



Научная статья

## РИСК РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРОЛОГИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

**Т.В. Соломай**<sup>1,2</sup>, **Т.А. Семенов**<sup>3,4</sup>, **Н.Н. Филатов**<sup>2,4</sup>, **Р.И. Хабазов**<sup>5</sup>,  
**Н.В. Дупик**<sup>5</sup>, **Д.П. Дундуа**<sup>5</sup>, **Н.А. Кольшклина**<sup>5</sup>, **А.В. Конев**<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Межрегиональное управление № 1 ФМБА России, Россия, 123182, г. Москва, 1-й Пехотный пер., д. 6, корпус 2

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Россия, 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, 5а

<sup>3</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18

<sup>4</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/1

<sup>5</sup>Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

*Снижение бремени болезней системы кровообращения (БСК) является одной из первоочередных государственных задач. Имеются данные о роли хронического воспаления в развитии заболеваний сердца и сосудов. В связи с этим изучение влияния инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, на развитие БСК представляет особый интерес.*

*Проведен анализ заболеваемости инфекционным мононуклеозом и БСК в Российской Федерации за период 1995–2018 гг. На наличие иммуноглобулинов к антигенам ВЭБ обследовано 103 пациента с нарушениями ритма сердца и 92 донора крови.*

*Для статистической обработки результатов рассчитывали коэффициент линейной корреляции Пирсона, ошибку коэффициента корреляции, коэффициент достоверности, коэффициент детерминации, частоты выявления маркеров ВЭБ на 100 обследованных и их доверительные интервалы. Различия считали достоверными при доверительной вероятности 95 % и доверительной значимости  $p < 0,05$ . Расчет относительного риска развития нарушений ритма сердца при активной ВЭБ-инфекции проводился по результатам построения четырехпольной таблицы.*

*Установлено, что ВЭБ вносит значимый вклад в формирование патологии системы кровообращения, что подтверждается общей тенденцией к росту заболеваемости инфекционным мононуклеозом и БСК в Российской Федерации в 1995–2018 гг., наличием достоверной сильной прямой корреляционной связи между данными процессами ( $r = 0,94$ ;  $t = 0,02$ ;  $t = 47$ ;  $p < 0,01$ ) с детерминацией 0,88. Перенесенная активная ВЭБ-инфекция, сопряженная с выявлением*

© Соломай Т.В., Семенов Т.А., **Филатов Н.Н.**, Хабазов Р.И., Дупик Н.В., Дундуа Д.П., Кольшклина Н.А., Конев А.В., 2021

**Соломай Татьяна Валерьевна** – кандидат медицинских наук, заместитель руководителя; старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний (e-mail: solomay@rambler.ru; тел.: 8 (499) 720-49-17; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>)

**Семенов Татьяна Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии; профессор кафедры инфектологии и вирусологии (e-mail: semenenko@gamaleya.org; тел.: 8 (499) 193-43-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>).

**Филатов Николай Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации.

**Хабазов Роберт Иосифович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора, главный врач, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии (e-mail: khabazov119@gmail.com; тел.: 8 (926) 829-50-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6801-6568>).

**Дупик Николай Васильевич** – заведующий кардиологическим отделением (e-mail: dnv.74@cloud.com; тел.: 8 (911) 176-46-66, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-4265>).

**Дундуа Давид Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии Академии постдипломного образования; руководитель кардиологического центра (e-mail: david.doundoua@gmail.com; тел.: 8 (985) 992-44-87; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0385>).

**Кольшклина Надежда Александровна** – заведующая клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, (e-mail: baklab\_83@mail.ru; тел.: 8 (916) 214-95-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4486-5412>).

**Конев Алексей Васильевич** – кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением лечения нарушений ритма сердца (e-mail: konevalex@mail.ru; тел.: 8 (916) 715-87-72; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1762-6822>).

иммуноглобулинов класса М к капсидному и класса G к раннему антигену ВЭБ, и увеличение концентрации иммуноглобулинов класса G к капсидному антигену в сыворотке крови определяют риск развития нарушений ритма сердца ( $RR = 5,8$  и  $2,3$  соответственно).

Выявленные особенности требуют дальнейшего углубленного изучения и разработки комплекса мероприятий по минимизации рисков.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна – Барр, болезни системы кровообращения, инфекционный мононуклеоз, заболеваемость, нарушения ритма сердца, доноры крови, относительный риск, коэффициент позитивности.

Высокие уровни заболеваемости болезнями системы кровообращения (БСК) в Российской Федерации и за рубежом неоднократно являлись предметом изучения специалистов различного профиля [1–6]. Только за шесть лет, с 2011 по 2017 г., заболеваемость БСК в Российской Федерации выросла на 20,7 % [7]. Исследователи указывают на связь роста числа БСК с негативным влиянием внешних факторов, включая качество продуктов питания, загрязнение питьевой воды, атмосферного воздуха, и образа жизни – курением, злоупотреблением алкоголем, гиподинамией, эмоциональным перенапряжением и др. [3, 6, 8–10]. Воздействие указанных факторов на организм человека сопровождается нарушением метаболических процессов и изменением ключевых биохимических показателей, включая параметры липидного профиля [11–13]. При этом проведенный российскими учеными в 2017 г. анализ вклада отдельных биохимических показателей в риск развития ишемической болезни сердца показал, что в большинстве случаев при постановке диагноза клиницистами не учитываются результаты лабораторных исследований, указывающие на нарушение окислительных и наличие воспалительных процессов [14].

На настоящий момент имеются научные подтверждения того, что именно воспалительные процессы приводят к изменению окислительно-восстановительного баланса внутренней среды организма [15, 16], а хроническое воспаление является типичным признаком сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшая исходы независимо от уровня холестерина в сыворотке крови [17].

В систематическом обзоре, подготовленном польскими учеными, при анализе большого числа исследований установлено, что на здоровье сердечно-сосудистой системы оказывают непосредственное влияние провоспалительные цитокины, экспрессия которых увеличивается на протяжении всей жизни человека и коррелирует с заболеваемостью и смертностью от данной патологии. Среди прочих эффектов, вызываемых провоспалительными цитокинами, особую роль играет усиление электрической нестабильности миокарда, сопровождающееся нарушениями ритма сердца [18].

Повышенные концентрации провоспалительных цитокинов являются маркерами хронического низкоинтенсивного воспаления, характерного для

реактивации латентных вирусных инфекций, в том числе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) [19]. В ходе обследования 222 пожилых жителей США (средний возраст  $64,1 \pm 14,1$  г.), установлено, что среди лиц, серопозитивных одновременно к ВЭБ и цитомегаловирусу, более высокие титры антител к ВЭБ были связаны с повышенными уровнями С-реактивного белка и интерлейкина-6 и сопровождалась ухудшением состояния здоровья [20]. В другом исследовании американских ученых была установлена связь между уровнем интерлейкина-6 в плазме и титрами нейтрализующих антител к ВЭБ-кодируемой дезоксиуридинтрифосфатнуклеотидогидролазе.

Этот белок синтезируется на ранней стадии репродукции вируса и индуцирует моноциты человека к выработке интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа, которые, в свою очередь, играют ключевую роль в развитии хронического воспаления и сердечно-сосудистой патологии [21].

Анализ эпидемиологической ситуации по ВЭБ-инфекции свидетельствует о ее повсеместном распространении [22–26] и тенденции к росту заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации на протяжении последних лет [27–29].

В связи с этим изучение влияния ВЭБ-инфекции на развитие БСК в целом и нарушений ритма сердца в частности представляет особый интерес.

**Цель исследования** – оценка вклада ВЭБ-инфекции в развитие болезней системы кровообращения на примере нарушений ритма сердца.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости инфекционным мононуклеозом и БСК в Российской Федерации за период 1995–2018 гг. Показатели рассчитывались на 100 тысяч населения. Источником послужили данные формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и статистических сборников «Здравоохранение в России» (Росстат)<sup>1</sup>.

Рассчитывали коэффициент линейной корреляции Пирсона ( $r$ ) и ошибку коэффициента корреляции ( $m$ ). Достоверность корреляционной связи проверяли по коэффициенту достоверности ( $t$ ). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,01$  и доверительной вероятности 99 %. Расчет коэффициента детерминации ( $r^2$ ) позволил определить долю влияния заболеваемо-

<sup>1</sup> Здравоохранение в России – 2019 [Электронный ресурс]. – URL: [http://gks.ru/bgd/regl/b19\\_34/](http://gks.ru/bgd/regl/b19_34/) (дата обращения: 10.09.2020).

сти инфекционным мононуклеозом на заболеваемость БСК.

В период с 10.02.2020 г. по 01.06.2020 г. проведено рандомизированное контролируемое исследование сывороток крови на наличие иммуноглобулинов классов М (IgM) к капсидному антигену (VCA) и G (IgG) к капсидному, раннему (EA) и нуклеарному антигенам (EBNA) ВЭБ методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест» в двух группах. Опытную первую группу составили 103 пациента с нарушениями ритма сердца: 60 мужчин – 58,25 % (95 %; ДИ = 48,49÷68,01) и 43 женщины – 41,75 % (95 %; ДИ = 31,99÷51,51) в возрасте от 21 до 65 лет, средний возраст 50,27 г. (95 %; ДИ = 48,41÷52,13). Вторая (контрольная) группа (92 человека) была представлена условно здоровыми лицами из числа активных доноров крови: 61 мужчина (66,3 % (95 %; ДИ = 56,39÷76,21)) и 31 женщина (33,7 % (95 %; ДИ = 23,79÷43,61)) в возрасте от 19 до 60 лет, средний возраст 41,03 г. (95 %; ДИ = 33,55÷48,51). Сравнимые группы сопоставимы по полу, возрасту, региону проживания и периоду проведения исследований.

Отбор пациентов с нарушениями ритма сердца (первая группа) проводился согласно определенным критериям включения:

- нахождение на стационарном лечении по поводу острого эпизода нарушения ритма сердца;
- наличие диагностированного нарушения ритма сердца (пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия, атриовентрикулярные блокады, блокады ножек пучка Гиса, экстрасистолия с вкладом экстрасистол – более 5 % всех сокращений за сутки), подтвержденного результатами ЭКГ и суточного мониторинга;
- имеющие отрицательные результаты исследования на наличие серологических и молекулярно-биологических маркеров инфицирования возбудителями сифилиса, вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С;
- возраст пациентов от 18 до 65 лет, мужчины и женщины;
- наличие информированного согласия на проведение исследования.

В исследование не включались амбулаторные пациенты; пациенты с эпизодами нарушения ритма сердца в анамнезе, находящиеся на момент проведения исследования в периоде ремиссии; пациенты, у которых нарушения ритма сердца не подтверждены результатами ЭКГ и суточного мониторинга; пациенты после перенесенного в течение последних 30 календарных дней инфаркта миокарда; пациенты моложе 18 и старше 65 лет; пациенты, не предоставившие информированное согласие на про-

ведение исследования; имеющие положительные результаты молекулярно-биологического исследования на наличие генетического материала COVID-19 или КТ-признаки COVID-19.

Отбор лиц контрольной группы (вторая группа – условно здоровые лица) проводился из числа активных доноров крови и ее компонентов. В исследование включались:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
  - давшие письменное информированное согласие;
  - прошедшие медицинское обследование, включающее измерение веса, температуры тела, артериального давления, определение ритмичности и частоты пульса (с отсутствием нарушений ритма сердца), не имеющие абсолютных противопоказаний к донорству и получившие заключение терапевта об отсутствии терапевтической патологии на момент забора крови;
  - имеющие отрицательные результаты исследования на наличие серологических и молекулярно-биологических маркеров инфицирования возбудителями сифилиса, вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С;
  - имеющие показатели аланинаминотрансферазы, гемоглобина, гематокрита, скорости оседания эритроцитов, общего белка и белковых фракций, клеточной формулы в пределах референсных значений, определенных приказом Минздрава России от 14.09.2001 (в ред. от 06.06.2008) № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов»;
  - предоставившие медицинскую справку из медицинской организации по месту прикрепления об отсутствии в течение шести месяцев, предшествующих сдаче крови, перенесенных заболеваний и контактов с инфекционными больными.
- В исследование не включались лица:
- перенесшие в течение последних шести месяцев какие-либо заболевания и имевшие контакты с инфекционными больными;
  - имеющие положительные результаты исследования на наличие сифилиса, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С;
  - имеющие лабораторные показатели, выходящие за пределы референсных значений;
  - имеющие хотя бы одно из абсолютных противопоказаний к донорству крови<sup>2</sup>, включая гипертоническую болезнь II–III ст., ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, атеросклеротический кардиосклероз, облитерирующий эндоартериит, неспецифический аортоартериит, рецидивирующий тромбоз, тромбофлебит, эндокардит, миокардит, порок сердца;
  - мужчины и женщины в возрасте моложе 18 и старше 65 лет;
  - лица, не предоставившие письменное информированное согласие;

<sup>2</sup> Определены приказом Минздрава России от 14.09.2001 (в ред. от 06.06.2008) № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов».

– имеющие положительные результаты молекулярно-биологического исследования на наличие генетического материала COVID-19 или КТ-признаки COVID-19.

Исключение из исследования как в первой, так и во второй группе производилось при отказе лица от сотрудничества после начала проведения исследования, а также при отсутствии одного из образцов биологического материала или непригодности для исследования хотя бы одного образца от обследованного лица.

Для статистической обработки результатов лабораторных исследований рассчитывались частоты выявления IgM и IgG к антигенам ВЭБ (%), средние коэффициенты позитивности IgM VCA и IgG EBNA для каждой группы обследованных. За коэффициент позитивности (КП) принималось отношение оптической плотности исследуемого образца к критической оптической плотности, рассчитанной в соответствии с инструкцией по применению соответствующего набора реагентов. Результат считался положительным при КП > 1. При положительном результате исследования величина КП использовалась для оценки концентрации специфических антител в исследуемых образцах.

Наличие активной ВЭБ-инфекции (острой первичной или реактивации хронической) расценивалось при выявлении IgM VCA и /или IgG EA.

Достоверность различий оценивалась при помощи доверительных интервалов (ДИ; confidence interval – CI). Предел погрешности ДИ рассчитывали по формуле

$$Z \cdot \frac{\delta}{\sqrt{n}},$$

где Z – коэффициент доверия, равный 1,96 при доверительной вероятности 95 % и доверительной значимости  $p < 0,05$ ;  $\delta$  – стандартное отклонение; n – размер выборки.

Расчет относительного риска (relative risk – RR) развития нарушений ритма сердца при наличии маркеров активной ВЭБ-инфекции и высокой концентрации IgG VCA проводился по результатам построения четырехпольной таблицы по формуле  $A:(A+B)/C:(C+D)$ . Показатель считался положительным при его значении >1. Различия считались достоверными, если доверительный интервал данного показателя не включал в себя единицу. За верхнюю границу референсного интервала, превышение которой оценивалось как высокая концентрация IgG VCA (высокий КП), принималась верхняя граница доверительного интервала среднего КП IgG VCA доноров.

**Результаты и их обсуждение.** Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации так же, как и заболеваемость болезнями системы кровообращения с 1995 по 2018 гг. имели тенденцию к росту (рисунок).



Рис. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом и болезнями системы кровообращения в Российской Федерации в 1995–2018 гг. (на 100 тысяч населения)

Результаты корреляционного анализа заболеваемости инфекционным мононуклеозом и БСК в Российской Федерации в 1995–2018 гг. выявили наличие сильной прямой связи между этими явлениями ( $r = 0,94$ ;  $m = 0,02$ ). При этом наличие корреляционной связи достоверно, что подтверждается значением коэффициента достоверности  $t = 47$ ;  $p < 0,01$ .

Коэффициент детерминации  $r^2$  составил 0,88, что свидетельствует о том, что вклад ВЭБ в заболеваемость БСК достигает 88 %, а 12 % приходится на иные факторы.

Результаты сравнительного исследования сывороток крови пациентов с нарушениями ритма сердца и доноров на наличие иммуноглобулинов классов М и G к антигенам вируса Эпштейна – Барр выявили достоверное преобладание IgM VCA в первой группе (табл. 1). Важно отметить, что частота выявления IgG EA и IgG VCA также была выше в первой группе, однако различия недостоверны.

В целом по результатам серологического обследования активная ВЭБ-инфекция достоверно чаще выявлялась в группе пациентов с нарушениями ритма сердца 12,62 (95 %; ДИ = 6,18÷19,06) по сравнению с группой доноров – 2,17 (95 %; ДИ = 0÷5,16).

Таблица 1

Частота выявления иммуноглобулинов классов М и G к антигенам вируса Эпштейна – Барр у пациентов с нарушениями ритма сердца и доноров, %

Ig		Пациенты с нарушениями ритма сердца, n = 103	Доноры, n = 92
IgM VCA	абс.	5	0
	%	4,85	0
	95 %; ДИ	0,68÷9,02	0÷0
IgG VCA	абс.	103	90
	%	100	97,82
	95 %; ДИ	100÷100	94,83÷100,81
IgG EA	абс.	8	2
	%	7,77	2,17
	95 %; ДИ	2,58÷12,96	0÷5,16
IgG EBNA	абс.	98	88
	%	95,15	95,65
	95 %; ДИ	90,98÷99,32	91,46÷99,84

Таблица 2

Распределение обследованных в зависимости от выявления маркеров активной ВЭБ-инфекции

Обследованные	Маркеры активной ВЭБ-инфекции	
	есть	нет
Пациенты с нарушениями ритма сердца, $n = 103$	13	90
Доноры, $n = 92$	2	90

Таблица 3

Коэффициенты позитивности исследуемых образцов IgG VCA и IgG EBNA у пациентов с нарушениями ритма сердца ( $n = 103$ ) и у доноров ( $n = 92$ )

Ig	Группа	Средний коэффициент позитивности	Доверительный интервал 95 %; ДИ
IgG VCA	Пациенты с нарушениями ритма сердца	78,1	69,3÷86,9
	Доноры	40,65	34,6÷58,4
IgG EBNA	Пациенты с нарушениями ритма сердца	38,4	35,1÷41,7
	Доноры	35,6	27,4÷43,8

Таблица 4

Распределение обследованных в зависимости от превышения референсных значений IgG VCA

Обследованные	Маркеры активной ВЭБ-инфекции	
	есть	нет
Пациенты с нарушениями ритма сердца, $n = 103$	57	46
Доноры, $n = 92$	22	70

Относительный риск ( $RR$ ) развития нарушений ритма сердца при наличии активной ВЭБ-инфекции составил 5,8 (95 % ДИ = 1,3÷25,0), различия достоверны (табл. 2).

Анализ средних коэффициентов позитивности у пациентов с нарушениями ритма сердца выявил достоверное преобладание КП IgG VCA над КП IgG EBNA (табл. 3). Для сравнения: в группе доноров коэффициенты позитивности IgG VCA и IgG EBNA были сопоставимы и достоверно не различались. КП IgG EBNA пациентов с нарушениями ритма сердца не имел существенных отличий от такового доноров, в то время как КП IgG VCA у доноров был достоверно ниже такового у пациентов с нарушениями ритма сердца.

С учетом того, что группа доноров принята в данном исследовании за условно здоровое население, а IgG VCA появляются в сыворотке крови в течение недели от начала острой первичной инфекции и сохраняются на протяжении всей жизни, доверительный интервал среднего КП IgG VCA для доноров был принят за референсные значения при-

нительно к конкретным условиям исследования. При сопоставлении КП IgG VCA сывороток крови пациентов с нарушениями ритма сердца с выбранными референсными значениями установлено, что в 57 случаях (55,34 % (95 %; ДИ = 45,69÷64,99)) было отмечено превышение указанного интервала, что свидетельствует о высокой концентрации IgG VCA у данных пациентов. Для сравнения: у доноров превышение референсного уровня было отмечено только у 22 человек (23,91 % (95 %; ДИ = 15,15÷32,67)).

Относительный риск ( $RR$ ) развития нарушений ритма сердца при наличии высокой концентрации IgG VCA составил 2,3 (95 % ДИ = 1,5÷3,5), различия достоверны (табл. 4).

Предположение о возможном вкладе ВЭБ-инфекции в патологию системы кровообращения в целом и нарушения ритма сердца в частности было основано на результатах ранее проведенных исследований. Так, было установлено, что миокардит является одним из наиболее распространенных клинических симптомов инфекционного мононуклеоза. При этом для миокардита, сопряженного с ВЭБ, наиболее типичным является поражение проводящей системы (атриовентрикулярные блокады, желудочковые аритмии) и синусовая тахикардия, проявляющиеся при электрокардиографическом исследовании в виде смещения сегмента S-T, изменения зубца T (уплощение, двуфазность или инверсия), нарушения атриовентрикулярной проводимости (атриовентрикулярные блокады, блокады ножек пучка Гиса) [30–34].

В то же время превалирующее большинство ранее проведенных исследований, посвященных роли ВЭБ в развитии аритмий, носило клинический характер и касалось нарушения сердечной проводимости у детей [35–38]. Выбор данного контингента, по всей вероятности, был обусловлен высокими показателями заболеваемости инфекционным мононуклеозом среди лиц в возрасте до 18 лет [27, 29]. Было показано, что у детей с нарушениями ритма сердца в анамнезе значительно чаще, чем у детей без данной патологии, имели место перенесенные вирусные инфекции (инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа, краснуха, инфекция, вызванная парвовирусом В19) [38–41]. При этом у пациентов с нарушениями ритма сердца описаны случаи выявления генетического материала ВЭБ из серозного перикардального выпота, эндомикардиальных биоптатов, венозной крови [34, 36, 39, 41–43], а также IgM VCA в сыворотке крови при наличии аутоантител к антигенам рабочего миокарда и проводящей системы сердца [37, 39, 44, 45].

Лица старше 18 лет значительно реже болеют инфекционным мононуклеозом, однако не исключены из эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, которая в превалирующем большинстве случаев после первой встречи с возбудителем приобретает хроническое латентное течение с периодическими реактивациями [22, 46]. При этом БСК, в том числе протекающие с нарушениями ритма сердца, являются

широко распространенной патологией среди взрослого населения [7, 11, 13].

Отличительной особенностью настоящего исследования стала оценка корреляционной связи между заболеваемостью инфекционным мононуклеозом, основным возбудителем которого считается ВЭБ, и БСК в популяции совокупного населения Российской Федерации за продолжительный период времени (23 года) с последующим изучением влияния частоты выявления маркеров активной ВЭБ-инфекции и концентрации IgG VCA на развитие нарушений ритма сердца в рандомизированном контролируемом исследовании.

Полученные результаты позволяют с высокой достоверностью утверждать, что активная ВЭБ-инфекция вносит существенный вклад в патологию сердечно-сосудистой системы в целом, в том числе сопровождающуюся нарушениями ритма сердца. Это дает основание для углубленного исследования обозначенной проблемы специалистами разного профиля.

Проведенное исследование позволило сделать следующие **выводы**:

1. ВЭБ вносит значимый вклад в формирование патологии системы кровообращения, что подтверждается общей тенденцией к росту заболеваемости инфекционным мононуклеозом и БСК в Российской Федерации в 1995–2018 гг., наличием достоверной сильной прямой корреляционной связи между данными процессами ( $r = 0,94$ ;  $m = 0,02$ ;  $t = 47$ ;  $p < 0,01$ ) с детерминацией 0,88.

2. Перенесенная активная ВЭБ-инфекция, сопряженная с выявлением IgM VCA и IgG EA, и увеличение концентрации IgG VCA в сыворотке крови определяют риск развития нарушений ритма сердца ( $RR = 5,8$  (95 % ДИ = 1,3÷25,0) и 2,3 (95 % ДИ = 1,5÷3,5) соответственно).

3. Выявленные особенности требуют дальнейшего углубленного изучения и разработки комплекса мероприятий по минимизации рисков.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. de Almeida J.P.O., Ribeiro T.P., de Medeiros I.A. Aging: Molecular Pathways and Implications on the Cardiovascular System // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 7941563. DOI: 10.1155/2017/7941563
2. Epidemiology of cerebrovascular disease in Spain / A. Brea, M. Laclaustra, E. Martorell, A. Pedragosa // *Clin. Investig. Arterioscler.* – 2013. – Vol. 25, № 5. – P. 211–217. DOI: 10.1016/j.arteri.2013.10.006
3. The death of the circulatory system diseases in China: provincial socioeconomic and environmental perspective / H. Pu, J. Li, P. Wang, L. Cui, H. Wang // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2017. – Vol. 24, № 11. – P. 10381–10390. DOI: 10.1007/s11356-017-8677-2.
4. Gavurová B., Kubák M. Impact of Selected Socio-demographic Factors on the Development of Mortality due to Circulatory System Diseases in the Slovak Republic // *Cent. Eur. J. Public. Health.* – 2017. – Vol. 25, № 2. – P. 94–103. DOI: 10.21101/cejph.a5054
5. Клеева Л.П. Динамика естественного прироста населения Российской Федерации // *Компетентность.* – 2020. – № 4. – С. 46–55.
6. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А.В. Концевая, Д.К. Муканеева, А.О. Мырзаматова, Ю.А. Баланова, М.Б. Худяков, О.М. Драпкина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 48–55.
7. Хамер Г.В. Уровень смертности в России: состояние и меры по ее снижению // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* – 2020. – Т. 42, № 3–2. – С. 91–99. DOI: 10.24411/2500-1000-2020-10268
8. Impact of Electronic Cigarettes on the Cardiovascular System / H. Qasim, Z.A. Karim, J.O. Rivera, F.T. Khasawneh, F.Z. Alshbool // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2017. – Vol. 6, № 9. – P. e006353. DOI: 10.1161/JAHA.117.006353
9. Kivimäki M., Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 215–229. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.189
10. Argacha J.F., Bourdrel T., van de Borne P. Ecology of the cardiovascular system: A focus on air-related environmental factors // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 112–126. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.013
11. Хамер Г.В. Пенсионный возраст повышен. Будет ли продолжительней жизнь россиян? // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* – 2018. – № 10–2. – С. 120.
12. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald, S. Sans, A. Menotti, G. De Backer, D. De Bacquer, P. Ducimetière [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2003. – Vol. 24, № 11. – P. 987–1003.
13. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России // *Аналитический вестник.* – 2015. – Т. 597, № 44. – С. 4–8.
14. Виртуальный способ оценки риска развития ишемической болезни сердца у носителей полиморфных кардиогенов / О.А. Ефремова, В.М. Никитин, М.И. Чурносков, Л.А. Камышникова, Е.А. Липунова, В.В. Муромцев // *Актуальные проблемы медицины.* – 2016. – Т. 247, № 26. – С. 76–82.
15. Guzik T.J., Touyz R.M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 70, № 4. – P. 660–667. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802
16. García N., Zazueta C., Aguilera-Aguirre L. Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Disease // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – № 2017. – P. 5853238. DOI: 10.1155/2017/5853238
17. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrinology / M. Fioranelli, A.G. Bottaccioli, F. Bottaccioli, M. Bianchi, M. Rovesti, M.G. Rocca // *Based. Front. Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031.eCollection 2018



18. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system / P. Smykiewicz, A. Segiet, M. Keag, T. Żera // *Mech. Ageing. Dev.* – 2018. – № 175. – P. 35–45. DOI: 10.1016/j.mad.2018.07.006
19. Herpesviruses viral loads and levels of proinflammatory cytokines in apical periodontitis / A. Jakovljevic, A. Knezevic, N. Nikolic, I. Soldatovic, T. Jovanovic, J. Milasin, M. Andric // *Oral Dis.* – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 840–846. DOI: 10.1111/odi.12829
20. Inflammation and reactivation of latent herpesviruses in older adults / J.M. Bennett, R. Glaser, W.B. Malarkey, D.Q. Beversdorf, J. Peng, J.K. Kiecolt-Glaser // *Brain. Behav. Immun.* – 2012. – Vol. 26, № 5. – P. 739–746. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.11.007
21. Epstein-Barr virus-encoded dUTPase enhances proinflammatory cytokine production by macrophages in contact with endothelial cells: evidence for depression-induced atherosclerotic risk / W.J. Waldman, M.V. Williams Jr, S. Lemeshow, P. Binkley, D. Guttridge, J.K. Kiecolt-Glaser, D.A. Knight, K.J. Ladner, R. Glaser // *Brain. Behav. Immun.* – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 215–223. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.07.007
22. Валеева Э.Т., Ахметшина В.Т., Карамова Л.М., Красовский В.О., Газизова Н.Р. Профессиональный риск нарушений здоровья медицинских работников инфекционной службы Республики Башкортостан // *Санитарный врач.* – 2020. – № 5. – С. 32–39. DOI: 10.33920/med-08-2005-03
23. Sharifipour S., Davoodi Rad K. Seroprevalence of Epstein-Barr virus among children and adults in Tehran, Iran // *New Microbes New Infect.* – 2020. – № 34. – P. 100641. DOI: 10.1016/j.nmni.2019.100641
24. Anti-Epstein-Barr virus antibodies in Beijing during 2013-2017: What we have found in the different patients / J. Cui, W. Yan, S. Xu, Q. Wang, W. Zhang, W. Liu, A. Ni // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e0193171. DOI: 10.1371/journal.pone.0193171
25. Seroepidemiological Study of Epstein-Barr Virus in Different Population Groups in Croatia / N. Beader, B. Kolarić, D. Slačanac, I. Tabain, T. Vilibić-Čavlek // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 86–90.
26. Prevalence and molecular profiling of Epstein Barr virus (EBV) among healthy blood donors from different nationalities in Qatar / M.K. Smatti, H.M. Yassine, R. Abu Odeh, A. Al Marawani, S.A. Taleb, A.A. Althani, G.K. Nasrallah // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. e0189033. DOI: 10.1371/journal.pone.0189033
27. Бурмагина И.А., Поздеева М.А., Агафонов В.М. Инфекционный мононуклеоз в северном регионе // *Санитарный врач.* – 2014. – № 11. – С. 38–41.
28. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, Н.Н. Филатов, С.Л. Ведунова, В.Ф. Лавров, Д.И. Смирнова, А.В. Грачёва, Е.Б. Файзулов // *Вопросы вирусологии.* – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 152–161. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40>
29. Соломай Т.В., Семенов Т.А. Вирусные гепатиты В, С и инфекционный мононуклеоз: эпидемиологическое сходство и различия // *Вопросы вирусологии.* – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 27–34.
30. Случай висцеральной формы Эпштейн – Барр вирусной инфекции у подростка / А.Н. Емельянова, Л.Б. Кижло, Н.Н. Чарторижская, Н.А. Мироманова, Ю.А. Витковский // *Сибирский медицинский журнал.* – 2014. – Т. 29, № 1. – С. 64–68.
31. Случай поражения сердца при смешанной стрептококковой и Эпштейна-Барр вирусной инфекции / А.С. Левина, И.В. Бабаченко, С.Н. Чупрова, Н.В. Кочевая, Е.В. Шарипова, О.М. Ибрагимова // *Педиатр.* – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 147–152.
32. Руженцова Т.А., Горелов А.В. Значение острых респираторных вирусных инфекций в развитии хронической патологии сердца у детей // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2012. – № 3. – С. 42–46.
33. Случай миокардита псевдокоронарного течения с элевацией сегмента ST на ЭКГ / С.Б. Гомбоева, В.В. Рябов, Т.А. Шелковникова, В.Ю. Усов, В.А. Марков, Р.С. Карпов // *Российский кардиологический журнал.* – 2016. – Т. 139, № 11. – С. 95–96.
34. Абдрахманова С.Т., Зинкевич Е.Н., Русакова Н.Н. Связь вирусной инфекции с поражением сердечно-сосудистой системы у детей // *Оренбургский медицинский вестник.* – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 37.
35. Кардиальные осложнения при инфекционном мононуклеозе у детей / Т.В. Толстикова, Л.В. Брегель, В.Т. Киклевич, В.М. Субботин // *Сибирский медицинский журнал.* – 2010. – № 5. – С. 33–35.
36. Rheumatic fever-mimicking carditis as a first presentation of chronic active Epstein – Barr virus infection / T. Toubo, S. Ohga, H. Takada, N. Suga, A. Nomura, T. Ohno, T. Hara // *Acta Paediatr.* – 2006. – Vol. 95, № 5. – P. 614–618. DOI: 10.1080/08035250500371821
37. Дифференциальный диагноз воспалительного и невоспалительного поражения миокарда у юного спортсмена (описание клинического случая) / Л.А. Балькова, С.А. Ивянский, Н.В. Щекина, А.Н. Урзьева, И.А. Горбунова // *Вестник современной клинической медицины.* – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 28–31.
38. Особенности спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями / М.Г. Кантемирова, Я.В. Луценко, А.А. Абросимова, Л.Г. Кузьменко, А.Б. Полетаев, Е.А. Дегтярева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2010. – № 1. – С. 68–72.
39. Клинико-морфологический подход к диагностике «идиопатических» аритмий и синдрома ДКМП как основа дифференциальной терапии. Часть 2 (лечение) / О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А. Коган, В.А. Сулимов, Ю.В. Осипова, В.П. Седов, А.Г. Куприянова, В.А. Зайденов [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 195–202.
40. Familial predisposition and microbial etiology in dilated cardiomyopathy / S. Pankuweit, A. Richter, V. Ruppert, V. Maisch // *Herz.* – 2009. – Vol. 34, № 2. – P. 110–116. DOI: 10.1007/s00059-009-3200-2
41. Identification of potential pathogenic viruses in with acute myocarditis using next-generation sequencing / S. Takeuchi, J.I. Kawada, Y. Okuno, K. Horiba, T. Suzuki, Y. Torii, K. Yasuda, A. Numaguchi [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2018. – Vol. 90, № 12. – P. 1814–1821. DOI: 10.1002/jmv.25263
42. Никитина И.Л., Вершинина Т.Л. Миокардит у детей: проблемы и решения // *Медицинский совет.* – 2017. – № 1. – С. 238–245.
43. Клинико-морфологический подход к диагностике «идиопатических» аритмий и синдрома ДКМП как основа дифференциальной терапии. Часть 1 (диагностика) / О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А. Коган, В.А. Сулимов, Ю.В. Осипова, В.П. Седов, А.Г. Куприянова, В.А. Зайденов [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 62–72.
44. Чиликина Ю.М., Садыкова Д.И. Показатели аутоантител к миокарду у детей с желудочковыми экстрасистолами // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2016. – № 4. – С. 179.

45. Гетерофильные антикардиальные антитела и сердечно-сосудистые изменения у детей с вирусными инфекциями / М.Г. Кантемирова, Е.А. Дегтярева, М.Ю. Цицилашвили, В.А. Артамонова, Н.Ю. Егорова, О.Н. Трошева // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2008. – № 16. – С. 49–54.

46. Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Вирус Эпштейна-Барр (Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4): репликативные стратегии // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 191–202.

*Риск развития болезней системы кровообращения на примере нарушений ритма сердца у пациентов с серологическими маркерами Эпштейна – Барр вирусной инфекции / Т.В. Соломай, Т.А. Семененко, Н.Н. Филатов, Р.И. Хабазов, Н.В. Дупик, Д.П. Дундуа, Н.А. Кольшикина, А.В. Конев // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 3. – С. 150–159. DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.15*

UDC 614.1: 616.9:616-002.2:616.1  
DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.15.eng



Research article

## RISK OF CIRCULATORY DISEASES ON THE EXAMPLE OF HEART RHYTHM DISORDERS IN PATIENTS WITH SEROLOGICAL MARKERS OF EPSTEIN – BARR INFECTION

**T.V. Solomay<sup>1,2</sup>, T.A. Semenenko<sup>3,4</sup>, N.N. Filatov<sup>2,4</sup>, R.I. Khabazov<sup>5</sup>, N.V. Dupik<sup>5</sup>, D.P. Dundua<sup>5</sup>, N.A. Kolyshkina<sup>5</sup>, A.V. Konev<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> The Regional Department No. 1 the FMBA of Russia, 2 bld., 6, 1 Pekhotny lane, Moscow, 123182, Russian Federation

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov research Institute of vaccines and serums, 5a Maliy Kazenny lane, Moscow, 105064, Russian Federation

<sup>3</sup> The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, 18 Gamaleya Str., Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/1 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>5</sup> The Federal Scientific and Clinical Center for Specialized medical Aid and Medical technologies, the FMBA of Russia, 28 Orekhoviy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation

*To reduce a burden of circulatory diseases (CD) is among primary tasks the state has to solve. There are available data on a contribution made by chronic inflammation on occurrence of heart and vascular diseases. Given that, it seems especially interesting to examine impacts exerted by Epstein-Barr virus infection on CD development.*

*The paper focuses on analyzing morbidity with infectious mononucleosis and CD in the Russian Federation over 1995–2018. 103 patients with heart rhythm disorders and 92 blood donors were examined to determine whether they had immunoglobulins to EBV antigens.*

© Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Khabazov R.I., Dupik N.V., Dundua D.P., Kolyshkina N.A., Konev A.V., 2021

**Tatyana V. Solomay** – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director; Senior researcher at the Laboratory for Epidemiologic Analysis and Monitoring over Communicable Diseases (e-mail: solomay@rambler.ru; tel.: +7 (499) 720-49-17; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>).

**Tatyana A. Semenenko** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Epidemiology Department, Professor at the Infectiology and Virology Department (e-mail: semenenko@gamaleya.org; tel.: +7 (499) 193-43-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>).

**Nikolai N. Filatov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the RAS, Deputy Director responsible for research; Head of the Department for Epidemiology and Up-to-date Vaccination Technologies.

**Robert I. Khabazov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy to Managing Director, Chief Physician, Head of the Cardiovascular Surgery Department (e-mail: khabazov119@gmail.com; tel.: +7 (926) 829-50-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6801-6568>).

**Nikolai V. Dupik** – Head of the Cardiology Department (e-mail: dnv.74@cloud.com; tel.: +7 (911) 176-46-66; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-4265>).

**David P. Dundua** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Cardiology Department at the Academy for Postgraduate Studies; Head of the Cardiology Center (e-mail: david.doundoua@gmail.com; tel.: +7 (985) 992-44-87; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0385>).

**Nadezhda A. Kolyshkina** – Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, clinical laboratory diagnostics physician (e-mail: baklab\_83@mail.ru; tel.: +7 (916) 214-95-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4486-5412>).

**Alexey V. Konev** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Cardiology Department for Heart Rhythm Disorders Treatment (e-mail: konevalex@mail.ru; tel.: +7 (916) 715-87-72; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1762-6822>).



The results were statistically processed involving calculation of Pearson's linear correlation coefficient, error of correlation coefficient, validity coefficient, determination coefficient, and frequencies of EBV markers detection per 100 examined people and their confidence intervals. Differences were considered to be authentic when confidence probability was equal to 95 % and confidence significance was  $p < 0.05$ . Relative risks of heart rhythm disorders in patients with active EBV-infection were calculated as per results obtained via creating a fourfold table.

EBV was established to make a significant contribution into circulatory pathology occurrence and it was confirmed by an overall ascending trend in morbidity with infectious mononucleosis and CD in the Russian Federation in 1995-2018 and an authentic strong direct correlation between these two processes ( $r=0.94$ ;  $m=0.02$ ;  $t=47$ ;  $p < 0.01$ ) with determination being equal to 0.88. Risk of developing heart rhythm disorders was determined by active EBV-infection in case history combined with detected M-immunoglobulins to capsid EBV antigen and G-immunoglobulins to early EBV antigen, as well as an increase in concentration of G-immunoglobulins to capsid antigen in blood serum ( $RR=5.8$  and  $2.3$  accordingly).

These detected peculiarities require further more profound study and development of activities aimed at risk minimization.

**Key words:** Epstein-Barr virus, circulatory diseases, infectious mononucleosis, morbidity, heart rhythm disorders, blood donors, relative risk, positivity rate.

## References

1. de Almeida J.P.O., Ribeiro T.P., de Medeiros I.A. Aging: Molecular Pathways and Implications on the Cardiovascular System. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2017, pp. 7941563. DOI: 10.1155/2017/7941563
2. Brea A., Laclaustra M., Martorell E., Pedragosa A. Epidemiology of cerebrovascular disease in Spain. *Clin. Investig. Arterioscler.*, 2013, vol. 25, no. 5, pp. 211–217. DOI: 10.1016/j.arteri.2013.10.006
3. Pu H., Li J., Wang P., Cui L., Wang H. The death of the circulatory system diseases in China: provincial socioeconomic and environmental perspective. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2017, vol. 24, no. 11, pp. 10381–10390. DOI: 10.1007/s11356-017-8677-2
4. Gavurová B., Kubák M. Impact of Selected Socio-demographic Factors on the Development of Mortality due to Circulatory System Diseases in the Slovak Republic. *Cent. Eur. J. Public. Health.*, 2017, vol. 25, no. 2, pp. 94–103. DOI: 10.21101/cejph.a5054
5. Kleeva L.P. Dynamics of natural population growth in the Russian Federation. *Kompetentnost'*, 2020, no. 4, pp. 46–55. DOI: 10.24411/1993-8780-2020-10408 (in Russian).
6. Kontsevaya A.V., Mukanceva D.K., Myrzamatova A.O., Balanova Yu.A., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Economic damage of risk factors due to their contribution to morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016. *Kardiologjarnaja terapija i profilaktika.* 2020, vol. 19, no. 1, pp. 48–55 (in Russian).
7. Hammer G.V. Mortality in Russia: status and measures to reduce it. *Mezhdunarodnyj zhurnal gumanitarnyh i estestvennyh nauk*, 2020, vol. 42, no. 3–2, pp. 91–99. DOI: 10.24411/2500-1000-2020-10268 (in Russian).
8. Qasim H., Karim Z.A., Rivera J.O., Khasawneh F.T., Alshbool F.Z. Impact of Electronic Cigarettes on the Cardiovascular System. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2017, vol. 9, no. 6, pp. e006353. DOI: 10.1161/JAHA.117.006353
9. Kivimäki M., Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 215–229. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.189
10. Argacha J.F., Bourdrel T., van de Borne P. Ecology of the cardiovascular system: A focus on air-related environmental factors. *Trends Cardiovasc Med.*, 2018, vol. 28, no. 2, pp. 112–126. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.013
11. Hamer G.V. The Retirement age is increased. Will the life of Russians be longer? *Mezhdunarodnyj zhurnal gumanitarnyh i estestvennykh nauk*, 2018, no. 1–12, p.120 (in Russian).
12. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G., De Bacquer D., Ducimetière P., Jousilahti P., Keil U., Njølstad I., Oganov R.G., Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., Graham I.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart. J.*, 2003, vol. 24, no. 11, pp. 987–1003.
13. Chazova I.E., Oshchepkova E.V. Experience in fighting cardiovascular diseases in Russia. *Analiticheskij vestnik*, 2015, vol. 597, no. 44, pp. 4–8 (in Russian).
14. Efremova O.A., Nikitin V.M., Churnosov M.I., Kamyschnikova L.A., Lipunova E.A., Muromtsev V.V. A virtual method for assessing the risk of developing coronary heart disease in carriers of polymorphic cardiogens. *Aktual'nye problemy mediciny.* 2016, vol. 247, no. 26, pp. 76–82 (in Russian).
15. Guzik T.J., Touyz R.M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension.*, 2017, vol. 70, no. 4, pp. 660–667. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802
16. García N., Zazueta C., Aguilera-Aguirre L. Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2017, no. 2017, pp. 5853238. DOI: 10.1155/2017/5853238
17. Fioranelli M., Bottaccioli A.G., Bottaccioli F., Bianchi M., Rovesti M., Rocca M.G. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology – Based. *Front. Immunol.*, 2018, no. 9, pp. 2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031.eCollection 2018
18. Smykiewicz P., Segiet A., Keag M., Żera T. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. *Mech. Ageing. Dev.*, 2018, no. 175, pp. 35–45. DOI: 10.1016/j.mad.2018.07.006
19. Jakovljevic A., Knezevic A., Nikolic N., Soldatovic I., Jovanovic T., Milasin J., Andric M. Herpesviruses viral loads and levels of proinflammatory cytokines in apical periodontitis. *Oral. Dis.*, 2018, vol. 24, no. 5, pp. 840–846. DOI: 10.1111/odi.12829
20. Bennett J.M., Glaser R., Malarkey W.B., Beversdorf D.Q., Peng J., Kiecolt-Glaser J.K. Inflammation and reactivation of latent herpesviruses in older adults. *Brain. Behav. Immun.*, 2012, vol. 26, no. 5, pp. 739–746. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.11.007
21. Waldman W.J., Williams M.V. Jr, Lemeshow S., Binkley P., Guttridge D., Kiecolt-Glaser J.K., Knight D.A., Ladner K.J., Glaser R.-encoded dUTPase enhances proinflammatory cytokine production by macrophages in contact with endothelial cells: evidence for depression-induced atherosclerotic risk. *Brain. Behav. Immun.*, 2008, vol. 22, no. 2, pp. 215–223. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.07.007
22. Valeeva E.T., Akhmetshina V.T., Karamova L.M., Krasovsky V.O., Gazizova N.R. Occupational risk of health disorders of medical workers of the infectious diseases service of the Republic of Bashkortostan. *Sanitarnyj vrach.* 2020, no. 5, pp. 32–39. DOI: 10.33920/med-08-2005-03 (in Russian).

23. Sharifipour S., Davoodi Rad K. Seroprevalence of Epstein-Barr virus among children and adults in Tehran, Iran. *New Microbes. New Infect.*, 2020, no. 34, pp. 100641. DOI: 10.1016/j.nmni.2019.100641
24. Cui J., Yan W., Xu S., Wang Q., Zhang W., Liu W., Ni A. Anti-Epstein-Barr virus antibodies in Beijing during 2013–2017: What we have found in the different patients. *PLoS One*. 2018, vol. 13, no. 3, pp. e0193171. DOI: 10.1371/journal.pone.0193171
25. Beader N., Kolarić B., Slaćanac D., Tabain I., Vilibić-Čavlek T. Seroepidemiological Study of Epstein-Barr Virus in Different Population Groups in Croatia. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2018, vol. 20, no. 2, pp. 86–90.
26. Smatti M.K., Yassine H.M., Abu Odeh R., Al Marawani A., Taleb S.A., Althani A.A., Nasrallah G.K. Prevalence and molecular profiling of Epstein Barr virus (EBV) among healthy blood donors from different nationalities in Qatar. *PLoS One*. 2017, vol. 12, no. 12, pp. e0189033. DOI: 10.1371/journal.pone.0189033
27. Burmagina I.A., Pozdeyeva M.A., Agafonov V.M. Infectious mononucleosis in the northern region. *Sanitarnyj vrach*, 2014, no. 11, pp. 38–41 (in Russian).
28. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Vedunova S.L., Lavrov V.F., Smirnova D.I., Gracheva A.V., Fayzulov E.B. Reactivation of infection caused by the Epstein–Barr virus (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), against the background of COVID-19: epidemiological features. *Voprosy virusologii*, 2021, vol. 66, no. 2, pp. 152–161. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40> (in Russian).
29. Solomay T.V., Semenenko T.A. Viral hepatitis B, C and infectious mononucleosis: epidemiologic similarities and differences. *Voprosy virusologii*. 2020, vol. 65, no. 1, pp. 27–34. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-27-34> (in Russian).
30. Emelyanova A.N., Kizhlo L.B., Chartorizhskaya N.N., Miromanova N.A., Vitkovsky Yu.A. Case of visceral Epstein–Barr virus Infection in a teenager. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 2014, vol. 29, no. 1, pp. 64–68 (in Russian).
31. Levina A.S., Babachenko I.V., Chuprova S.N., Kochevaya N.V., Sharipova E.V., Ibragimova O.M. Case of heart damage in mixed streptococcal and Epstein-Barr viral infection. *Pediatr*, 2016, vol. 7, no. 3, pp. 147–152 (in Russian).
32. Ruzhentsova T. A., Gorelov A.V. the significance of acute respiratory viral infections in the development of chronic heart disease in children. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*, 2012, no. 3, pp. 42–46 (in Russian)
33. Gomboeva S.B., Ryabov V.V., Shelkovnikova T.A., Usov V.Yu., Markov V.A., Karpov R.S. Case of pseudocoronary myocarditis with ST segment elevation on ECG. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 2016, vol. 139, no. 11, pp. 95–96 (in Russian).
34. Abdrakhmanova S.T., Zinkevich E.N., Rusakova N.N. connection of viral infection with cardiovascular system damage in children. *Orenburgskij medicinskij vestnik*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 37 (in Russian).
35. Tolstikova T.V., Bregel L.V., Kiklevich V.T., Subbotin V.M. Cardiac complications in infectious mononucleosis in children. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 2010, no. 5, pp. 33–35 (in Russian).
36. Toubou T., Ohga S., Takada H., Suga N., Nomura A., Ohno T., Hara T. Rheumatic fever-mimicking carditis as a first presentation of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Acta Paediatr.*, 2006, vol. 95, no. 5, pp. 614–618.
37. Balykova L.A., Iyansky S.A., Shchekina N.V., Urzyaeva A.N., Gorbunova I.A. Differential diagnosis of inflammatory and non-inflammatory myocardial damage in a young athlete (clinical case description). *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*, 2013, vol. 6, no. 3, pp. 28–31 (in Russian).
38. Kantemirova M.G., Lutsenko Ya.V., Abrosimova A.A., Kuzmenko L.G., Poletaev A.B., Degtyareva E.A. features of the spectrum of cardiospecific autoantibodies in children with arrhythmias. *Rossijskij vestnik perinatalogii i pediatrii*, 2010, no. 1, pp. 68–72 (in Russian).
39. Blagova O.V., Popov A.V., Kogan E.A., Sulimov V.A., Osipova Yu.V., Sedov V.P., Kupriyanova A.G., Zaidenov V.A., Donnikov A.E., Kadochnikova V.V. Clinical and morphological approach to the diagnosis of "idiopathic" arrhythmias and DCMP syndrome as the basis of differential therapy. Part 2 (treatment). *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*, 2014, vol. 10, no. 2, pp. 195–202 (in Russian).
40. Pankuweit S., Richter A., Ruppert V., Maisch B. Familial predisposition and microbial etiology in dilated cardiomyopathy. *Herz*, 2009, vol. 34, no. 2, pp. 110–116. DOI: 10.1007/s00059-009-3200-2
41. Takeuchi S., Kawada J.I., Okuno Y., Horiba K., Suzuki T., Torii Y., Yasuda K., Numaguchi A., Kato T., Takahashi Y., Ito Y. Identification of potential pathogenic viruses in with acute myocarditis using next-generation sequencing. *J. Med. Virol.*, 2018, vol. 90, no. 12, pp. 1814–1821. DOI: 10.1002/jmv.25263
42. Nikitina I. L., Vershinina T. L. Myocarditis in children: problems and solutions. *Medicinskij sovet*, 2017, no. 1, pp. 238–245 (in Russian).
43. Blagova O.V., Korolyov A.V., Kogan E.A., Sulimov V.A., Osipova Yu.V., Sedov V.P., Kupriyanova A.G., Zaidenov V.A., Donnikov A.E., Kadochnikova V.V. Clinical and morphological approach to the diagnosis of "idiopathic" arrhythmias and DCMP syndrome as the basis of differential therapy. Part 1 (diagnostics). *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*, 2014, vol. 10, no. 1, pp. 62–72 (in Russian).
44. Chilikina Yu.M., Sadykova D.I. Indicators of autoantibodies to myocardium in children with ventricular extrasystoles. *Rossijskij vestnik perinatalogii i pediatrii*, 2016, no. 4, pp. 179 (in Russian).
45. Kantemirova M.G., Degtyareva E.A., Tsitsilashvili M.Yu., Artamonova V.A., Egorova N.Yu., trosheva O.N. Heterophilic anticardial antibodies and cardiovascular changes in children with viral infections. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii*, 2008, no. 16, pp. 49–54 (in Russian).
46. Yakushina S. A., Kisteneva L. B. Epstein–Barr Virus (Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4): replication strategies. *Voprosy virusologii*, 2020, vol. 65, no. 4, pp. 191–202. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-191-202> (in Russian).

Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Khabazov R.I., Dupik N.V., Dundua D.P., Kolyshkina N.A., Konev A.V. Risk of circulatory diseases on the example of heart rhythm disorders in patients with serological markers of Epstein – Barr infection. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 3, pp. 150–159. DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.15.eng

Получена: 31.05.2021

Принята: 14.09.2021

Опубликована: 30.09.2021