

используемый в качестве тест-культуры для отбора бактериальных средств. Патент РФ № 2568058. Бюл. № 8 от 20.03.2015 г.

4. Кудлай Д.Г., Лиходед В.Г. Бактериоциногенез. М.: Медицина, 1966.
5. Семенов А.В., Сгибнев А.В., Черкасов С.В., Бухарин О.В. Микробная регуляция антагонистической активности бактерий. БЭБИМ. 2007, 144 (11): 545-548.
6. Сычева М.В., Карташова О.Л., Щепитова Н.Е. Штамм бактерий *Enterococcus faecium*, обладающий антагонистической активностью в отношении бактерий рода *Listeria* и вида *Enterococcus faecalis*. Патент РФ № 2571852. Бюл. № 35 от 20.12.2015 г.
7. Giorgetti G., Brandimarte G., Fabiocchi F. et al. Interactions between innate immunity, microbiota, and probiotics. *J. Immunol. Res.* 2015. DOI: 10.1155/2015/501361.
8. Jackson C.R., Fedorka-Cray P.J., Barrett J.B. Use of a genus- and species- specific multiplex PCR for identification of enterococci. *J. Clinical Microbiology.* 2004, 42(8): 3558-3565.
9. Morot-Bizot S.C., Talon R., Leroy S. Development of a multiplex PCR for the identification of *Staphylococcus* genus and four staphylococcal species isolated from food. *J. Appl. Microbiol.* 2004, 97(5): 1087-1094.
10. Maróti G., Kereszt A., Kondorosi E. et al. Natural roles of antimicrobial peptides in microbes, plants and animals. *Res. Microbiol.* 2011, 162 (4): 363-374.
11. Salzman N.H. Paneth cell defensins and the regulation of the microbiome: détente at mucosal surfaces. *Gut Microbes.* 2010, 1(6): 401-406.
12. Shapiro J.A. Thinking about bacterial populations as multicellular organisms. *Annu. Rev. Microbiol.* 1998, 52: 81-104.
13. Wang S., Thacker P.A., Watford M. et al. Functions of antimicrobial peptides in gut homeostasis. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2015, 16 (7): 582-591.
14. Yan L., Boyd K.G., Adams D.R. et al. Biofilm-specific cross-species induction of antimicrobial compounds in bacilli. *Appl. Environmental Microbiol.* 2003, 69: 3719-3727.

Поступила 10.05.17

Контактная информация: Сычева Мария Викторовна, д.б.н., 460014, Оренбург, ул. Челюскинцев, 18, р.т. (3532) 68-97-13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

А.А.Асратян<sup>1,2</sup>, Е.Г.Симонова<sup>2,4</sup>, С.М.Казарян<sup>1,2</sup>, О.А.Орлова<sup>3</sup>,  
К.В.Ильенкина<sup>2</sup>, С.Р.Раичич<sup>4</sup>, Н.Б.Сипачева<sup>1</sup>, Н.В.Каражас<sup>1</sup>

## ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: СОВРЕМЕННАЯ СИТУАЦИЯ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА И НОВОРОЖДЕННЫХ

<sup>1</sup>Федеральный НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, Москва; <sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; <sup>3</sup>Городская клиническая больница № 8, Челябинск; <sup>4</sup>Центральный НИИ эпидемиологии, Москва

*Цель.* Изучение современных проявлений манифестного и скрыто протекающего эпидемического процесса Эпштейна-Барр инфекции, а также выявлении ее особенностей среди женщин детородного возраста и новорожденных. *Материалы и методы.* Проведен эпидемиологический анализ заболеваемости инфекционным мононуклеозом и ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Изучены тенденции динамики заболеваемости, ее распределение по территориям и возрастным группам. На неблагоприятной территории проведено изучение частоты выявления маркеров инфицирования у женщин фертильного возраста, в т.ч. ВИЧ-инфицированных беременных, а также новорожденных. *Результаты.* Установлено, что несмотря на сложности диагностики, заболеваемость инфекционным мононуклеозом следует рассматривать как индикатор манифестно протекающего эпидемического процесса Эпштейна-Барр инфекции. У беременных ВИЧ-инфицированных женщин, в отличие от здоровых беременных, маркеры острой инфекции, протекавшей без клинических проявлений, наблюдались достоверно чаще. Максимальная интенсивность активно протекающего эпидемического процесса выявлена среди беременных 15

— 19 лет, находящихся в латентной стадии течения ВИЧ-инфекции с заражением при внутривенном введении наркотиков. В более старших возрастных группах беременных наблюдалась реинфекция. Высокая инфицированность новорожденных, а также обнаружение маркеров острой инфекции свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с целью получения строгих доказательств вертикальной передачи возбудителя. **Заключение.** Получены доказательства высокой активности эпидемического процесса Эпштейна-Барр инфекции среди женщин фертильного возраста. Максимальная частота маркеров инфицирования выявлена среди ВИЧ-инфицированных беременных, что повышает риск внутриутробного инфицирования плода и новорожденных.

Журн. микробиол., 2017, № 6, С. 25—31

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, инфекционный мононуклеоз, женщины детородного возраста, новорожденные, ВИЧ-инфицированные беременные

*A.A.Asratyan<sup>1,2</sup>, E.G.Simonova<sup>2,4</sup>, S.M.Kazaryan<sup>1,2</sup>, O.A.Orlova<sup>3</sup>, K.V.Ilenkina<sup>2</sup>, S.R.Raichich<sup>4</sup>, N.B.Sipacheva<sup>1</sup>, N.V.Karazhas<sup>1</sup>*

## EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION: MODERN SITUATION AND CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AMONG FERTILE WOMEN AND NEWBORNS

<sup>1</sup>Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow; <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>3</sup>City Clinical Hospital No 8, Chelyabinsk; <sup>4</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

*Aim.* The investigate the current manifestations of the symptomatic and inapparent epidemic process of Epstein-Barr infection, as well as identification of its features in women of childbearing age and newborns. *Materials and methods.* We performed an epidemiological analysis of the incidence of infectious mononucleosis and HIV infection in the Russian Federation. The trends of morbidity and its distribution across the territories and age groups was studied. A study was made on the frequency of detection of infection markers in women of childbearing age, incl. HIV-infected pregnant women and newborns. *Results.* It has been established that despite the complexity of the diagnosis, the incidence of infectious mononucleosis should be considered as an indicator of the epidemic process of the Epstein-Barr infection. Unlike healthy pregnant women, in HIV-infected pregnant women markers of acute infection that occurred without clinical manifestations were observed significantly more frequent. The maximum intensity of the active epidemic process was detected among 15 — 19 years old pregnant women who are in the latent stage of HIV with intravenous drug abuse. In older age groups of pregnant women, reinfection was observed. High incidence in newborns, as well as detection of markers of acute infection indicate the need for further research to obtain strong evidence of vertical transmission of the pathogen. *Conclusion.* The study showed evidence of high activity of the epidemic process of Epstein-Barr infection in fertile women. The maximum frequency of infection markers was found among HIV-infected pregnant women, which increases the risk of intrauterine infection of the fetus and newborns.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 6, P. 25—31

Key words: Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, women of childbearing age, newborns, HIV-infected pregnant women

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается рост иммунодефицитных состояний среди населения [7], на фоне которых наблюдаются значительные изменения в структуре инфекционной патологии, связанные с ростом заболеваемости оппортунистическими инфекциями [2]. Герпесвирусная патология относится к числу наиболее распространенных среди населения оппортунистических

инфекций, интерес к изучению которых возрастает из года в год. Из всех вирусов герпеса наименее изучен вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) [3, 4], вызывающий различную патологию, включая инфекционный мононуклеоз (ИМ), который характеризуется трудностью диагностики, а также высокой социально-экономической значимостью, обусловленной длительной потерей трудоспособности [1, 5].

В настоящее время известно, что к эпидемиологическим особенностям Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) относят ее повсеместное распространение, которое чаще проявляется в виде бессимптомного носительства возбудителя (в развитых странах около 50% детей в возрасте до пяти лет инфицированы ВЭБ), значительный рост заболеваемости (за последнее десятилетие она выросла в 5 раз), преимущественное вовлечение в эпидемический процесс детей, подростков и молодежи, доля которых в структуре заболеваемости достигает 65 — 80%, а также нарастание числа манифестных случаев, регистрируемых среди взрослых [10]. Исследователи полагают, что это обусловлено как истинным увеличением заболеваемости вследствие действия различных экзогенных и эндогенных факторов, так и улучшением качества лабораторной диагностики этой инфекции [5].

Актуальность проблемы связана также с доказанной ведущей ролью ВЭБ не только в инфекционной, но и в онкологической и иммунологической патологии человека [8]. Современное внимание клиницистов приковано к изучению влияния ВЭБ на течение ВИЧ-инфекции, при которой манифестация наступает в любом возрасте и запускает развитие таких патологических процессов, как оральная волосовидная лейкоплакия, лимфоцитарная интерстициальная пневмония и неходжкинские лимфомы (иммунобластные, типа Беркитта, большеклеточные, а также ассоциированные с герпесвирусом человека 8 типа) [6].

У женщин детородного возраста — здоровых беременных, а также женщин с патологией беременности и акушерско-гинекологической патологией, сопровождающейся невынашиванием плода, привычными выкидышами, бесплодием, часто имеются признаки снижения показателей иммунитета с формированием временных иммунодефицитов [6]. Физиологический иммунодефицит беременных усугубляется клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, что способствует развитию сопутствующих инфекционных заболеваний, в т.ч. вызванных ВЭБ [9, 11].

Цель исследования состояла в изучении современных проявлений манифестного, хронического и скрыто протекающего эпидемического процесса ЭБВИ, а также выявлении клинико-эпидемиологических особенностей данной инфекции среди женщин детородного возраста и новорожденных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из всего многообразия клинических форм ЭБВИ в настоящее время официально учету и регистрации в Российской Федерации подлежат только отдельные манифестные формы, а точнее — ИМ, большинство случаев которого этиологически связано с ВЭБ. Поскольку развитие ЭБВИ чаще происходит на фоне иммунодефицитных состояний, проведен сопряженный эпидемиологический анализ заболеваемости ИМ и ВИЧ-инфекцией. Изучены тенденции динамики заболеваемости за период с 2010 по 2014 гг., ее распределение по территориям и возрастным группам.

Клинико-эпидемиологические исследования проводились в одном из неблагоприятных по ВИЧ-инфекции и ИМ регионе — Челябинске. Под наблю-

дение были взяты 61 ВИЧ-инфицированная беременная и 49 рожденных от них детей. Контрольную группу составили здоровые женщины фертильного возраста ( $n=63$ ), здоровые беременные ( $n=45$ ), а также дети, рожденные от здоровых беременных ( $n=31$ ). Критерием исключения для контрольной группы явилось наличие клинических проявлений ЭБВИ.

Лабораторная диагностика ЭБВИ проводилась на основе выявления в сыворотке крови антител классов G к раннему антигену EA, IgG к ядерному антигену NA и IgM к ВЭБ методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Для выявления особенностей инфицирования беременных и новорожденных ретроспективно проанализированы 239 историй родов и амбулаторных карт беременных.

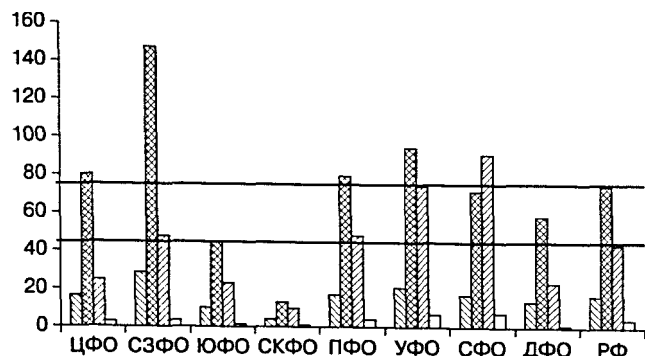
Статистическую обработку результатов исследований проводили стандартными методами с использованием прикладных пакетов программ «Excel 2000», а также статистического калькулятора (<http://medstatistic.ru>). Для определения статистической значимости различий полученных величин применяли t-критерий Стьюдента, а также хи-квадрат.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты эпидемиологического анализа показали, что заболеваемость ИМ, регистрируемая в Российской Федерации, в последние годы составила в среднем 16,4 случаев на 100 тыс. населения. Ее распределение по территориям характеризовалось неравномерностью: от 3,9 случаев на 100 тыс. населения в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) до 28,6 случаев на 100 тыс. населения — в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) (рис.).

Установлено, что заболеваемость ИМ детей на всех без исключения территориях в среднем в 4,6 раза превышала заболеваемость совокупного населения и колебалась от 12,7 до 147,2 случаев на 100 тыс. Максимальный уровень заболеваемости детей регистрировали в СЗФО, УФО, ЦФО (Центральном федеральном округе) и ПФО (Приволжском федеральном округе).

Низкие показатели регистрируемой заболеваемости предположительно свидетельствуют о проблемах, связанных с диагностикой ИМ, что, безусловно, отражается на качестве официальной статистики, согласно которой к



Территориальное распределение заболеваемости инфекционным мононуклеозом (ИМ) и впервые выявленной ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации в 2010 — 2014 гг. (среднегодовые показатели на 100 тысяч населения).

В каждой группе столбиков (слева направо): ИМ, всего; ИМ, дети до 17 лет; ВИЧ, всего; ВИЧ, дети до 17 лет.

территориям эпидемиологического неблагополучия, кроме СЗФО, также относится Уральский федеральный округ (УФО). Здесь заболеваемость ИМ составила 21,0 случаев на 100 тыс. населения и наблюдалась на фоне высокого уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией (74,7 на 100 тыс. населения).

В динамике на всех территориях России отмечалась тенденция к росту заболеваемости ИМ, различающаяся по скорости. Наиболее интенсив-

ный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ИМ как среди детей, так и среди взрослых наблюдался в УФО. Скорость эпидемического распространения ВИЧ-инфекции среди совокупного населения составила  $10,0\text{‰}$ , а ИМ среди детей —  $5,9\text{‰}$  в год.

Изучение распространенности ЭБВИ среди женщин детородного возраста на одной из территорий УФО показало, что максимальная частота обнаружения маркеров острой инфекции (IgM) была выявлена среди ВИЧ-инфицированных беременных ( $p < 0,05$ ), которая составила 6,5% и была в 1,5 раза выше в сравнении со здоровыми беременными (4,4%) и в 2 раза выше — с группой здоровых женщин фертильного возраста (3,2%).

Маркеры реинфицирования ВЭБ (IgG EA и IgG NA) также чаще выявлялись среди ВИЧ-инфицированных беременных — практически у каждой четвертой женщины (24,6%). Частота обнаружения данных маркеров среди здоровых женщин фертильного возраста составила 17,4%, а среди здоровых беременных — всего 7,0%.

Полученные результаты свидетельствуют о широкой циркуляции ВЭБ среди женщин детородного возраста. Как острая, так и реинфекция встречаются во всех изученных группах, однако максимальная частота активно текущей инфекции выявлена среди ВИЧ-инфицированных беременных (хи-квадрат 5,9;  $p < 0,05$ ).

В этой связи изучены клинико-эпидемиологические особенности ЭБИ среди ВИЧ-инфицированных беременных. Установлено, что во всех случаях выявление маркеров инфицирования сопровождалось отсутствием клинических проявлений. Маркеры острой ЭБВИ обнаружены только у беременных, употреблявших наркотические вещества внутривенно (11,8%). Маркеры реинфекции выявлялись у женщин с внутривенным употреблением наркотиков и половым путем заражения ВИЧ-инфекцией в анамнезе практически с одинаковой частотой (26,4 и 22,2% соответственно).

Специфические антитела класса М выявляли среди ВИЧ-инфицированных беременных в возрасте 15 — 19 лет (10%), а также в возрастных группах от 25 лет и старше и в возрасте 20 — 24 года (7,1 и 5,4% соответственно). Антитела класса G к раннему антигену EA обнаруживали достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в группе женщин 25 лет и старше (21,4%). Среди ВИЧ-инфицированных беременных в возрастных группах 15 — 19 лет и 20 — 24 года частота выявления данного маркера составила 10,0 и 10,8% соответственно. Антитела к ядерному антигену в высоких титрах выявлены в возрастных группах 20 — 24 года (10,8%), 25 лет и старше (7,1%), а также 15 — 19 лет (2,0%).

Анализ зависимости обнаружения маркеров ВЭБ от стадии ВИЧ-инфекции показал, что антитела класса М к ВЭБ выявлены у 4 женщин, находившихся в латентной стадии с генерализованной лимфоаденопатией (Ш стадия). Можно предположить, что увеличение лимфоузлов не было связано с прогрессированием ВИЧ-инфекции, а было клиническим проявлением острой недиагностированной ЭБВИ.

Маркеры реинфекции — IgG EA и IgG NA в высоких титрах в 3,5 раза чаще обнаруживали у ВИЧ-инфицированных беременных в острой фазе ВИЧ-инфекции (II A стадия), чем в латентной стадии течения заболевания, что свидетельствует о том, что различные неспецифические клинические проявления на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, возможно, могли быть вызваны ВЭБ, но также не были своевременно диагностированы.

Таким образом, ЭБВИ у ВИЧ-инфицированных беременных протекала без клинических проявлений, острые формы достоверно чаще выявляли сре-

ди женщин в возрасте 15 — 19 лет, находящихся в латентной стадии течения ВИЧ-инфекции (III стадии) с заражением при внутривенном введении наркотиков.

При относительно невысокой частоте обнаружения маркеров ВЭБ инфицирования среди здоровых беременных установлено, что специфические антитела класса М к ВЭБ выявляли у двух женщин старше 25 лет, антитела класса G к раннему антигену EA — только у одной женщины в возрасте 24 года. Максимальная частота обнаружения антител к ядерному антигену NA в высоких титрах была выявлена у женщин старше 25 лет (11,1%).

Анализ частоты обнаружения маркеров ЭБВИ в зависимости от количества беременностей у здоровых женщин не выявил какой-либо закономерности. Антитела класса М определяли у женщин как с первой, так и с третьей беременностью (6,3 и 11,1% соответственно). Антитела класса EA выявлялись только у женщин с третьей беременностью (11,1%). Антитела класса G NA в высоких титрах обнаружены у 75% женщин с первой беременностью (31,3%) и у 88,9% женщин со второй беременностью (22,2%). Низкие титры IgG NA выявлены у 88,9% женщин с третьей беременностью (11,1%), а также у 45,5% женщин с четвертой и более беременностями (все в низком титре).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у беременных ВИЧ-инфицированных женщин, в отличие от здоровых беременных, острая ЭБВИ наблюдается чаще в возрасте до 19 лет, а в более старших возрастных группах она присутствует преимущественно в виде реинфекции.

Для выявления риска внутриутробного инфицирования изучены результаты определения маркеров ВЭБ у новорожденных. Антитела класса М отсутствовали у детей, рожденных от здоровых матерей, и были выявлены всего у одного ребенка (2%), рожденного от первой беременности у матери, находящейся в латентной стадии ВИЧ-инфекции (III стадия) с генерализованной лимфаденопатией.

Частота выявления IgG EA в группах детей, рожденных от здоровых и ВИЧ-инфицированных матерей, составила 3,2 и 6,1% соответственно ( $p > 0,05$ ); IgG NA в высоких титрах — в 9,7 и 16,3% соответственно. У трех детей (6,1%), рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, одновременно выявляли специфические антитела классов G EA и G NA. Высокие проценты суммарной инфицированности ВЭБ новорожденных (77,4 и 69,9%), а также обнаружение маркеров острой инфекции свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с целью получения строгих доказательств вертикальной передачи ЭБВИ.

Современная эпидемиологическая ситуация по ЭБВИ в Российской Федерации характеризуется неблагополучием, связанным с широкой циркуляцией возбудителя среди населения, сложностью диагностики, особенностями клинического течения и отсутствием средств специфической профилактики. Единственной клинической формой ЭБВИ, учитываемой системой федерального статистического наблюдения в настоящее время, является ИМ, уровень и динамика заболеваемости которым в большей степени отражают проявления манифестно протекающего эпидемического процесса и свидетельствует о качестве диагностики. Повсеместный рост заболеваемости ИМ на фоне неблагополучия по ВИЧ-инфекции свидетельствует о высокой интенсивности эпидемического процесса ЭБВИ, особенно выраженной на территории УФО. Изучение манифестно и скрыто протекающего эпидемического процесса ЭБВИ, проведенное на неблагополучной территории, подтвердило наличие широкой циркуляции ВЭБ среди женщин фертильного

возраста. Максимальная частота активно текущей и реинфекции выявлена среди ВИЧ-инфицированных беременных, что повышает риск внутриутробного инфицирования плода и новорожденных. ЭБВИ у беременных протекает без клинических проявлений, острые формы чаще выявляются среди ВИЧ-инфицированных женщин в возрасте 15 — 19 лет, находящихся в латентной стадии течения ВИЧ-инфекции (III стадия) с заражением при внутривенном введении наркотиков. В более старших возрастных группах ЭБВИ проявляется преимущественно в виде реинфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян А.А., Даниленко Е. Д., Казарян С. М. и др. Выявление маркеров парентеральных гепатитов (В и С) и герпесвирусной инфекции у беременных женщин. Журн. микробиол. 2009, 5: 23-25.
2. Боковой А.Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007, 6: 34-39.
3. Бошнян Р.Г. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика. Дисс. канд. мед. наук. М., 2009.
4. Калугина М. Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. Дисс. канд. биол. наук. М., 2009.
5. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., Спецкнига, 2012.
6. Лысенко А.Я. Турьянов М.Х., Лавдовская М.В., Подольский В.М. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. М., Российская академия естественных наук, 1996.
7. Михайленко А.А., Покровский В.И. Вторичная иммунная недостаточность. Тер. архив. 1998, 11: 5-9.
8. Поляков В.Е., Алексеевских Ю.Г., Даабуль С.А. Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) у детей. М., Мирт, 1993.
9. Покровский В.В. Организационные основы проведения мероприятий по профилактике ВИЧ-инфекции среди общего населения и уязвимых контингентов. В: ВИЧ-инфекция и СПИД. М., 2013.
10. Уразова О.И., Помогаева А.П., Новицкий В.В. и др. Особенности течения у детей инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001, 4: 57-58.
11. Шелев М.В. Эпидемиологическая и иммунологическая характеристика инфекционной перинатальной патологии в Омской области. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Омск, 2011.

*Поступила 30.03.17*

Контактная информация: Каражас Наталья Владимировна, д.м.н., проф.,  
123098, ул. Гамалеи, 18, р.т. (499)193-43-89