

Клинико-лабораторные особенности первичной острой и реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей (систематический обзор и метаанализ)

М. М. Куликова^{1,2}, Т. В. Соломай^{2,3}, Т. А. Семенов^{4,5}

¹ООО «Вега-М», Московская область, г. Сергиев Посад, Россия

²Межрегиональное управление №1 ФМБА России, г. Москва, Россия

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России, г. Москва, Россия

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

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

На настоящий момент клинико-лабораторные особенности первичной острой и реактивации хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), до конца не изучены.

Цель — выявить клинико-лабораторные особенности первичной острой и реактивации хронической ВЭБ-инфекции у детей в возрасте 0—17 лет.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор и метаанализ научных публикаций, поиск которых осуществлялся по библиографическим базам PubMed, Cyberleninka, eLibrary, а также с использованием научной сети Researchgate. Общее число результатов поиска по ключевым словам составило 1830 публикаций, из которых по результатам отбора в исследование включены 26. Метаанализу подвергнуты 1318 случаев активной ВЭБ-инфекции, в том числе 917 — острой первичной и 401 — реактивации.

Результаты. Отличительными признаками первичной острой ВЭБ-инфекции являются лихорадка, генерализованная лимфаденопатия, увеличение шейных лимфоузлов, острый тонзиллит, экзантема, превышение референсных значений АЛТ, лейкоцитоз, наличие атипичных мононуклеаров. При реактивации хронической ВЭБ-инфекции клинические проявления менее выраженные, однако в 24% случаев заболевание сопровождается развитием интерстициальной пневмонии. Характерными признаками являются гипертрофия лимфоэпителиального глоточного кольца и тимомегалия, не описанные при первичной острой инфекции.

Заключение. Выявленные клинико-лабораторные различия между первичной острой и реактивацией хронической ВЭБ-инфекции у детей 0—17 лет могут быть использованы для дифференциальной диагностики указанных состояний.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, ВЭБ-инфекция, первичная острая инфекция, реактивация, инфекционный мононуклеоз, метаанализ, систематический обзор

Clinical and laboratory differences between primary acute and reactivation of chronic Epstein-Barr viral infection in children (systematic review and meta-analysis)

M. M. Kulikova^{1,2}, T. V. Solomay^{2,3}, T. A. Semenenko^{4,5}

¹«Vega-M», 141300, Moscow region, SergievPosad

²The Regional Department No. 1 of the FMBA of Russia, Moscow

³I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

⁴FSBI «National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁵Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

At the moment, the clinical differences between primary acute and reactivation of chronic infection caused by Epstein-Barr virus (EBV) have not been fully studied.

The aim is to identify clinical and laboratory differences between primary acute and reactivation of chronic EBV infection in children aged 0—17 years.

Materials and methods. A systematic review and meta-analysis of publications was carried out, which were searched through the bibliographic databases PubMed, Cyberleninka, eLibrary, as well as using the Researchgate scientific network. The total number of keyword search results was 1,830 publications, of which 26 were included in the study according to the results of the selection. 1318 cases of active EB infection were subjected to meta-analysis, including 917 cases of acute primary and 401 cases of reactivation.

Results. Distinctive signs of primary acute EBV infection are fever, generalized lymphadenopathy, enlargement of cervical lymph nodes, acute tonsillitis, exanthema, excess of ALT reference values, leukocytosis, the presence of atypical mononuclears. With the reactivation of chronic EBV infection, the clinical manifestations are less pronounced, but in 24% of cases the disease is accompanied by the development of interstitial pneumonia. Characteristic signs are hypertrophy of the lymphoepithelial pharyngeal ring and thymomegaly, not described in primary acute infection.

Conclusion. The revealed clinical and laboratory differences between primary acute and reactivation of chronic EBV infection in children aged 0—17 years can be used for differential diagnosis of these conditions.

Keywords: Epstein-Barr virus, EBV infection, primary acute infection, reactivation, infectious mononucleosis, meta-analysis, systematic review

Для цитирования: Куликова М. М., Т. В. Соломай, Т. А. Семенов. Клинико-лабораторные особенности первичной острой и реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей (систематический обзор и метаанализ). Детские инфекции. 2022; 21(1):49-55
doi.org/10.22267/2072-8107-2022-21-1-49-55

For citation: Kulikova M.M., Solomay T.V., Semenenko T.A. Clinical and laboratory differences between primary acute and reactivation of chronic Epstein-Barr viral infection in children (systematic review and meta-analysis). *Detskie Infektsii=Children Infections*. 2022; 21(1):49-55
doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-49-55

Информация об авторах:

Куликова Марина Михайловна (M. Kulikova), врач-педиатр, ООО «Вега-М», Московская обл., г. Сергиев Посад; главный специалист-эксперт, Межрегиональное управление №1 ФМБА России, г. Москва; seaweav@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4237-3716>

Соломай Татьяна Валерьевна (T. Solomay), к.м.н., заместитель руководителя Межрегионального управления №1 ФМБА России; старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва, Российская Федерация; solomay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

Семенов Татьяна Анатольевна (T. Semenenko), д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, профессор кафедры инфектологии и вирусологии, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация; semenenko@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Первичная острая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), известна как инфекционный мононуклеоз, который регистрируется преимущественно в детском возрасте. Купирование клинических проявлений болезни не сопровождается освобождением от возбудителя, который в дальнейшем пожизненно персистирует в организме хозяина. При этом периоды скрытого (латентного) течения сменяются реактивациями [1].

На настоящий момент установлено, что реактивация хронической ВЭБ-инфекции может протекать как бессимптомно, так и с выраженными клиническими проявлениями в виде мононуклеозоподобного синдрома [2, 3]. Однако, клинические различия первичной острой и реактивации хронической инфекции до конца не изучены.

Не представляется возможным отличить первичную острую ВЭБ-инфекцию от реактивации и по возрастно-половому признаку. Исследования показали, что лица мужского и женского пола вовлекаются в эпидемический процесс в равной степени [4]. Несмотря на то, что первичная острая инфекция чаще регистрируется у детей 3–6 и 7–14 лет, в этих же возрастных группах может иметь место и реактивация хронической ВЭБ-инфекции [5, 6]. Также необходимо отметить низкие уровни заболеваемости инфекционным мононуклеозом взрослого населения, которые, с одной стороны, обусловлены высокой распространенностью ВЭБ среди лиц 18 лет и старше, с другой — могут быть следствием недоучета случаев реактивации, которая ввиду многообразия клинических проявлений и разной степени их выраженности остается нераспознанной, либо скрывается под различными клиническими масками, и часто является диагностической находкой [7, 8].

Еще одной проблемой верификации диагноза является низкая доступность методов лабораторной диагностики ВЭБ-инфекции и неоднозначная трактовка результатов исследований [9].

Вышеизложенное наряду с неуклонным ростом заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации [10, 11] определяет актуальность поиска клинико-лабораторных различий первичной острой и реактивации хронической ВЭБ-инфекции.

Цель работы — выявить клинико-лабораторные различия первичной острой и реактивации хрониче-

ской ВЭБ-инфекции у детей путем систематического обзора и метаанализа публикаций.

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего исследования стали научные публикации, поиск которых осуществлялся по библиографическим базам PubMed, Cyberleninka, eLibrary, а также с использованием научной сети Researchgate.

Период поиска — с 18.10.2020 по 03.04.2021; глубина поиска — 1999–2020 гг. Были использованы следующие ключевые слова: «ВЭБ-инфекция у детей» и «Epstein-Barr infection in children». Общее число результатов поиска по ключевым словам составило 1830 публикаций, из которых после исключения повторов осталось 943. На следующем этапе проводилась оценка резюме на соответствие цели исследования, в результате чего было отобрано 74 работы, при этом полный текст был доступен только для 48 из них.

Критериями включения полнотекстовых публикаций в исследование были наличие информации о:

- периоде и территории проведения исследования;

- числе лиц с подтвержденным серологическими или серологическими и молекулярно-биологическими методами диагнозом активной ВЭБ-инфекции, в том числе первичной острой и реактивации;

- возрасте лиц с активной ВЭБ-инфекцией в интервале 0–17 лет;

- частоте встречаемости у лиц с первичной острой и реактивацией ВЭБ-инфекции клинических проявлений болезни и отклонений от референсных значений результатов клинического и биохимического анализов крови (далее — признаков).

Критерии исключения:

- возраст 18 лет и старше;

- отсутствие подтверждения диагноза серологическими методами исследования.

Таким образом, был сформирован окончательный список, состоящий из 26 публикаций, включающий 13 статей, опубликованных на русском языке и 13 — зарубежных авторов.

В зависимости от территории проведения исследований русскоязычные публикации распределились следующим образом: 3 — г. Ростов-на-Дону; по 2 — г. Москва, Санкт-Петербург, Воронеж; по 1 — г. Но-

восиберск, Красноярск, Рязань и Уфа. Иностранские публикации соотносили место проведения исследований со следующими странами: Китай — 4; Южная Корея — 3; Япония — 2; Швеция, Канада, Германия и Испания — по 1 статье.

Минимальный размер выборки составил 1 человек, максимальный — 149. Всего в исследование включено 1318 случаев активной ВЭБ-инфекции, в том числе 917 — острой первичной и 401 — реактивации. Средний возраст лиц с первичной острой инфекцией составил 10,9 (95% ДИ 9,2–12,6), реактивацией хронической — 11,6 (95% ДИ 9,3–13,9) лет, различия недостоверны ($p > 0,05$).

Пациенты с острой первичной ВЭБ-инфекцией имели серологический профиль IgMVCA + / IgGЕА ± ± / IgGVCA ± или IgMVCA ± / IgGЕА + / IgGVCA ±; с реактивацией хронической ВЭБ-инфекции — IgMVCA ± ± / IgGЕА + / IgGVCA + / IgGЕВNА + или IgMVCA + ± / IgGЕА ± / IgGVCA + / IgGЕВNА +.

Извлечение данных проводили по следующим клиническим проявлениям: лихорадка; генерализованная лимфаденопатия; увеличение шейных лимфоузлов; острый тонзиллит; гипертрофия лимфоэпителиального глоточного кольца; гепатомегалия; спленомегалия; экзантема; интерстициальная пневмония; тимомегалия; превышение референсных значений аланинаминотрансферазы (АЛТ); моноцитоз; лейкоцитоз; лейкопения; тромбоцитопения; уровень гемоглобина ниже референсного значения; наличие атипичных мононуклеаров.

Извлеченные данные были подвергнуты метаанализу. Для каждого признака определялась частота

встречаемости у лиц с острой первичной и реактивацией хронической ВЭБ-инфекции. Достоверность различий оценивалась по 95% доверительному интервалу (ДИ), $p < 0,05$. Критерий Хиггинса-Томпсона (I^2) использовался для оценки гетерогенности исходных данных, которая принималась как высокая при $I^2 > 75\%$ [12].

Результаты и их обсуждение

Результаты метаанализа представлены в таблице 1 [13–35] и на рисунке 1.

Из представленных данных видно, что тремя самыми распространенными проявлениями первичной острой ВЭБ-инфекции были лихорадка (67,6% (95%; ДИ 64,6–70,6), генерализованная лимфаденопатия (43,3% (95%; ДИ 40,1–46,5) и гепатомегалия (29,2% (95%; ДИ 26,3–32,1). Аналогичная триада при реактивации хронической ВЭБ-инфекции представлена гипертрофией лимфоэпителиального глоточного кольца (34,4% (95%; ДИ 29,8–39,0), генерализованной лимфаденопатией (29,2% (95%; ДИ 24,7–33,7) и гепатомегалией (27,2% (95%; ДИ 22,8–31,6).

В перечень наиболее редких проявлений первичной острой ВЭБ-инфекции вошли тромбоцитопения (2,6% (95%; ДИ 1,6–3,6), интерстициальная пневмония (1,6% (95%; ДИ 0,8–2,4) и лейкопения (0,9% (95%; ДИ 0,6–1,2); реактивации — увеличение шейных лимфоузлов (2,7% (95%; ДИ 1,1–4,3), моноцитоз (2,2% (95%; ДИ 0,8–3,6), атипичные мононуклеары (0,75% (95%; ДИ 0–1,6).

Необходимо отметить, что из всех проявлений, вошедших в метаанализ, у пациентов с первичной острой ВЭБ-инфекцией не было ни одного случая, указы-

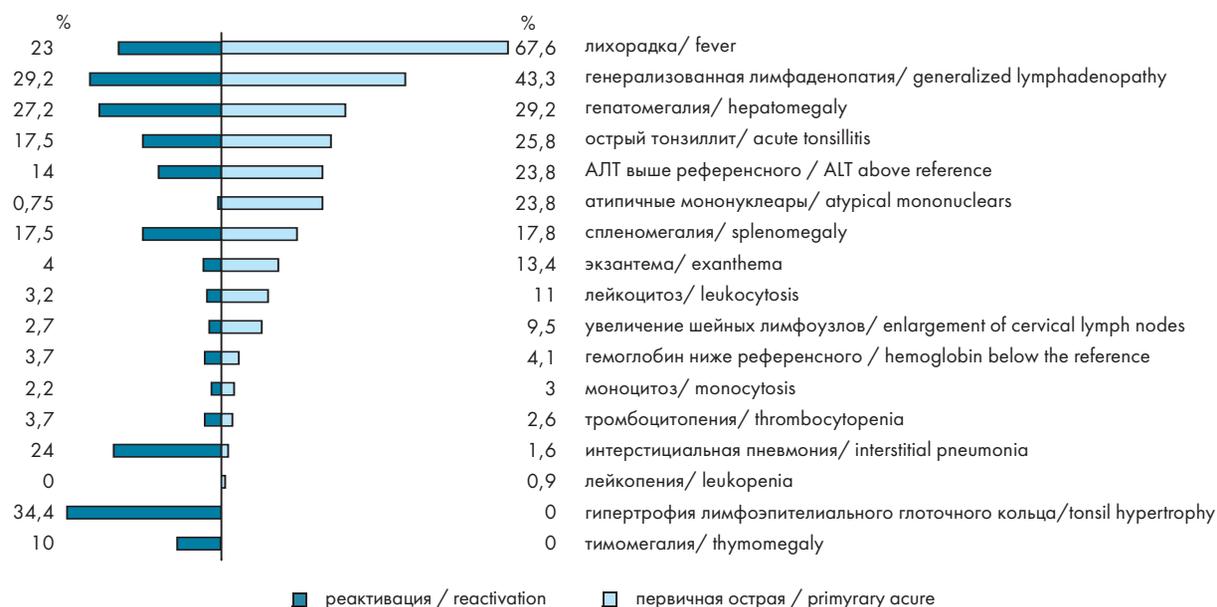


Рисунок 1. Частота клинико-лабораторных проявлений первичной острой и реактивации хронической ВЭБ-инфекции у детей 0–17 лет (%)

Figure 1. Frequency of clinical and laboratory manifestations of primary acute and reactivation of chronic EBV infection in children aged 0–17 years (%)

Таблица 1. Клинико-лабораторные проявления первичной острой и реактивации хронической ВЭБ-инфекции у детей 0–17 лет
Table 1. Clinical and laboratory manifestations of primary acute and reactivation of chronic EBV infection in children 0–17 years old [1–3, 13–35]

№	Признаки Signs	Первичная острая ВЭБ-инфекция (917 случаев) Primary acute EBV infection (917 cases)			Реактивация хронической ВЭБ-инфекции (401 случай) Reactivation of chronic EBV infection (401 cases)		
		абс. abs	%	95% ДИ 95%CI	абс. abs	%	95% ДИ 95%CI
1	Лихорадка / fever	620	67,6	64,6–70,6	92	23	18,8–27,1
2	Генерализованная лимфаденопатия/ generalized lymphadenopathy	397	43,3	40,1–46,5	117	29,2	24,7–33,7
3	Увеличение шейных лимфоузлов/ enlargement of cervical lymph nodes	87	9,5	8,6–10,4	11	2,7	1,1–4,3
4	Острый тонзиллит / acute tonsillitis	236	25,8	22,9–28,6	70	17,5	13,8–21,2
5	Гипертрофия лимфоэпителиального глоточного кольца/ hypertrophy of the lymphoepithelial pharyngealring	не описана / not described			138	34,4	29,8–39,0
6	Гепатомегалия / hepatomegaly	268	29,2	26,3–32,1	109	27,2	22,8–31,6
7	Спленомегалия / splenomegaly	163	17,8	15,3–20,3	70	17,5	13,8–21,2
8	Экзантема / exanthema	123	13,4	11,2–15,6	16	4	2,0–5,9
9	Интерстициальная пневмония / interstitial pneumonia	15	1,6	0,8–2,4	96	24	19,8–28,2
10	Тимомегалия / thymomegaly	не описана / not described			40	10,0	7,0–12,9
11	Превышение референсных значений АЛТ/ exceeding the reference values of ALT	219	23,8	21,0–26,5	58	14	10,6–17,4
12	Моноцитоз / monocytosis	28	3	1,9–4,1	9	2,2	0,8–3,6
13	Лейкоцитоз / leukocytosis	101	11	9,0–13,0	13	3,2	1,5–4,9
14	Лейкопения / leukopenia	8	0,9	0,6–1,2	не описана / not described		
15	Тромбоцитопения / thrombocytopenia	24	2,6	1,6–3,6	15	3,7	2,8–4,6
16	Уровень гемоглобина ниже референсного значения/ the hemoglobin level is below the reference value	38	4,1	2,8–5,4	15	3,7	2,8–4,6
17	Атипичные мононуклеары / atypical mononuclears	221	23,8	21,0–26,5	3	0,75	0–1,6

вающего на гипертрофию лимфоэпителиального глоточного кольца и тимомегалию, с реактивацией — лейкопению.

Установлена достоверно более высокая частота регистрации лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, увеличения шейных лимфоузлов, острого тонзиллита, экзантемы, превышения референсных значений АЛТ, лейкоцитоза и атипичных мононуклеаров при первичной острой по сравнению с реактивацией хронической ВЭБ-инфекции ($p < 0,05$). В то же время у лиц с реактивацией хронической ВЭБ-инфекции значимо чаще выявлялась интерстициальная пневмония ($p < 0,05$).

Следует отметить, что частоты таких проявлений как гепато- и спленомегалия, моноцитоз, тромбоцитопения,

уровень гемоглобина ниже референсного значения при первичной острой и реактивации хронической ВЭБ-инфекции были сопоставимы и не имели достоверных различий ($p > 0,05$).

В результате оценки обобщенной гетерогенности было получено значение критерия Хиггинса-Томпсона (I^2) равное 97,2%, ($p < 0,05$).

Результаты метаанализа позволили выявить различия между первичной острой и реактивацией хронической ВЭБ-инфекции, необходимые для дифференциальной диагностики этих двух состояний.

Ранее проведенные исследования указывают на низкую осведомленность медицинского персонала по вопросам клиники и диагностики ВЭБ-инфекции [36], в связи с чем настоящая работа является актуальной и

своевременной и нацелена на поиск особенностей клинического течения двух состояний одного инфекционного процесса.

Проведенный метаанализ наглядно показывает превалирование таких проявлений как лихорадка, генерализованная лимфаденопатия, увеличение шейных лимфоузлов, острый тонзиллит, экзантема, превышение референсных значений АЛТ, лейкоцитоз, выявление атипичных мононуклеаров при первичной острой ВЭБ-инфекции. Ранее проведенные исследования описывают перечисленные симптомы как проявления инфекционного мононуклеоза, однако, в большинстве своем, не акцентируют внимание на превалировании тех или иных клинических проявлений при первичной острой или реактивации хронической ВЭБ-инфекции [9, 37].

В результате метаанализа установлено, что характерным проявлением реактивации хронической ВЭБ-инфекции является развитие интерстициальной пневмонии, которая практически не регистрируется у лиц с первичной острой инфекцией. Выявленный факт представляет особую актуальность в период пандемического распространения COVID-19 и может лежать в основе более легкого клинического течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 у детей по сравнению со взрослыми. В научной литературе приводятся данные о реактивации хронической ВЭБ-инфекции у взрослых пациентов с COVID-19 [38]. При этом риск реактивации ВЭБ у детей при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, существенно меньше ввиду значимо более низкой серопревалентности к ВЭБ в данной возрастной группе [39].

Гепато- и спленомегалия, моноцитоз, тромбоцитопения, снижение уровня гемоглобина ниже референсного не будут иметь существенного значения при дифференциальной диагностике первичной острой и реактивации хронической ВЭБ-инфекции ввиду отсутствия достоверных различий в частоте выявления.

Проведенный метаанализ не позволил оценить частоту тимомегалии при первичной острой ВЭБ-инфекции, из-за отсутствия упоминания в исходных исследованиях. Учитывая участие тимуса в иммунном ответе хозяина, оценка патологии вилочковой железы при ВЭБ-инфекции представляет интерес для дальнейших исследований.

Высокое значение обобщенной гетерогенности при проведении настоящего метаанализа может быть обусловлено существенным разбросом возрастных вариантов (от 0 до 17 лет включительно) пациентов, включенных в первичные исследования; разными подходами в оценке клинических проявлений, отсутствием стандартного алгоритма диагностики ВЭБ-инфекции и, как следствие, смещением исходной выборки. Неоднородность первичных данных может оказывать влияние на точность результатов метаанализа.

В то же время, полученные данные могут быть использованы в клинической практике для дифференциальной диагностики первичной острой и реактивации хронической ВЭБ-инфекции на этапе, предшествующем верификации состояния с использованием методов серологической и молекулярно-биологической диагностики или при низкой доступности последних.

Заключение

В ходе метаанализа выявлены клинико-лабораторные различия между первичной острой и реактивацией хронической ВЭБ-инфекции у детей, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики указанных состояний.

Отличительными признаками первичной острой ВЭБ-инфекции являются лихорадка, генерализованная лимфаденопатия, увеличение шейных лимфоузлов, острый тонзиллит, экзантема, превышение референсных значений АЛТ, лейкоцитоз, наличие атипичных мононуклеаров.

При реактивации хронической ВЭБ-инфекции клинические проявления менее выраженные, однако в 24% случаев заболевание сопровождается развитием интерстициальной пневмонии. Характерными признаками являются гипертрофия лимфоэпителиального глоточного кольца и тимомегалия, не описанные при первичной острой инфекции.

Результаты данного метаанализа также могут стать основой для дальнейшего изучения особенностей клинических проявлений ВЭБ-инфекции у лиц в возрасте от 0 до 17 лет включительно.

Литература / References:

1. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2007; 86(4): 79–85. [Simovan'jan E.N., Denisenko V.B., Grigorjan A.V. Frequently ill children: optimization of the treatment program. *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2007; 86(4): 79–85. (in Russ.)]
2. Бабаченко И.В., Левина А.С., Седенко О.В., Шарипова Е.В., Власюк В.В., Мурина Е.А., Осипова З.А. Эффективность различных методов этиологической диагностики у часто болеющих детей с хронической Эпштейна–Барр и цитомегаловирусной инфекциями. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2009; 2(37): 13–15. [Babachenko I.V., Levina A.S., Sedenko O.V., Sharipova E.V., Vlasjuk V.V., Murina E.A., Osipova Z.A. The effectiveness of various methods of etiological diagnosis in frequently ill children with chronic Epstein-Barr and cytomegalovirus infections. *Zdorov'e. Medicinskaja ekologija. Nauka*. 2009; 2(37): 13–15. (in Russ.)]
3. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции*. 2016; 1:15–23. [Simovan'jan E.N., Denisenko V.B., Grigorjan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V. Epstein-Barr viral infection in children: improving the diagnostic and treatment program. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016; 1:15–23. (in Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24>]
4. Rostgaard K., Balfour HH Jr, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, Ullum H, Nielsen LP, Voldstedlund M, Hjalgrim H. Primary Epstein-

- Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2019; 14(12):e0226436. doi: 10.1371/journal.pone.0226436.
5. Антонова М.В., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Дюбимцева О.А., Ханипова Л.В., Огошкова Н.В., Чехова Ю.С. Сравнительная характеристика клинического течения и лабораторных данных первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции и ее реактивации у детей различных возрастных групп. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2016; 3(14). 2: 19–23. [Antonova M.V., Kashuba E.A., Drozdova T.G., Djubimceva O.A., Hanipova L.V., Ogoshkova N.V., Chehova Ju.S. Comparative characteristics of the clinical course and laboratory data of primary Epstein-Barr viral infection and its reactivation in children of different age groups. *Vestnik soveta molodyh uchenyh i specialistov cheljabinskoj oblasti*. 2016; 3(14). 2:19–23. (in Russ.)]
 6. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Клиническое проявление инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65(1): 37–44. [Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpesvirus infection. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65(1): 37–44. (in Russ.)]
 7. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., Колбутова К.Б., Олейникова Д.Ю., Каражас Н.В. Роль детей и взрослых как резервуара возбудителей в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей. *Детские инфекции*. 2020; 19(3):5–11. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11 [Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Kolbutova K.B., Olejnikova D.Ju., Karazhas N.V. The role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal rise in the incidence of upper respiratory tract infections. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(3):5–11. (in Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11]
 8. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Бошняк Р.Е., Голосова С.А., Иванова И.В. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. Анализ риска здоровью. 2020; 2:135–142. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng [Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Bosh'jan R.E., Golosova S.A., Ivanova I.V. Risk assessment of infection with herpesviruses during transfusion of donor blood and its components. *Analizriskazdorov'ju (Health risk analysis)*. 2020; 2:135–142. (in Russ.) doi: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng]
 9. Львов Н.Д., Дудукина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2013; 3 (4): 24–32. [L'vov N.D., Dudukina E.A. Key issues of diagnosis of Epstein-Barr viral infection. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenie*. 2013; 3 (4): 24–32. (in Russ.)]
 10. Михнева С.А., Гришина Ю.Ю., Кухтевич Е.В., Мартынов Ю.В. Инфекционный мононуклеоз: характеристика проявлений эпидемического процесса. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2017; 22(5): 61–64. [Mihneva S.A., Grishina Ju.Ju., Kuhtevich E.V., Martynov Ju.V. Infectious mononucleosis: characteristics of the manifestations of the epidemic process. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenie*. 2017; 22(5): 61–64. (in Russ.)]
 11. Соломай Т.В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019; 63(4):186–192. doi: http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192 [Solomay T.V. Long-term dynamics of morbidity and territorial spread of infectious mononucleosis. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2019; 63(4):186–192. doi: http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192 (in Russ.)]
 12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *British Medical Journal*. 2003; 327(7414):557–560. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
 13. Краснова Е.А., Васюнин А.В., Никифорова Н.А., Позднякова А.С. Клиника и диагностика инфекционного мононуклеоза у детей грудного возраста. *Детские инфекции*. 2004; 1:6–10. [Krasnova E.A., Vasjunin A.V., Nikiforova N.A., Pozdnjakova A.S. Clinic and diagnosis of infectious mononucleosis in infants. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2004; 1:6–10. (in Russ.)]
 14. Котлова В.Б., Кокорева С.П., Макарова А.В. Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна-Барр инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 1: 57–61. [Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Makarova A.V. Clinical and laboratory features and risk factors of perinatal Epstein-Barr infection. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014; 1: 57–61. (in Russ.)]
 15. Гульман Л.А., Куртасова Л.М., Андреева А.А. Клинико-серологические критерии инфекционного мононуклеоза. *Детские инфекции*. 2004; 3: 29–31. [Gul'man L.A., Kurtasova L.M., Andreeva A.A. Clinical and serological criteria of infectious mononucleosis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2004; 3: 29–31. (in Russ.)]
 16. Лаврентьева И.Н., Финогонова Н.А., Мамедова Е.А., Половцева Т.В., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Васильева М.Н., Русакова В.Д., Фетисова Л.Я., Мушанова С.Н. Особенности диагностики и течения герпетических инфекций, вызванных вирусами Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа при нейтропениях у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2011; 3:11–15. [Lavrent'eva I.N., Finogenova N.A., Mamedova E.A., Polovceva T.V., Karazhas N.V., Kalugina M.Ju., Vasil'eva M.N., Rusakova V.D., Fetisova L.Ja., Mushanova S.N. Features of diagnosis and course of herpetic infections caused by Epstein-Barr viruses and human herpes type 6 in neutropenia in young children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2011; 3: 11–15. (in Russ.)]
 17. Котлова В.Б. Перинатальная Эпштейн-Барр вирусная инфекция. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; 20 (2): 94–97. [Kotlova V.B. Perinatal Epstein-Barr viral infection. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2013; 20 (2): 94–97. (in Russ.)]
 18. Савинков П.А., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Корниенко М.Н., Калугина М.Ю., Русакова Е.В., Солдатова И.А., Пчелкина Д.С., Крупенио Т.В., Цирульникова И.Е., Силина О.В. Роль герпесвирусов и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей с иммуносупрессией различной природы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015; 17(4): 254–261. [Savinkov P.A., Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Kornienko M.N., Kalugina M.Ju., Rusakova E.V., Soldatova I.A., Pchelkina D.S., Krupenio T.V., Cirul'nikova I.E., Silina O.V. The role of herpesviruses and pneumocysts in the etiology of infectious diseases in children with immunosuppression of various nature. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2015; 17(4): 254–261. (in Russ.)]
 19. Исакова О.В., Демихов В.Г., Кравцова Н.Б., Морщакова Е.Ф. Серологические маркеры Эпштейн-Барр вирусной инфекции у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2008; 87(4): 155. [Isakova O.V., Demihov V.G., Kravcova N.B., Morshhakova E.F. Serological markers of Epstein-Barr viral infection in frequently ill children. *Pediatrija*. 2008; 87(4): 155. (in Russ.)]
 20. Кравченко Л.В., Афонин А.А. Содержание цитокинов в сыворотке крови у детей первых месяцев жизни с герпесвирусным

- поражением центральной нервной системы. *Медицинский вестник Юга России*. 2012; 4:18–22.
- [Kravchenko L.V., Afonin A.A. The content of cytokines in blood serum in children of the first months of life with herpesvirus lesions of the central nervous system. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. 2012; 4:18–22. (in Russ.)]
21. Иванова В.В., Иванова М.В., Левина А.С., Закина А.А., Тихомирова О.В., Железникова Г.Ф., Аксенов О.А., Комелева Е.В. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008; 1: 10–18. [Ivanova V.V., Ivanova M.V., Levina A.S., Zakina A.A., Tihomirova O.V., Zheleznikova G.F., Aksenov O.A., Komeleva E.V. Modern principles of diagnosis and treatment of perinatal herpesvirus infections. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2008; 1:10–18. (in Russ.)]
 22. Эткина Э.И., Сакаева Г.Д., Бабаенкова Л.И., Фазылова А.А., Орлова Н.А., Данилова Л.Я., Исмагилова З.И., Фаткулина Р.Ш., Трофимец И.А. Особенности клинической картины заболева- ний органов дыхания на фоне герпесвирусных инфекций у детей. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018; 2(68): 30 – 32. [Jetkina Je.I., Sakaeva G.D., Babaenkova L.I., Fazylova A.A., Orlova N.A., Danilova L.Ja., Ismagilova Z.I., Fatkulina R.Sh., Trofimec I.A. Features of the clinical picture of respiratory diseases against the background of herpes viral infections in children. *Mezhdunar- odnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2018; 2(68): 30 – 32. (in Russ.)]
 23. Garcia-Peris M, Jimenez Candel MI, Manes Jimene Y, Pariente Marti M, Gonzalez Granda D, CalvoRigul F. Epstein-Barr virus primary infection in healthy children. *AnPediatr (Barc.)* 2019; 90(6): 376–385. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.09.003.
 24. Sohn MJ, Cho JM, Moon JS, Ko JS, Yang HR. EBV VCA IgM & cy- tomegalovirus IgM dual positivity is a false positive finding related to age and hepatic involvement of primary Epstein-Barr infection in children. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(38): e12380. doi: 10.1097/MD.000000000012380.
 25. Ruolin Hou, Jing Wu, Dake He, Yumei Yan, Ling Li. Anti-N-methyl- D-aspartate receptor encephalitis associated with reactivated Ep- stein-Barr infection in pediatric patients: Three case reports. *Medi- cine (Baltimore)*. 2019; 98(20): e15726. doi: 10.1097/MD.0000000000015726.
 26. Huang Y, Wei C, Zheng K, Zhao D. The impact of serological fea- tures in Chinese children with primary or past Epstein-Barr virus in- fections. *Virology*. 2013; 10:55. doi: 10.1186/1743-422X-10-55.
 27. Susanne WestphalLadfors, Jenny K Lindahl, SverkerHansson, Per Brandstrom, Rune Andersson, Marianne Jertborn, Magnus Lindh. Long-lasting chronic high load carriage of Epstein-Barr virus more common in young pediatric renal transplant recipients. *PediatricNephrol*. 2020; 35(3):427–439. doi: 10.1007/s00467-019-04401-9.
 28. Zhong L, Wang W, Ma M, Gou L, Tang X, Song H. Chronic active Epstein-barr virus infection as initial symptom in a Janus kinase 3 de- ficiency child. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (42): e7989. doi: 10.1097/MD.000000000007989.
 29. Schaade L, Kleines M, Hausler M. Application of virus — specific immunoglobulin M (IgM), IgG and IgA antibody detection with a polyantigenic enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of Epstein-Barr virus infection in childhood. *J ClinMicrobiol*. 2001; 39(11):3902– 5. doi: 10.1128/JCM.39.11.3902-3905.2001.
 30. Yingchun Xu, Shuxian Li, Jinling Liu, Junfen Zhou, Fang Jin, Xiaoyang Chen, YingshuoWang, Yan Jiang, and Zhimin Chen. Im- pact of Epshtein-Barr virus coinfection in *Mycoplasma pneumonia*. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99916: e19792.
 31. Soo In Yang, JwaHyeGeong, Jae Young Kim. Clinical characteris- tics of primary Epstein hepatitis with elevation of alkaline phos- phatase and glytamytransferase in children. *YonseiMedecalJour- nal*. 2014; 55(1): 107–112.
 32. Dae Yong Yi, MD, Ji Young Kim, MD, Hye Ran Yang, MD, PhD. Monitoring Editor: M. Jose Carbonero Celis. Ultrasonographic Gallbladder Abnormality of Primary Epstein-Barr Virus Infection in Children and its influence on Clinical Outcome. *Medicine (Balti- more)*. 2015; 94(27): e1120. doi: 10.1097/ MD.0000000000001120.
 33. Akihiko Maeda, Hiroshi Wakiguchi, WakakoYokoyama, Hiroaki Hisakawa, Takashi Tomoda, Takanobu Kurashige. Persistently High Epstein-Barr Virus (EBV) loads in Peripherial Blood Lymphocytes from Patients with Chronic Active EBV Infection. *The Journal of Infec- tious Diseases*. 1999. 179(4): 1012–1015.
 34. Carmen Yea, Raymond Tellier, Patric Chong, Garrett Westmacott, Ruth Ann Marri, Amit Bar-Or, Brenda Banwell. Epstein-Barr virus in oral shedding of children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013; 81(16): 1392–1399.
 35. Naohiro Tamoto, Keiko Nagata, Sayuri Hara, Yuji Nakayama, Satoshi Kuwamoto, Michiko Matsushita, Masako Kato, Kazuhiko Hayashi. Subclinical Epstein-Barr Primary Infection and Iytic Reacti- vation Induce Thyrotropin Receptor Autoantibodies. *ViralImmunol*. 2019; 32(9): 362–369. doi: 10.1089/vim. 2019.0086.
 36. Соломай Т.В., Куликова М.М. Осведомленность врачей об ин- фекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барр. *Санитарный врач*. 2019; 7:30–41. [Solomay T.V., Kulikova M.M. Awareness of doctors about the in- fection caused by the Epstein-Barr virus. *Sanitarnyj vrach*. 2019; 7:30–41 (in Russ.)]
 37. Баранова И.П., Курмаева Д.Ю., Лесина О.Н. Диагностическое значение клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза. *Детские инфекции*. 2013; 3: 51–55. [Baranova I.P., Kurmaeva D.Ju., Lesina O.N. Diagnostic value of clinical and laboratory signs of infectious mononucleosis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2013; 3: 51–55 (in Russ.)]
 38. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Филатов Н.Н., Ведунова С.Л., Лавров В.Ф., Смирнова Д.И., Грачёва А.В., Файзулов Е.Б. Ре- активация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Her- pesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпи- демнологические особенности. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(2):152–161. doi:10.36233/0507-4088-40 [Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Vedunova S.L., Lav- rov V.F., Smirnova D.I., Grachjova A.V., Fajzuloev E.B. Reactivation of infection caused by Epstein-Barr virus (Herpesviridae: Lymphoc- rypovirus, HHV-4), against the background of COVID-19: epi- demiological features. *Voprosy virusologii*. 2021; 66(2):152–161. doi:10.36233/0507-4088-40 (in Russ.)]
 39. 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 метаана- лиз. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021; 65(3): 276–286. doi:10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286 [Solomay T.V., Semenenko T.A., Blokh A.I. The prevalence of anti- bodies to the Epstein-Barr virus in different age groups of the popu- lation of Europe and Asia: a systematic review and meta-analysis. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2021; 65(3):276–286. doi:10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286 (in Russ.)]

Статья поступила 11.12.2021

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, фи- нансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.