Barr viral infection in perinatology. *Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2013; 15(8): 3–9. (in Russian)
 49. Zhebrun A.B., Kulyashova L.B., Ermolenko K.D., Zakrevskaya A.V. Spread of herpesvirus infections in children and adults in St. Petersburg according to seroepidemiologic study data. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2013; 90(6): 30–6. (in Russian)
 50. Solomay T.V., Semenenko T.A., Blokh A.I. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in different age groups in Europe and Asia: a systematic review and meta-analysis. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii.* 2021; 65(3): 276–86. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286> (in Russian)
 51. L'vov N.D., Dudukina E.A. Key issues of current and diagnosis of Epstein-Barr virus infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2013; (3): 24–32. (in Russian)
 52. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpes virus infection. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020; 65(1): 37–44. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44> (in Russian)
 53. Rostgaard K., Balfour H.H. Jr., Jarrett R., Erikstrup C., Pedersen O., Ullum H., et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One.* 2019; 14(12): e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
 54. Kuri A., Jacobs B.M., Vickaryous N., Pakpoor J., Middeldorp J.M., Giovannoni G., et al. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health.* 2020; 20(1): 912. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09049-x>
 55. Trunova O.A., Romanenko T.A., Staren'kova O.V., Susidko V.V. Some aspects of the epidemic process of Epstein-Barr viral infection. *Universitetskaya klinika.* 2017; (3-1): 204–9. (in Russian)
 56. Aglyamova T.A., Khaertynova I.M., Nugmanov R.T., Knyazeva O.Yu. Population aspects of the epidemiology of herpes viral infections in a large industrial city. *Prakticheskaya meditsina.* 2017; (4): 56–62. (in Russian)
 57. Burmagina I.A., Pozdeeva M.A., Agafonov V.M. Infectious mononucleosis the northern region. *Sanitarnyy vrach.* 2014; (11): 38–41. (in Russian)
 58. Puzyreva L.V., Safonov A.D. Infections caused by the Epstein-Barr virus in HIV-infected patients. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2016; 93(6): 108–16. (in Russian)
 59. Shostakovich-Koretskaya L.R., Litvin K.Yu., Kushnerova E.A., Belokon' A.A., Lesnichaya A.A., Margitich I.N. The course of non-Hodgkin's lymphomas associated with Epstein-Barr in patients with HIV with different variants of therapeutic tactics: clinical cases. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya.* 2018; 7(4): 508–17. (in Russian)
 60. Rosseto J.H.F., Tenório J.R., Mamana A.C., Tozetto-Mendoza T.R., Andrade N.S., Braz-Silva P.H., et al. Epstein-Barr virus oral shedding and viremia and their association with oral hairy leukoplakia in HIV+ individuals. *Oral Dis.* 2021. <https://doi.org/10.1111/odi.14001>
 61. Farisyi M.A., Sufiawati I. Detection of Epstein-Barr virus DNA in saliva of HIV-1-infected individuals with oral hairy leukoplakia. *Oral Dis.* 2020; 26(Suppl. 1): 158–60. <https://doi.org/10.1111/odi.13400>
 62. Chaillon A., Nakazawa M., Rawlings S.A., Curtin G., Caballero G., Scott B., et al. Subclinical cytomegalovirus and Epstein-Barr virus shedding is associated with increasing HIV DNA molecular diversity in Peripheral blood during suppressive antiretroviral therapy. *J. Virol.* 2020; 94(19): e00927-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00927-20>
 63. Kuznetsov P.L., Parygin S.S. Clinical cases: mixed infection with hepatitis A, B, D against HIV infection with activation of the Epstein-Barr virus. In: «Topical Issues of Modern Medical Science and Healthcare»: Materials of the II International (72 All-Russian) Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, the II All-Russian Forum of Medical and Pharmaceutical Universities «For Quality Education» [«Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsinskoy nauki i zdravookhraneniya»: Materialy II Mezhdunarodnoy (72 Vserossiyskoy) nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchennykh i studentov, II Vserossiyskogo foruma meditsinskikh i farmatsevticheskikh vuzov «Za kachestvennoe obrazovanie»]. Ekaterinburg; 2017: 294–9. (in Russian)
 64. Suarez F., Lortholary O., Hermine O., Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven. *Blood.* 2006; 107(8): 3034–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3679>
 65. Solomay T.V., Semenenko T.A. Viral hepatitis B, C and infectious mononucleosis: epidemiological similarities and differences. *Voprosy virusologii.* 2020; 65(1): 27–34. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-27-34> (in Russian)
 66. Solomay T.V., Semenenko T.A., Ivanova M.Yu. The role of Epstein-Barr viral infection and hepatitis B and C in liver pathology. *Voprosy virusologii.* 2019; 64(5): 215–20. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220> (in Russian)
 67. Yurlov K.I., Masalova O.V., Kisteneva L.B., Khlopova I.N., Samokhvalov E.I., Malinovskaya V.V., et al. Human herpesviruses increase the severity of hepatitis. *Biology (Basel).* 2021; 10(6): 483. <https://doi.org/10.3390/biology10060483>
 68. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections of the liver. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2020; 49(2): 331–46. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.008>
 69. Sterlikov S.A., Lisovskiy S.N., Kucheryavaya D.A., Gordina A.V., Dergachev A.V. Dynamics of tuberculosis incidence in the Russian Federation over the past 10 years. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya.* 2019; (3): 86–7. (in Russian)
 70. Jackson C., Abubakar I. Ending tuberculosis in risk groups in Europe: challenges from travel and population movement. *Euro Surveill.* 2017; 22(12): 30489. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.12.30489>
 71. Bogdanova E.V., Kiselevich O.K., Yusubova A.N., Panova O.V., Stakhanov V.A., Batyrov F.A. Accompanying infections in children with TB. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina.* 2008; (7): 59–65. (in Russian)
 72. Sinitsyn M.V., Bogorodskaya E.M., Rodina O.V., Kubrakova E.P., Romanova E.Yu., Bugun A.V. The damage of the central nervous system in the patients with tuberculosis in modern epidemiological conditions. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.*

- 2018; 7(1): 111–20. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-00015> (in Russian)
73. Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V., Nazarova O.I., Fursevich L.N. Manifestations of HIV infection associated with the results of treatment of tuberculosis in patients admitted to a specialized hospital. *VICh-infektsiya i immunosupressii*. 2015; 7(1): 69–75. (in Russian)
 74. Cantan B., Luyt C.E., Martin-Loeches I. Influenza infections and emergent viral infections in intensive care unit. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 40(4): 488–97. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693497>
 75. García-Martínez F.J., Moreno-Artero E., Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection. *Med. Clin. (Engl. Ed.)*. 2020; 155(7): 319–20. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.06.010>
 76. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Vedunova S.L., Lavrov V.F., Smirnova D.I., et al. Reactivation of Epstein-Barr virus (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4) infection during Covid-19: epidemiological features. *Voprosy virusologii*. 2021; 66(2): 152–61. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40> (in Russian)
 77. Paolucci S., Cassaniti I., Novazzi F., Fiorina L., Piralla A., Comolli G., et al. San Matteo Pavia COVID-19 Task Force. EBV DNA increase in COVID-19 patients with impaired lymphocyte subpopulation count. *Int. J. Infect. Dis*. 2021; 104: 315–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.051>
 78. Gold J.E., Okyay R.A., Licht W.E., Hurley D.J. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation. *Pathogens*. 2021; 10(6): 763. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060763>
 79. Meng M., Zhang S., Dong X., Sun W., Deng Y., Li W., et al. COVID-19 associated EBV reactivation and effects of ganciclovir treatment. *Immun. Inflamm. Dis*. 2022; 10(4): e597. <https://doi.org/10.1002/iid3.597>
 80. Solomay T.V., Simonova E.G., Semenenko T.A. Scientific substantiation of the creation and prospects for the development of an epidemiological surveillance system for infection caused by the Epstein-Barr virus. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2022; 21(1): 21–31. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-21-31> (in Russian)
 81. Prichard M.N., Keith K.A., Quenelle D.C., Kern E.R. Activity and mechanism of action of N-methanocarbothymidine against herpesvirus and orthopoxvirus infections. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2006; 50(4): 1336–41. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.4.1336-1341.2006>
 82. Zacny V.L., Gershburg E., Davis M.G., Biron K.K., Pagano J.S. Inhibition of Epstein-Barr virus replication by a benzimidazole L-riboside: novel antiviral mechanism of 5, 6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-L-ribofuranosyl-1H-benzimidazole. *J. Virol*. 1999; 73(9): 7271–7. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.9.7271-7277.1999>
 83. Ville S., Imbert-Marcille B.M., Coste-Burel M., Garandeau C., Meurette A., Cantarovich D., et al. Impact of antiviral prophylaxis in adults Epstein-Barr Virus-seronegative kidney recipients on early and late post-transplantation lymphoproliferative disorder onset: a retrospective cohort study. *Transpl. Int*. 2018; 31(5): 484–94. <https://doi.org/10.1111/tri.13085>
 84. Solomay T.V., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Semenenko T.A., Panteleeva L.G. Evaluation of the effectiveness of chemical disinfection agents against the Epstein-Barr virus. *Dezinfektsionnoe delo*. 2021; (3): 40–8. <https://doi.org/10.35411/2076-457X-2021-3-40-48> (in Russian)
 85. Cui X., Snapper C.M. Epstein Barr virus: Development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases. *Front. Immunol*. 2021; 12: 734471. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.734471>