

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14343-50>

Научная статья

ВЛИЯНИЕ ЭПШТЕЙНА – БАРР-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ НА ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНУЮ СИСТЕМУ У ДЕТЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.В. Федорова, Т.В. Брус, А.Г. Васильев, В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова,
Н.С. Тагиров, А.В. Васильева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Федорова А.В., Брус Т.В., Васильев А.Г., Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Тагиров Н.С., Васильева А.В. Влияние Эпштейна – Барр-ассоциированной инфекции на гипофизарно-тиреоидную систему у детей в различные периоды заболевания // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14343-50>

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В последние годы отмечается возрастание интереса к инфекционному мононуклеозу, вызванному вирусом Эпштейна – Барр. Вирус Эпштейна – Барр обладает тропизмом к ретикулярной и лимфоидной тканям, не элиминирует из организма и вызывает иммунопатологический процесс, в который вовлекается и эндокринная система. Определение тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3) и тиреотропного гормона – наиболее широко используемые диагностические тесты для оценки функции щитовидной железы.

Цель – изучить изменение уровня T_3 , T_4 и тиреотропного гормона у детей различного пола и возраста в период разгара и реконвалесценции инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 94 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет, среди них от 1 до 5 лет – 22 %, от 5 до 10 лет – 39 %, от 10 до 15 лет – 27 %, от 15 до 17 лет – 12 %, с диагнозом «вирус Эпштейна – Барр – мононуклеоз, средняя степень тяжести». Диагноз выставлен на основании клинико-anamnestических и лабораторных данных. Исследования, подтверждающие диагноз, проведены в лаборатории Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Помимо рутинных обследований (клинический минимум), определения титров антител М- и G-к вирусу Эпштейна – Барр, выявления генома в крови методом полимеразной цепной реакции проведено определение уровня T_3 , T_4 , тиреотропного гормона методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови.

Результаты. Зарегистрированы закономерные изменения средних значений концентрации T_3 и у девочек, и у мальчиков всех трех возрастных групп: концентрация T_3 , T_4 в периоде разгара болезни была снижена по сравнению с периодом реконвалесценции. Зарегистрированы выраженные изменения концентрации тиреотропного гормона и у девочек, и у мальчиков всех трех возрастных групп: концентрация в периоде разгара болезни была несколько снижена по сравнению с периодом реконвалесценции у мальчиков и повышена по сравнению с периодом реконвалесценции у девочек.

Выводы. Выявлены изменения уровней T_3 , T_4 и тиреотропного гормона у детей в период разгара инфекционного мононуклеоза, зависящие от тяжести заболевания, наличия и характера осложнений: динамика показателей T_3 , T_4 , ТТГ в период разгара и реконвалесценции при инфекционном мононуклеозе у детей зависит от тяжести заболевания, наличия и характера осложнений.

Ключевые слова: дети; инфекционный мононуклеоз; вирус Эпштейна – Барр; тироксин; трийодтиронин; тиреотропный гормон.

Поступила: 14.04.2023

Одобрена: 15.05.2023

Принята к печати: 30.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14343-50>

Research Article

THE INFLUENCE OF EPSTEIN-BARR-ASSOCIATED INFECTION UPON PITUITARY-THYROID SYSTEM IN CHILDREN AT DIFFERENT PERIODS OF THE DISEASE

Anna V. Fedorova, Tatiana V. Brus, Andrei G. Vasiliev, Vladimir N. Timchenko, Svetlana L. Bannova, Nair S. Tagirov, Anna V. Vasilieva
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Fedorova AV, Brus TV, Vasiliev AG, Timchenko VN, Bannova SL, Tagirov NS, Vasilieva AV. The influence of Epstein-Barr-associated infection upon pituitary-thyroid system in children at different periods of the disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):43–50. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14343-50>

ABSTRACT

BACKGROUND: The interest in infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus (EBV) is currently apparent. Epstein-Barr virus reaches tropism for reticular and lymphoid tissues, does not eliminate from the body and causes an immunopathological process in which the endocrine system develops. Thyroxine (T_4), triiodothyronine (T_3), and thyroid-stimulating hormone determinations are the most widely used diagnostic tests to assess thyroid function.

AIM: To study changes in T_3 , T_4 , thyroid-stimulating hormone in children of older sex and age at the height and convalescence of infectious mononucleosis, the period of Epstein-Barr virus.

MATERIALS AND METHODS: Under the supervision of the child were 94 aged from 1 to 17 years, among them from 1 to 5 years – 22%, from 5 to 10 years – 39%, from 10 to 15 years – 27%, from 15 to 17 years – 12%, diagnosed with Epstein-Barr virus – mononucleosis, moderate severity. The diagnosis was made on the basis of clinical, anamnestic and laboratory data. The studies leading to the diagnosis were carried out in the laboratory of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University. In addition to routine settings (clinical minimum), detection of M- and G- antibodies to Epstein-Barr virus, detection of the genome in the blood by PCR, determination of the levels of T_3 , T_4 , thyroid-stimulating hormone by enzyme-linked immunosorbent assay in blood serum.

RESULTS: Regular changes in T_3 concentrations were registered in both girls and boys of all three age groups: the concentration of T_3 , T_4 in the period of the peak of the disease was reduced compared to the period of convalescence. Significant changes in thyroid-stimulating hormone were registered in girls and boys of all three age groups: the concentration of thyroid-stimulating hormone during the peak of the disease slightly decreased compared to the period of convalescence in boys and increased compared to the period of convalescence in girls.

CONCLUSIONS: The changes in the levels of T_3 , T_4 , thyroid-stimulating hormone in children during the peak of infectious mononucleosis depends on the severity of the disease, the presence and nature of complications.

Keywords: children; infectious mononucleosis; Epstein-Barr virus; thyroxine; triiodothyronine; thyroid-stimulating hormone.

Received: 14.04.2023

Revised: 15.05.2023

Accepted: 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ). Этот вирус реплицируется в основном в В-лимфоцитах, но может быть обнаружен и в эпителиальных клетках глотки и околоушных протоков. Типичные признаки и симптомы включают лихорадку, лимфаденопатию и герпетическую ангину [15, 19, 20].

Согласно современным данным, нейроэндокринная и тимико-лимфатическая системы в онто- и филогенезе составляют основу гомеостаза, что подтверждает теорию о возможности эндокринной регуляции иммуногенеза. В соответствии с этой концепцией гормоны рассматриваются как факторы, активно действующие на иммунный статус организма. В результате гормонального воздействия развиваются потенциальные возможности лимфоидных клеток в направлении их специфической дифференцировки [11, 14, 16, 17].

В связи с попаданием ВЭБ в лимфоидные клетки происходят структурные изменения, охватывающие все звенья иммунной системы [5, 9, 14, 16, 21]. Иммунные нарушения при ИМ носят комплексный характер, они затрагивают как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, что и обуславливает полиморфизм клинических проявлений при данном заболевании [3, 4, 6, 8].

До сих пор отсутствуют данные о функциональном состоянии гипоталамико-гипофизарно-надпочечниковой систем у детей и подростков, больных ИМ, о роли желез внутренней секреции в регуляции иммуногенеза при данном заболевании. Между тем изучение состояния и взаимосвязи эндокринной и иммунной систем при ИМ даст информацию, необходимую для дифференциальной диагностики, прогнозирования течения и исходов заболевания.

Цель — изучение изменения уровня тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3) и тиреотропного гормона (ТТГ) у детей различного пола и возраста в период разгара и реконвалесценции ИМ, вызванного ВЭБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 94 пациента в возрасте от 1 года до 17 лет на первые-третьи сутки от начала заболевания ИМ и через 30 дней после выздоровления. Исследования, подтверждающие диагноз ИМ, проведены в лаборатории СПбГПМУ с помощью полимеразной цепной реакции и определения титров антител М- и G- к ВЭБ. Больным в первые трое суток от начала ИМ и через 30 дней после выздоровления определяли уровень T_3 , T_4 , ТТГ методом иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрации T_3 , T_4 , ТТГ в сыворотке крови измеряли у детей от 1 до 16 лет, больных инфекционным ВЭБ — мононуклеозом в период разгара болезни и в период реконвалесценции. Все средние результаты исследования сравнивали у групп, разделенных по половому признаку (девочки/мальчики) и по возрасту (1–5, 6–10, 11–16 лет). Как оказалось, и средняя концентрация T_3 , и индивидуальные результаты у отдельных пациентов ни в период разгара, ни в период реконвалесценции не выходили за пределы возрастной нормы. Тем не менее практически во всех группах в той или иной степени концентрация T_3 в период разгара ниже, чем в период реконвалесценции (у девочек в возрастной группе от 1 до 5 лет — $2,60 \pm 0,30$ против $3,03 \pm 0,33$ пмоль/л, от 6 до 10 лет — $2,26 \pm 0,16$ против $2,41 \pm 0,18$ пмоль/л, от 11 до 16 лет — $2,41 \pm 0,14$ против $2,31 \pm 0,20$ пмоль/л). При этом у девочек во всех возрастных группах достоверных различий установить не удалось.

У мальчиков в группах от 6 до 10 лет и от 11 до 16 лет различие было достоверно (статистика знаковых рангов Уилкоксона в группе от 6 до 10 лет $Z = -2,201$, в группе от 11 до 16 лет — $Z = -2,366$), в группе от 1 до 5 лет достоверного различия установить не удалось, тем не менее выявлена значительная тенденция к снижению концентрации T_3 в период разгара болезни (рис. 1).

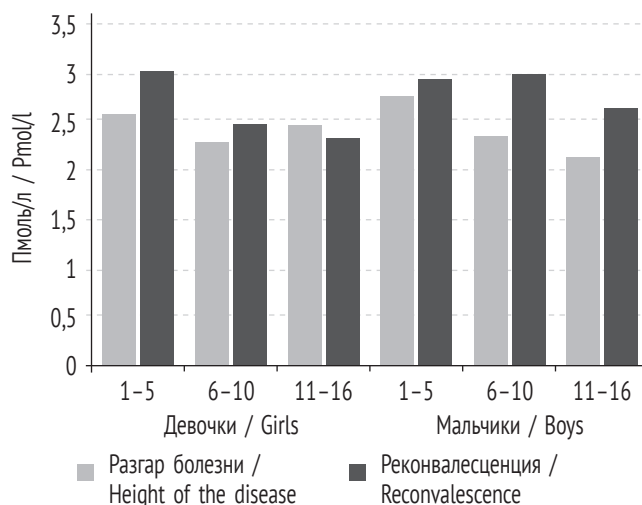


Рис. 1. Динамика уровня трийодтиронина (T_3) в период разгара и реконвалесценции заболевания вирусом Эпштейна – Барр у детей различных возрастных групп.

Fig. 1. Dynamics of triiodothyronine (T_3) levels during the peak and convalescence of Epstein-Barr virus diseases in children of different age groups.

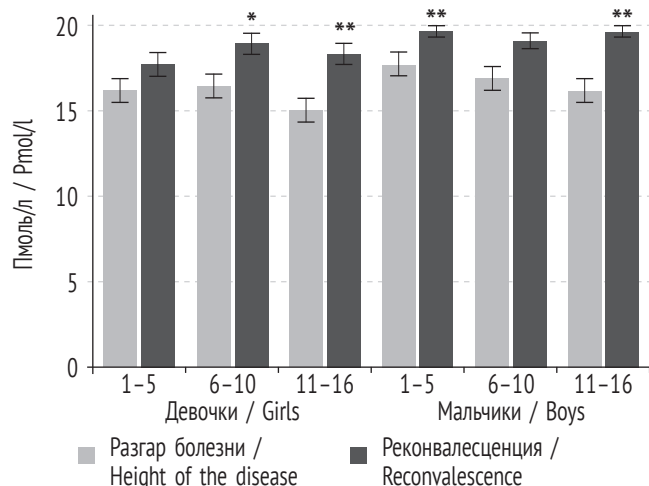


Рис. 2. Динамика уровня тироксина (T_4) в период разгара и реконвалесценции заболевания вирусом Эпштейна – Барр у детей различных возрастных групп. *Отличия от группы «Реконвалесценция» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$); **отличия от группы «Реконвалесценция» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,01$)

Fig. 2. Dynamics of thyroxine (T_4) levels during the peak and convalescence of EBV diseases in children of different age groups. *Difference from the "Reconvalescence" group at the established detection level ($p < 0.05$); **difference from the "Reconvalescence" group at the established detection level ($p < 0.01$)

Концентрация T_4 и индивидуальные результаты у отдельных пациентов ни в период разгара, ни в период реконвалесценции не выходили за пределы возрастной нормы. Тем не менее практически во всех группах в той или иной степени концентрация T_4 в период разгара ниже, чем в период реконвалесценции (у девочек в возрастной группе от 1 до 5 лет — $16,58 \pm 0,91$ против $18,17 \pm 0,84$ пмоль/л, от 6 до 10 лет — $16,91 \pm 0,91$ против $18,95 \pm 0,84$ пмоль/л, от 11 до 16 лет — $15,01 \pm 0,79$ против $18,35 \pm 0,63$ пмоль/л). При этом у девочек в группе от 11 до 16 лет это различие было достоверно (статистика знаковых рангов Уилкоксона $Z = -2,521$), а в группе от 1 года до 5 лет достоверных различий установить не удалось, однако имелась четкая тенденция к снижению концентрации T_4 в период разгара болезни.

У мальчиков в возрастных группах от 1 до 5 лет и от 11 до 16 лет различие было достоверно (статистика знаковых рангов Уилкоксона в группе от 1 до 5 лет $Z = -2,380$, в группе от 11 до 16 лет $Z = -2,521$), в группе от 6 до 10 лет достоверного различия установить не удалось, однако выявлена явная тенденция к снижению концентрации тироксина в период разгара болезни (рис. 2).

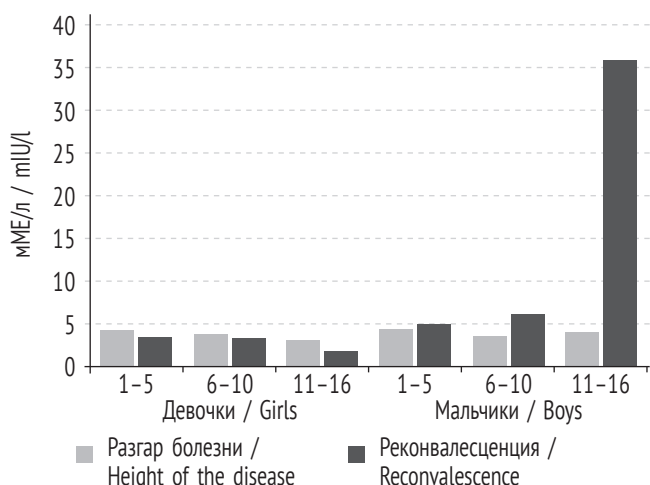


Рис. 3. Динамика уровня тиреотропного гормона в период разгара и реконвалесценции заболевания вирусом Эпштейна – Барр у детей различных возрастных групп.

Fig. 3. Dynamics of TSH levels (mIU/l) during the peak and convalescence of EBV diseases in children of different age groups.

Концентрация ТТГ и индивидуальные результаты у отдельных пациентов ни в период разгара, ни в период реконвалесценции не выходили за пределы возрастной нормы. Тем не менее во всех группах девочек в той или иной степени концентрация ТТГ в период разгара выше, чем в период реконвалесценции (у девочек в возрастной группе от 1 до 5 лет — $4,33 \pm 1,36$ против $4,01 \pm 0,54$ мМЕ/л, от 6 до 10 лет — $3,97 \pm 0,59$ против $3,80 \pm 0,75$ мМЕ/л, от 11 до 16 лет — $3,68 \pm 0,76$ против $2,61 \pm 0,35$ мМЕ/л). При этом у девочек во всех трех возрастных группах достоверных различий установить не удалось, однако имелась четкая тенденция к повышению концентрации ТТГ в период разгара болезни (рис. 3).

У мальчиков в возрастной группе от 6 до 10 лет различие было достоверно (статистика знаковых рангов Уилкоксона $Z = -2,221$), в группах от 1 до 5 лет и от 11 до 16 лет достоверного различия установить не удалось, тем не менее выявлена определенная тенденция к снижению концентрации ТТГ в период разгара болезни.

ВЭБ является эффективным активатором В-клеток [12, 18]. Иногда вирус может активировать и трансформировать определенные субпопуляции В-клеток с образованием клеточных линий,

секретирующих антитела, которые продуцируют аутоантитела IgG к антигенам щитовидной железы, включая тиреоглобулин, тиреопероксидазу и рецептор тиротропина [1, 2, 7]. Кроме того, ранее сообщалось как о гипотиреозе, так и о тиреотоксикозе, связанных с острой инфекцией ВЭБ [10, 13]. Данные авторов сопоставимы с результатами, полученными в ходе нашего исследования.

ВЫВОДЫ

Зарегистрированы закономерные изменения средних значений концентрации T_3 и у девочек, и у мальчиков больных инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ: концентрация T_3 и T_4 в периоде разгара болезни была снижена по сравнению с периодом реконвалесценции.

Зарегистрированы закономерные выраженные изменения средних значений концентрации ТТГ и у девочек, и у мальчиков, больных инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ, всех трех возрастных групп: концентрация ТТГ в периоде разгара болезни была несколько снижена по сравнению с периодом реконвалесценции у мальчиков и повышена по сравнению с периодом реконвалесценции у девочек.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made significant contributions to the development of the concept, research and preparation of the article and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпищенко А.И., Алипов А.Н., Андреев В.А., и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х т. Т. 2 / под ред. А.И. Карпищенко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с.
2. Беклемишев Н.Д. Инфекционный мононуклеоз. Иммунопатология и иммунорегуляция / под ред. Н.Д. Беклемишева. Москва: Медицина, 1986. С. 134–136.
3. Белова В.М., Шестакова М.Д. Вирус Эпштейна – Барр при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Университетский терапевтический вестник. 2020. Т. 2, № 4. С. 53–65.
4. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Васильева А.В., и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии // Российские биомедицинские исследования. 2021. Т. 6, № 3. С. 21–26.
5. Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинатсодержащими препаратами // Педиатр. 2016. Т. 7, № 4. С. 132–141. DOI: 10.17816/PED74132-141
6. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусавев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009. № 4. С. 183–186.
7. Корнеева Е.А., Гихинек Э.К. Гормоны и иммунная система. Ленинград: Наука, 1988. 215 с.
8. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 4. С. 30–33.
9. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол // Педиатр. 2017. Т. 8, № 4. С. 78–85. DOI: 10.17816/PED8478-85
10. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. Москва: ГЭОТАР Медицина, 1999. 810 с.
11. Федорова А.В., Тимченко В.Н., Баннова С.Л., и др. Аутоиммунные и лимфопролиферативные злокачественные заболевания, ассоциированные с Эпштейна – Барр вирусной инфекцией // Педиатр. 2019. Т. 10, № 4. С. 89–96. DOI: 10.17816/PED10489-96
12. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии // Педиатр. 2015. Т. 6, № 2. С. 71–77. DOI: 10.17816/PED6271-77
13. Царькова С.А., Гаспарян М.О. Инфекционный мононуклеоз. Руководство: детские инфекционные болезни. Тюмень, 2000. С. 663–678.
14. Coyle P.V., Wyatt D., Connolly J.H., O'Brien C. Epstein-Barr virus infection and thyroid dysfunction // Lancet. 1989. Vol. 333, No. 8643. P. 899. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92889-4

15. Despres N., Grant A.M. Antibody interference in thyroid assays: A potential for clinical misinformation // *Clin Chem*. 1998. Vol. 44, No. 3. P. 440–454. DOI: 10.1093/clinchem/44.3.440
16. Morgenthaler N.G., Kim M.R., Tremble J., et al. Human immunoglobulin G autoantibodies to the thyrotropin receptor from Epstein–Barr virus-transformed B lymphocytes: characterization by immunoprecipitation with recombinant antigen and biological activity // *J Clin Endocrinol Metab*. 1996. Vol. 81, No. 9. P. 3155–3161. DOI: 10.1210/jcem.81.9.8784060
17. Nakamura M., Burastero S.E., Ueki Y., et al. Probing the normal and autoimmune B cell repertoire with Epstein–Barr virus. Frequency of B cells producing monoreactive high affinity autoantibodies in patients with Hashimoto's disease and systemic lupus erythematosus // *J Immunol*. 1988. Vol. 141, No. 12. P. 4165–4172. DOI: 10.4049/jimmunol.141.12.4165
18. Pierpaoli W., Kopp H.G., Müller J., Keller M. Interdependenc between neuroendocrine programming and the generation of immune recognition in ontogeny // *Cell Immunol*. 1977. Vol. 29, No. 1. P. 16–27. DOI: 10.1016/0008-8749(77)90271-4
19. Rickinson A.B., Kieff E. Epstein–Barr virus. Virology / B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howly, editors. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. P. 2397–2446.
20. Rocchi G., Felici A., Ragona G., Heinz A. Quantitative evaluation of Epstein–Barr-virus-infected mononuclear peripheral blood leukocytes in infectious mononucleosis // *N Engl J Med*. 1977. Vol. 296. P. 132–134. DOI: 10.1056/NEJM197701202960302
21. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V., et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? // *Front Med*. 2019. Vol. 13, No. 4. P. 420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
1. Karpishchenko AI, Alipov AN, Andreev VA, et al. Meditsinskie laboratornye tekhnologii. Karpishchenko AI, editor. *Rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike. In 2 vol. Vol. 2*. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)
2. Beklemishev ND. Infektsionnyi mononukleoz. Beklemishev ND, editor. *Immunopatologiya i immunoregulyatsiya*. Moscow: Meditsina, 1986. P. 134–136. (In Russ.)
3. Belova VM, Shestakova MD. Virus Epstein–Barr at a gastrointestinal diseases. *University therapeutic journal*. 2020;2(4):53–65. (In Russ.)
4. Brus TV, Pyurveev SS, Vasilieva AV, et al. Morphological liver changes in case of various ethiology fatty dystrophy. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(3):21–26. (In Russ.)
5. Brus TV, Khaytsev NV, Kravtsova AA. Liver dysfunction in pathogenesis of burn disease and its correction with succinate-containing drugs. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):132–141. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED74132-141
6. Vasiliev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of coral calculus nephrolithiasis. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii im. I.I. Mechnikova*. 2009;(4):183–186. (In Russ.)
7. Korneeva EA, Gikhinek EhK. *Gormony i immunnaya sistema*. Leningrad: Nauka, 1988. 215 p. (In Russ.)
8. Tagirov NS, Nazarov TH, Vasilev AG, et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Preventive and clinical medicine*. 2012;(4):30–33. (In Russ.)
9. Trashkov AP, Brus TV, Vasiliev AG, et al. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of various gravity and its correction with Remaxol. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):78–85. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8478-85
10. Uchaikin VF. *Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam u detei*. Moscow: GEOTAR Meditsina, 1999. 810 p. (In Russ.)
11. Fedorova AV, Timchenko VN, Bannova SL, et al. Autoimmune and lymphoproliferative malignant diseases associated with Epstein–Barr viral infection. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):89–96. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED10489-96
12. Khaytsev NV, Vasiliev AG, Trashkov AP, et al. The influence of sex and age upon response of white rats to hypoxic hypoxia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):71–77. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED6271-77
13. Tsarkova SA, Gasparyan MO. Infektsionnyi mononukleoz. *Rukovodstvo: detskie infektsionnye bolezni*. Tyumen, 2000. P. 663–678. (In Russ.)
14. Coyle PV, Wyatt D, Connolly JH, O'Brien C. Epstein–Barr virus infection and thyroid dysfunction. *Lancet*. 1989;333(8643):899. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92889-4
15. Despres N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: A potential for clinical misinformation. *Clin Chem*. 1998;44(3):440–454. DOI: 10.1093/clinchem/44.3.440
16. Morgenthaler NG, Kim MR, Tremble J, et al. Human immunoglobulin G autoantibodies to the thyrotropin receptor from Epstein–Barr virus-transformed B lymphocytes: characterization by immunoprecipitation with recombinant antigen and biological activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(9):3155–3161. DOI: 10.1210/jcem.81.9.8784060
17. Nakamura M, Burastero SE, Ueki Y, et al. Probing the normal and autoimmune B cell repertoire with Epstein–Barr virus. Frequency of B cells producing monoreactive high affinity autoantibodies in patients with Hashimoto's disease and systemic lupus ery-

REFERENCES

- thematosus. *J Immunol.* 1988;141(12):4165–4172. DOI: 10.4049/jimmunol.141.12.4165
18. Pierpaoli W, Kopp HG, Müller J, Keller M. Interdependenc between neuroendocrine programming and the generation of immune recognition in ontogeny. *Cell Immunol.* 1977;29(1):16–27. DOI: 10.1016/0008-8749(77)90271-4
 19. Rickinson AB, Kieff E. Epstein–Barr virus. Fields BN, Knipe DM, Howly PM, editors. *Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. P. 2397–2446.
 20. Rocchi G, Felici A, Ragona G, Heinz A. Quantitative evaluation of Epstein-Barr-virus-infected mononuclear peripheral blood leukocytes in infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 1977;296:132–134. DOI: 10.1056/NEJM197701202960302
 21. Tsygan NV, Trashkov AP, Litvinenko IV, et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Front Med.* 2019; 13(4):420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6

◆ Информация об авторах

Анна Владимировна Федорова — ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 1198-4915; e-mail: aanna.fedorova@gmail.com

**Татьяна Викторовна Брус* — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

Андрей Глебович Васильев — д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Владимир Николаевич Тимченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Светлана Леонидовна Баннова — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1351-1910>; e-mail: svetlanalb81@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

Anna V. Fedorova — MD, PhD, Assistant Professor of the Prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 1198-4915; e-mail: aanna.fedorova@gmail.com

**Tatiana V. Brus* — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

Andrei G. Vasiliev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Vladimir N. Timchenko — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Svetlana L. Bannova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after prof. M.G. Danilevich. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1351-1910>; e-mail: svetlanalb81@mail.ru

◆ Информация об авторах

Наир Собирович Тагиров — д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ruslana73nair@mail.ru

Анна Валентиновна Васильева — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: a-bondarenko@yandex.ru

◆ Information about the authors

Nair S. Tagirov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ruslana73nair@mail.ru

Anna V. Vasil'eva — MD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a-bondarenko@yandex.ru