

Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ

О. В. ШАМШЕВА, Ф. С. ХАРЛАМОВА, Н. Ю. ЕГОРОВА, О. В. МОЛОЧКОВА,
Е. В. НОВОСАД, Е. В. СИМОНОВА, Т. М. ЛЕБЕДЕВА, Н. А. ГУСЕВА

Российский национальный исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Москва

В результате многолетних исследований доказана роль вирусов семейства *Herpesviridae* IV, V и VI типов в структуре различной патологии у детей (при инфекционном мононуклеозе (ИМ), поражении ЦНС, синдроме длительного субфебрилитета, синдроме васкулита, гепатитах и др.).

ИМ — полиэтиологическое заболевание, связанное с вирусом Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирусом (CMV) и вирусом герпеса человека 6 типа (HHV6), протекающее в вариантах моно- (58%) и микстинфекции в различных сочетаниях герпесвирусов (42%). Клинические проявления ИМ типичны и не зависят от этиологии. При CMV и HHV6 ИМ реакция на гетерофильные антитела всегда отрицательная.

Маркеры герпесвирусных инфекций были выявлены у 87% детей, наблюдаемых с неврологической патологией. Дети с такими диагнозами, как судорожный синдром, эпилепсия, нейропатия нуждаются в комплексном обследовании с применением современных методов (ИФА, НРИФ, ПЦР) выявления маркеров активной репликации вирусов семейства герпесов, с акцентом на выявление HHV6.

В 44% случаев была доказана роль активной герпесвирусной инфекции в этиологии длительных субфебрилитетов у детей, при этом смешанные формы (78%) преобладали над моноинфекцией (22%).

Для выявления активных форм герпесвирусной инфекции имеет значение обнаружение маркеров репликации вируса. Для EBV — это ДНК вируса в крови, мазке с миндалин и слюне, антигены полной сборки EBV в лимфоцитах крови, антитела к капсидному антигену (VCA) классов IgM и IgG, IgG — к раннему (EA) антигену. При CMV-инфекции — антигены полной сборки вируса (pp65 и pp72) в лимфоцитах крови и/или ДНК вируса в крови, ДНК вируса в слюне и моче, антитела к вирусу класса IgM и высокие значения титра антител класса IgG в крови. При HHV6-инфекции — ДНК вируса в крови, мазке с миндалин и слюне, антигены HHV6 в лимфоцитах крови, специфические антитела классов IgM и/или IgG выше диагностических значений в 2–4 раза.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, EBV, CMV, HHV6, маркеры активной репликации, инфекционный мононуклеоз, синдром длительного субфебрилитета, дети

Для цитирования: О. В. Шамшева, Ф. С. Харламова, Н. Ю. Егорова, О. В. Молочкова, Е. В. Новосад, Е. В. Симонова, Т. М. Лебедева, Н. А. Гусева. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ. Детские инфекции. 2017.16(2):5-12. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12

The Results of Long-term Study of Herpesvirus Infection at the Department of Infectious Diseases in Children of Russian National Research Medical University

O. V. Shamsheva, F. S. Kharlamova, N. Yu. Egorova, O. V. Molochkova,
E. V. Novosad, E. V. Simonova, T. M. Lebedeva, N. A. Guseva

Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

As a result of many years of research, the role of *Herpesviridae* IV, V and VI types in the structure of various pathologies in children (with infectious mononucleosis (IM), CNS damage, long-term subfebrile syndrome, vasculitis syndrome, hepatitis, etc.) has been proven.

IM is a polyethological disease associated with the Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) and human herpesvirus type 6 (HHV6), occurring in mono- (58%) and mixed infections in various combinations of herpesviruses (42%). Clinical manifestations of IM are typical and do not depend on etiology. With CMV and HHV6 IM, the response to heterophilic antibodies is always negative.

Markers of herpesvirus infections were detected in 87% of children observed with neurological pathology. Children with diagnoses such as convulsive syndrome, epilepsy, neuropathy need a comprehensive examination (ELISA, PCR, Indirect immunofluorescence reaction) to identify markers of active replication of herpes viruses, with an emphasis on the detection of HHV6.

In 44% of cases, the role of active herpesvirus infection in the etiology of prolonged subfebrile fever in children was proven, with mixed forms (78%) prevailing over mono-infection (22%).

To identify the active forms of herpesvirus infection, it is important to detect the markers of viral replication. For EBV, this is the DNA of the virus in the blood, a smear from the tonsils and saliva, antigens of the complete assembly of EBV in blood lymphocytes, antibodies to the capsid antigen (VCA) of IgM and IgG classes, and IgG to the early (EA) antigen. With CMV infection, complete virus assembly antigens (pp65 and pp72) in blood lymphocytes and/or DNA of the virus in the blood, virus DNA in saliva and urine, antibodies to the IgM class virus and high IgG class titer in the blood. With HHV6 infection, the DNA of the virus in the blood, a smear from tonsils and saliva, complete antigens of HHV6 in blood lymphocytes, specific IgM and/or IgG antibodies are 2–4 times higher than the diagnostic values.

Keywords: Herpesvirus infections, EBV, CMV, HHV6, active replication markers, Infectious Mononucleosis, long-term subfebrile syndrome, children

For citation: O. V. Shamsheva, F. S. Kharlamova, N. Yu. Egorova, O. V. Molochkova, E. V. Novosad, E. V. Simonova, T. M. Lebedeva, N. A. Guseva. The Results of Long-term Study of Herpesvirus Infection at the Department of Infectious Diseases in Children of Russian National Research Medical University. *Detskie Infekcii=Children's Infections*. 2017. 16(2):5-12. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12

Контактная информация: Молочкова Оксана Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского; +7 (499) 256-60-26; ci-journal@mail.ru

Oksana V. Molochkova — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation; +7 (499) 256-60-26; ci-journal@mail.ru

Шамшева Ольга Васильевна (O.V. Shamsheva), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, МДГКБ, (499) 236-01-55; ch-infection@mail.ru

Харламова Флора Семеновна (F.S. Kharlamova), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, МДГКБ, (499) 236-01-55; kharlamova47@bk.ru

Егорова Наталья Юрьевна (N.Yu. Egorova), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, МДГКБ, (499) 236-01-55; a-egoroff@mail.ru

Новосад Екатерина Вячеславовна (E.V. Novosad), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского, (499) 256-60-26; novyi@yandex.ru

Симонова Евгения Валентиновна (E.V. Simonova), ассистент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, МДГКБ, (499) 236-01-55; simonova_e_v@mail.ru

Лебедева Татьяна Михайловна (T.M. Lebedeva), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, МДГКБ, (499) 236-01-55; lebedevazx@mail.ru

Гусева Наталья Александровна (N. A. Guseva), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, МДГКБ, (499) 236-01-55; gus.nat@mail.ru

УДК 616.9:578.825.11

Инфекции, вызываемые вирусами семейства *Herpesviridae*, являются широко распространенными и плохо контролируруемыми. Особенностью герпесвирусной инфекции является поражение многих органов и систем, варьирующее от простых кожно-слизистых форм до угрожающих жизни генерализованных.

По данным многочисленных исследований, к 18 годам более 90% людей инфицируются одним или несколькими типами герпесвирусов [1–6].

Герпесвирусы подразделяются на 3 подсемейства в зависимости от структуры генома, характера репродукции вируса, его молекулярно-иммунологических особенностей и типа клеток, в которых протекает инфекционный процесс: α , β и γ .

α -герпесвирусы, включающие вирус простого герпеса 1 типа (HSV1), вирус простого герпеса 2 типа (HSV2) и вирус варицелла зостер (VZV), характеризуются быстрой репликацией вируса и цитопатическим действием на культуры инфицированных клеток. Репродукция α -герпесвирусов протекает в различных типах клеток, вирусы могут сохраняться в латентной форме, преимущественно в ганглиях. Вирус простого герпеса 1 типа вызывает гингивостоматит, кератоконъюнктивит, энцефалит; вирус простого герпеса 2 типа — генитальный герпес; вирус варицелла зостер — ветряную оспу, энцефалит, при реактивации — опоясывающий герпес.

β -герпесвирусы (цитомегаловирус (CMV), вирусы герпеса человека 6 и 7 типов (HHV6, HHV7) поражают различные виды клеток, которые при этом увеличиваются в размерах (цитомегалия), способствуют развитию иммуносупрессивных состояний. Цитомегаловирус вызывает врожденные аномалии, мононуклеоз, цитомегалию при иммунодефиците; вирус герпеса человека 6 типа — острые лихорадочные заболевания, внезапную экзантему, мононуклеоз.

γ -герпесвирусы характеризуются тропностью к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам), в которых они длительно персистируют, обладают онкогенным действием. В эту группу входят вирус Эпштейна-Барр (EBV) и

вирус герпеса человека 8 типа (HHV8) — вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV). Вирус Эпштейна-Барр вызывает инфекционный мононуклеоз, В-клеточную пролиферацию, EBV-ассоциированные опухоли — лимфому Беркитта, ходжкинские лимфомы, назофарингеальную карциному, карциному желудка, саркомы.

При снижении иммунореактивности организма герпесвирусы выступают в качестве оппортунистов, приводя к более тяжелому, с необычными клиническими проявлениями, течению основного заболевания. Вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, а также цитомегаловирус входят в число возбудителей TORCH-инфекций. Они играют важную роль в нарушении репродуктивной функции человека, развитии серьезных заболеваний матери, плода, новорожденного и детей младшего возраста.

Вирус герпеса человека 6-го типа реплицируется *in vitro* во многих клеточных первичных и перевиваемых культурах различного происхождения: Т-лимфоцитах, моноцитарно-макрофагальных, глиальных клетках, мегакариocyтах, клетках тимуса, в свежесыводенных лимфоцитах человека, с образованием синцития, репродукция вируса сопровождается деструкцией и лизисом клеток. Существует два подтипа вируса — А и В, имеющие эпидемиологические и генетические отличия. Подтип В отличается большим распространением, а подтип А обнаруживается преимущественно у пациентов с иммунодефицитом. HHV6 тропен к CD4⁺ Т-клеткам, но также способен поражать Т-клетки с детерминантами CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8⁺. Определение вирусных белков и ДНК HHV-6 в образцах слюны и носоглоточной слизи указывают на то, что вирус находится в организме человека и в слюнных железах [1].

Наибольшую угрозу для здоровья представляют герпетические нейроинфекции (летальность достигает 20%, а частота инвалидизации — 50%), офтальмогерпес (почти у половины больных приводит к развитию катаракты или глаукомы) и генитальный герпес.

Уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов человека является тканевая тропизм и способность после первичного инфицирования в детском возрасте пожизненно персистировать в организме и реактивироваться под влиянием различных экзо- и эндогенных провоцирующих факторов. После первичного заражения вирусы семейства герпесов навсегда встраиваются в геном клетки-хозяина благодаря механизмам «ускользания» от иммунного ответа [2].

Персистенция представляет собой способность герпесвирусов сохраняться в функционально активном состоянии в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса.

Латенция герпесвирусов — это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в клетках тропных тканей.

Длительная персистенция герпесвирусов обусловлена их способностью уклоняться от иммунного надзора путем связывания и инактивации молекул системы комплемента, угнетения транскрипции IFN-стимулированных генов, нарушения презентации вирусных антигенов в комплексе с HLA-I типа, нарушения апоптоза инфицированной клетки. Т-лимфоциты нейтрализуют свободные вирусы и пораженные клетки, но им недоступны вирусы, находящиеся в клетках крови, что и обеспечивает их длительное, пожизненное сохранение [3].

HSV по нервным окончаниям в коже перемещается в чувствительные нейроны, расположенные в ганглиях, в которых HSV персистирует пожизненно.

EBV при первичном заражении поражает В-лимфоциты и эпителий ротоглотки, диссеминация вируса приводит к поражению лимфоидных органов. Особенностью EBV-инфекции является не гибель инфицированных В-лимфоцитов, а способность к неконтролируемой пролиферации. Кроме того, поликлональная активация В-лимфоцитов ведет к продукции гетерофильных антител. Персистенции способствует подавление EBV функции цитотоксических CD8-лимфоцитов, т.е. реакций клеточного иммунитета. На этапе латентной инфекции вирус сохраняется в В-лимфоцитах, его ДНК представлена кольцевидной эписомой, сам возбудитель недоступен для ответных иммунных реакций [4].

CMV, не размножаясь, длительно может сохраняться в эндотелии сосудов, эпителии почек, слюнных желез, альвеолярных макрофагах. После активной инфекции ДНК вируса может обнаруживаться в слюне и моче до 1,5 лет.

Практически у всех инфицированных HHV6 определяется латентная инфекция, при которой он сохраняется в моноцитах/макрофагах разных тканей, а также

стволовых клетках костного мозга, из которых впоследствии происходит его реактивация [1].

Цель исследования: изучить значение герпесвирусной инфекции в структуре различной инфекционной патологии у детей (при инфекционном мононуклеозе, поражении ЦНС, синдроме длительного субфебрилитета, гепатите и др.).

Материалы и методы исследования

На кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ в течение 15 лет на базе Морозовской детской городской клинической больницы, Республиканской детской клинической больницы и Детской городской клинической больницы № 9 им. Г. Н. Сперанского обследовано более 600 детей в возрасте от 6 месяцев жизни до 16 лет с герпесвирусной инфекцией.

Проводились следующие исследования: общий анализ крови, биохимическое исследование крови, анализ мочи, реакция Пауля-Буннеля, латекс-агглютинации (ЛАИМ) на выявление гетерофильных антител. Методом ИФА исследовалась сыворотка крови для выявления специфических антител классов IgG и IgM к CMV, HHV6, а для обнаружения EBV — IgG и IgM к капсидному антигену EBV (VCA), IgG — к раннему (EA) и к ядерному антигенам (EBNA). Методом ПЦР определялась ДНК HHV6 в крови, ДНК EBV и CMV — в крови, моче, слюне. С помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (ИРИФ) идентифицировали антигены EBV, CMV (ранний белок pp72, структурный pp65) и HHV6 в лимфоцитах периферической крови.

В результате проведенных исследований на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ были защищены 3 кандидатские диссертации по проблеме герпесвирусной инфекции: Егорова Н.Ю. «Цитомегаловирусный мононуклеоз» (2006); Новосад Е.В. «Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа» (2010); Лебедева Т.М. «Клинико-патогенетическое значение герпесвирусов при длительных субфебрилитетах у детей» (2015). Прошли апробацию и готовятся к защите: Сотников И.А. «Клинико-лабораторное значение активной формы ЦМВ у детей с соматической патологией»; Кан Н.Ю. «Клинико-патогенетическое значение влияния ЭБВ и ЦМВ на систему мононуклеарных фагоцитов у детей — реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза»; Симонова Е.В. «Поражение нервной системы при герпесвирусных инфекциях у детей».

Результаты и их обсуждение

Исследование маркеров вирусов семейства герпесов IV, V и VI типов у 50 клинически здоровых детей выявило значительную инфицированность данными

вирусами, чаще в латентных формах (64%), но у трети детей (36%) — в виде персистирующих инфекций. Так, ДНК герпесвирусов обнаружены в слюне и моче у 17 детей (ДНК EBV в слюне — у 7, CMV в моче — у 7, CMV в слюне — у 2, CMV в слюне и моче + EBV в слюне — у 1). В крови только у 1 ребенка обнаружена ДНК EBV. Антигены CMV в лимфоцитах крови у здоровых детей не определялись. Выявлены низкие уровни АТ класса IgG к EBV, CMV и HHV6 (к CMV — у 98%, к EBV — у 58%, к HHV6 — у 66%). АТ класса IgM в сыворотках крови не обнаруживались [5].

С учетом способности герпесвирусов к персистенции в иммунокомпетентных клетках (Т- и В-лимфоцитах, макрофагах) изучалось их значение у часто болеющих детей (ЧБД). Дети этой группы (149) наблюдались с диагнозами: лимфаденопатия (58), ОРЗ, с рецидивирующими крупами (РК), обструктивными бронхитами (РОБ) (40), заболевания ЛОР-органов (18), тромбоцитопения и нейтропении (8) и др. В 48% случаев была выявлена CMV-инфекция, которая в 88% протекала активно (выявлялась ДНК CMV в различных средах, структурный антиген pp65, антитела класса IgM). В 36% случаев в группе ЧБД обнаружены различные сочетания герпесвирусов IV, V и VI типов [6].

Среди 40 детей с РК и РОБ у 25 (62,5%) обнаруживались маркеры CMV, которые у 18 — сочетались с EBV, а у остальных — с HHV6 и HSV1. У 19 (45%) детей обнаруживались маркеры EBV, также чаще в виде микстинфекции (с CMV и HSV1). Моно-CMV-инфекция выявлена лишь у 2 детей, моно-EBV-инфекция — только у одного ребенка с РК. У 12 детей обнаруживались anti-HHV6 IgG в диагностически значимом титре. У 5 из них (у 3 в крови и у 2 в слюне) обнаруживалась ДНК HHV6. HHV6-инфекция сочеталась в различных комбинациях с CMV-, EBV- и с HSV1. Полученные данные свидетельствуют о преобладании смешанной персистирующей CMV-, EBV- и HHV6-инфекции в группе ЧБД. В иммунном статусе у 26 (80%) обследованных отмечалась недостаточность Т-клеточного иммунного ответа в виде снижения показателей Т-хелперов, угнетения фагоцитарной активности нейтрофилов [7].

Наиболее частым проявлением первичной или активной герпесвирусной инфекции является инфекционный мононуклеоз (ИМ), при этом в стационар дети поступают с различными направляющими диагнозами (инфекционный мононуклеоз, ОРЗ, геморрагический васкулит, ангина, лимфаденопатия, длительный фебрилитет, острый лейкоз и др.). Диагноз ИМ был установлен у 163 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет жизни. Определена этиологическая структура ИМ у этих больных:

1) у 95 детей (58%) — как моноинфекция, из них у 50 (31%) — обнаруживался EBV, у 40 (25%) — CMV, у 5 (3%) — HHV6;

2) у 68 детей (42%) — в виде микстинфекции, из них у 52 (31%) — выявлялись CMV + EBV; у 9 (5,5%) — EBV + HHV6; у 3 (2%) — CMV + HHV6; у 4 (2,5%) — CMV + EBV + HHV6.

Таким образом, ИМ у детей носит полиэтиологический характер, может протекать в виде моно- или микстинфекции в ассоциациях от двух до трех герпесвирусов.

Чаще этиологическим фактором ИМ является EBV, но доля CMV не намного меньше (115/163 и 99/163 соответственно.) В то же время, CMV ИМ чаще встречается как микстинфекция с EBV и HHV6 — в 36,2%, а как моноинфекция — только в 25%.

Клинические симптомы ИМ однотипны при различной этиологии, характерна продолжительная лихорадка, выраженная интоксикация, лимфопролиферативный синдром, увеличение печени и селезенки, тонзиллофарингит, высыпания на коже на первой неделе болезни, особенно по типу васкулита, в крови — лимфомоноцитоз, атипичные мононуклеары, умеренное ускорение СОЭ [5, 8].

Установлены диагностические маркеры CMV ИМ у детей. Антитела (АТ) класса IgM к CMV обнаружены у всех больных, АТ IgA — у 37,5%, АТ IgG превышали диагностические уровни в 2—3 раза у всех больных. ДНК CMV чаще определялась в моче — у 73,3% и в слюне — у 66,6% (одновременно и в моче и в слюне — у 40%), а в крови — только у 1 больного. Это объясняется особенностями патогенеза CMV-инфекции при ИМ — отмечается активная репликация вируса в лимфоцитах, которые у иммунокомпетентных пациентов уничтожаются иммунной системой в лимфатических и ретикулоэпителиальных органах, что клинически проявляется типичным симптомокомплексом ИМ. В крови вирусная нагрузка отмечается у лиц с иммунодефицитными состояниями, при тяжелом органном поражении — CMV-пневмонии, гепатите, энцефалите. Высокая вирусная нагрузка в моче и слюне связана с повышенной тропностью CMV к эпителию мочевых путей и слюнных желез. Активная репликация CMV в лимфоцитах крови при CMV ИМ подтверждена положительной РИФ с моноклональными АТ к раннему белку CMV — pp72 и структурному вирусному белку — pp65 — маркеру полной сборки вируса. Оба антигена определялись в лимфоцитах у 81,8 % больных, у 18,2% определялся ранний антиген (pp72). Гетерофильные АТ при CMV ИМ не были обнаружены [8—10].

Яркие, выраженные проявления типичного симптомокомплекса ИМ, появление атипичных мононуклеаров в гемограмме на первой неделе болезни, положительная проба на наличие гетерофильных антител с

большей вероятностью позволяют предположить EBV или смешанную с EBV этиологию ИМ. Критериями установления этиологии ИМ являются маркёры активной репликации герпесвирусов (EBV, CMV и HHV6), выявляемые с помощью высокоспецифических методов: НРИФ с моноклональными АТ к вирусным антигенам, ПЦР и ИФА [8, 10].

При расширении возможностей лабораторной диагностики в более позднем исследовании среди 206 детей с инфекционным мононуклеозом удельный вес HHV6 в этиологии заболевания составил 43%: в 19% случаев в виде моноинфекции и в 24% случаев в виде микстинфекции с вирусами герпеса IV и V типов [11].

У 40 детей были изучены клинические проявления HHV6 ИМ как моноинфекции. Отмечалось острое начало с развитием лихорадки в 100%, при этом в 92,5% — до фебрильных значений. Носовое дыхание у 36 (90%) детей было затруднено в связи с поражением носоглоточной миндалины, в 27,8% случаев было выражено храпящее дыхание, отмечалась одутловатость лица и пастозность век. У всех больных отмечалось увеличение миндалин и гиперемия слизистых ротоглотки, более чем у половины детей (65%) выявлялись наложения на миндалинах, чаще по типу лакунарной ангины. Лимфаденопатия наблюдалась у всех детей с HHV6 ИМ (100%), однако в большинстве случаев (82,5%) — умеренная. Довольно часто (87,5%) отмечалась гепатомегалия с повышением уровня трансаминаз (в 1,5—3 раза выше нормы) (23%), в 50% случаев — умеренная спленомегалия. У трети больных на первой или в начале второй недели болезни на коже лица, шеи, груди, конечностей выявлялись высыпания, причем 8 из 12 детей (66,7%) амбулаторно получали амоксициллин по поводу ангины.

Более чем у половины детей с HHV6 ИМ в разгар заболевания в крови отмечался умеренный лейкоцитоз (57,5%), лимфоцитоз (82,5%), моноцитоз (45%), тромбоцитоз (52,5%), ускорение СОЭ (67,5%). Атипичные мононуклеары (АМ) выявлялись уже на 1—2 неделе заболевания в 55% случаев, в 23% — количество АМ было более 30%. Проба ЛАИМ при HHV6-моноинфекции была всегда отрицательной [11].

Тонзиллофарингит является неотъемлемым клиническим признаком инфекционного мононуклеоза. Результаты наших исследований с применением хромато-масс-спектрометрии выявили дисбиоз ротоглотки с более чем двукратным превышением численности бактерий 27 таксонов. При этом не была установлена этиологическая роль конкретного патогена. Видимо, в патогенезе ангины при ИМ играет роль совокупность условно-патогенной флоры при вирусном поражении лимфоидных образований ротоглотки [12]. Также отмечено, что у 29% больных с ангиной при ИМ высе-

β-гемолитического стрептококка группы А чаще наблюдался при выделении ДНК EBV и HHV6 со слюной и кровью, а у 7% — *Candida spp.* — при выделении ДНК в крови и слюне трех вирусов одновременно (EBV, CMV, HHV6) [5].

Малоизученной, но актуальной проблемой является выявление роли герпесвирусных инфекций в формировании сосудистых поражений. Частоту встречаемости и клинические проявления синдрома васкулита при различных вариантах течения герпесвирусных инфекций изучали у 202 больных в возрасте от 1 г. жизни до 14 лет, из них — у 160 детей с инфекционным мононуклеозом и 42 — с синдромом васкулита без признаков ИМ, находившихся в соматических и инфекционных отделениях Морозовской городской детской клинической больницы г. Москвы. У всех больных появлялась сыпь, которая у большинства имела геморрагический характер с признаками тромбоваскулита (от петехий до более крупных элементов), у 14% — сыпь была пятнисто-папулезной.

Проявления васкулита имели место при всех этиологических вариантах мононуклеоза (у 22% — при EBV ИМ, у 37% — при CMV ИМ, у 13% — при HHV6 ИМ и у 28% — при микст — EBV + CMV ИМ), сыпь чаще расценивалась как токсико-аллергическая у больных, получавших аминопенициллины. У больных без признаков мононуклеоза симптомы васкулита регистрировали при EBV — у 11%, CMV — у 20%, HHV6 — у 28%, при сочетании EBV, CMV, HHV6 с микоплазмой — у 14%, с хламидийной инфекцией — у 5%, с ОРВИ — у 11% по типу кожной пурпуры, но без характерной для геморрагического васкулита локализации. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз, лейкопения, лимфомоноцитоз, тромбоцитопения на первой неделе болезни у 15% больных, с минимальным уровнем тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$, у 27% — тромбоцитоз на 2 неделе, с максимальным уровнем тромбоцитов $782 \times 10^9/\text{л}$. Пролиферация лимфоидной и ретикулогистиоцитарной системы чаще наблюдается при активной репликации EBV и HHV6, а синдром васкулита — при CMV и HHV6 [5, 13].

Важным аспектом нашей работы явилось исследование роли герпесвирусной инфекции в формировании синдрома длительного субфебрилитета у детей. Под наблюдением находились 127 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, поступивших в инфекционные отделения ЦКБ, Республиканской детской клинической больницы, Морозовской детской городской клинической больницы с диагнозами: длительный субфебрилитет неясного генеза (26%), лихорадка неясного генеза (34%), ОРВИ (13%), постинфекционный субфебрилитет (7%), термоневроз (14,4%), реконвалесцент инфекционного мононуклеоза (2%), иммунодефицитное

Таблица 1. Структура герпесвирусной инфекции (ГВИ) у обследованных детей с длительным субфебрилитетом (n = 112)

Стадия ГВИ, абс. (%)	Этиология, абс.			
	Моно-	Всего, моно-	Микст-	Всего, микст-
Острая, n = 15 (13%)	EBV — 2 CMV — 2 HHV6 — 2	6	CMV + EBV — 9	9
Реактивированная, n = 34 (31%)	EBV — 4 CMV — 2 HHV6 — 2	8	CMV + EBV — 12 CMV + HHV6 — 6 EBV + HHV6 — 3 CMV + EBV + HHV6 — 3 EBV + HSV1 — 2	26
Латентная, n = 63 (56%)	EBV — 5 CMV — 5	10	CMV + EBV — 17 CMV + HHV6 — 16 EBV + HHV6 — 6 CMV + EBV + HHV6 — 5 EBV + HHV6 + HSV1 — 4 EBV + HSV1 — 3 CMV + HSV1 — 2	53
Итого: 112 (100%)	24 (21%)		88 (79%)	

состояние (2%), пиелонефрит (0,8%), остеомиелит (0,8%). Среди них у 112 детей (88,2%) была документирована герпесвирусная инфекция, в том числе по совокупности клинико-лабораторных данных у 15 (13%) была острая инфекция, у 34 (31%) — реактивированная, у 63 (56%) — латентная инфекция.

В этиологической структуре активной герпесвирусной инфекции при длительном субфебрилитете преобладают смешанные формы (79%), среди которых лидируют сочетания: CMV + EBV и CMV + HHV6 (табл. 1).

У детей с длительным субфебрилитетом, инфицированных герпесвирусами, выявлялись следующие клинические симптомы: увеличение лимфоузлов — 76%, тонзиллит — 67%, осложненное течение ОРВИ — 67%, умеренная гепатомегалия — 48%, высыпания на коже — 34%, спленомегалия — 10%, реже встречались афтозный стоматит, гломерулонефрит, пневмония [14, 15].

Полученные данные демонстрируют большой удельный вес герпесвирусов у детей с синдромом длительного субфебрилитета. Репликация герпесвирусов при активных формах (острой и реактивированной) приводит к синтезу эндогенных пирогенов, являющихся ключевыми в формировании синдрома длительного субфебрилитета у детей.

Реактивированная герпесвирусная, преимущественно микстинфекция, с более длительным течением субфебрилитета чаще выявлялась у ЧБД, у детей с отягощенным преморбидным состоянием, с различной соматической патологией.

Показана роль HHV6-инфекции в развитии заболеваний нервной системы у детей. На маркеры герпесвирусной инфекции были обследованы 130 детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет жизни с неврологической патологией, в основном, с судорогами различного генеза. Оказалось, что маркеры герпесвирусных инфекций выявляются у 87% этих детей, причем у 74% (96) — HHV6-инфекция. Среди этих 96 детей с активной HHV6-инфекцией было 84, с латентной — 12 детей (табл. 2). Активная инфекция подтверждалась выявлением IgM в крови, ДНК вируса в крови и/или слюне, антигенов в лимфоцитах. Маркерами латентной инфекции были IgG антитела в анамнестических или диагностических титрах.

Значительная доля обнаружения активной HHV6-инфекции указывает на ее роль в генезе развития фебрильных судорог, эпилепсии и нейропатии. Чаще выявлялась микстинфекция (67%) — HHV6 в сочетании с CMV, EBV и HSV1 — у детей с эпилепсией. Активная HHV6-инфекция в моноварианте регистрировалась в 33% случаев — у пациентов с вирусными энцефалитами и с атипичными или повторными эпизодами судорог [16, 17].

Описано два наблюдения персистирующего варианта течения HHV6-инфекции с развитием демиелинизирующих заболеваний. В первом случае у ребенка 2 лет активная персистирующая HHV6-инфекция (методом НРИФ в мононуклеарах крови обнаружены антигены HHV6, методом ИФА — анти-HHV6 IgG в высоком титре 1:450) с гипоплазией тимуса, иммунодефи-

Таблица 2. Варианты течения HHV6-инфекции при различной патологии нервной системы у детей (n = 96)

Варианты HHV-6 инфекции		Один эпизод судорог	Повторные судороги	Эпилепсия	Энцефалит	Нейропатия
Активная, 84	моно-, 32	6	13	4	7	2
	микст-, 52	6	10	16	15	5
Латентная, 12	моно-	0	0	0	0	0
	микст-, 12	4	2	2	2	2
Всего, 96		16	25	22	24	9

цитом с прогрессирующим развитием лейкоэнцефаломие-
лита, с суперинфицированием HSV1 (анти-HSV1 IgM —
полож., анти-HSV1 IgG 1:7300), закончилась леталь-
ным исходом. Во втором случае у девочки 12 лет на
фоне персистирующей HHV6-инфекции выявлено де-
миелинизирующее заболевание, лейкоэнцефалит, с
развитием сенсорной афазии [18].

Изучалось значение герпесвирусных инфекций в
поражении печени с развитием гепатита. Наблюдалось
92 ребенка с цитомегаловирусным гепатитом: 57 — с
врожденным хроническим (сочетавшимся у 50 детей с
поражением желчевыводящих путей (атрезия, кисты), у
7 — с органическими поражениями ЦНС), 35 — с при-
обретенным (у 15 — первично-хроническим, у 20 — с
начальной манифестацией гепатита, которая у 7 детей
закончилась выздоровлением, а у 13 — хронизацией).
У всех больных в гепатоцитах обнаруживалась ДНК
CMV и поздний антиген (CMV-LA) иммуногистохимиче-
ским методом с использованием моноклональных ан-
тител. Показано, что в поражении печени важную роль
играет CMV. Цитомегаловирусный гепатит у 61% был
врожденного характера, в 39% — приобретенного, ко-
торый в большинстве случаев заканчивался хрониза-
цией [19].

Заключение

Таким образом, результаты многолетнего
изучения герпесвирусной инфекции на кафедре ин-
фекционных болезней у детей педиатрического фа-
культета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова пока-
зали ее значительную роль в развитии инфекционных и
соматических заболеваний у детей. Полученные дан-
ные свидетельствуют также о широком инфицировании
практически здоровых детей герпесвирусами IV, V и
VI типов в виде латентных форм и об их значении в
формировании группы ЧБД.

Расшифрована этиология инфекционного мононук-
леоза. ИМ у детей чаще протекает как моноинфекция
(58%), ассоциированная с вирусами семейства герпе-
сов IV, V и VI типов (EBV, CMV, HHV6), реже — как
микстинфекция (42%) в различных сочетаниях этих ви-
русов. Клинические проявления ИМ типичны и не зави-
сят от этиологии. При CMV и HHV6 ИМ реакция на ге-
терофильные антитела всегда отрицательная.

Маркеры вирусов семейства *Herpesviridae* выявля-
ются у 87% детей с неврологической патологией, чаще
обнаруживается HHV6 в различных сочетаниях с CMV,
HSV1. Дети с такими диагнозами, как судорожный
синдром, эпилепсия, нейропатия нуждаются в расши-
ренном обследовании с применением новых методов
диагностики (ИФА, НРИФ, ПЦР) вирусов семейства
герпесов, с акцентом на выявление HHV6.

В 44% случаев наблюдений детей с длительным суб-
фебрилитетом была доказана роль активной герпесви-
русной инфекции IV, V и VI типов, при этом смешанные
формы (78%) преобладали над моноинфекцией (22%).

Для выявления активных форм герпесвирусной ин-
фекции имеет значение обнаружение маркеров репли-
кации вируса. Для EBV — это ДНК вируса в крови, маз-
ке с миндалин и слюне, антигены полной сборки EBV в
лимфоцитах крови, антитела к капсидному антигену
(VCA) классов IgM и IgG, IgG — к раннему антигену
(EA) классов IgM и IgG. При CMV-инфекции — анти-
гены полной сборки вируса (pp65 и pp72) в лимфоци-
тах крови и/или ДНК вируса в крови, ДНК вируса в
слюне и моче, антитела к вирусу класса IgM и высокие
значения титра антител класса IgG в крови. При
HHV6-инфекции — ДНК вируса в крови, мазке с мин-
далин и слюне, антигены HHV6 в лимфоцитах крови,
специфические антитела классов IgM и/или IgG выше
диагностических значений в 2—4 раза.

Литература/References:

1. Caserta M.T., McDermott M.P., Dewhurst S., Schnabel K., Carnahan J.A., Gilbert L., Lathan G., Lofthus G.K., Hall C.B. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persistence and reactivation in healthy children. *J Pediatr.* 2004; 145 (4): 478–484.
2. Sinclair J.H., Sissons P. HCMV: Pathogenesis and models of latency. *Semin. Virol.* 1994; 5:249.
3. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A., Fitzgerald K.A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11: 143–154.
4. Kawa K. EBV-associated diseases in humans. *Int. J.Hematol.* 2000; 71:108–117.
5. Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Новосад Е.В., Учайкин В.Ф., Рогова Л.А. Значение маркеров герпетических вирусов для оценки состояния здоровья детей. *Детские инфекции.* 2008; 7(2):16–22. [Egorova N.Yu., Guseva L.N., Novosad E.V., Uchaikin V.F., Rogova L.A. The significance of markers of herpes viruses for assessing the health status of children. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2008; 7 (2): 16–22. (In Russ.)]
6. Сотников И.А., Егорова Н.Ю., Вальтц Е.А., Чичаев Е.В., Куш А.А. Значение персистенции цитомегаловирусной инфекции в формировании группы часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2015; 14(4):13–16. [Sotnikov I.A., Egorova N.Yu., Valtz E.A., Chichaev E.V., Kushch A.A. The significance of the persistence of cytomegalovirus infection in the formation of a group of often ill children. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2015; 14 (4): 13–16. (In Russ.)] DOI:10.22627/2072-8107-2015-14-4-13-16
7. Харламова Ф.С., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И., Гриненко Н.А., Чернова Е.В., Чувилов Г.Н., Учайкин В.Ф. Клинико-патогенетическое обоснование иммунокорректирующей и противовирусной терапии при персистирующей герпетической инфекции у детей с рецидивирующим крупом и обструктивным бронхитом. *Детские инфекции.* 2005; 4(4):10–14. [Kharlamova F.S., Legkova T.P., Feldfiks L.I., Grinenko N.A., Chernova E.V., Chuvirov G.N., Uchaikin V.F. Clinico-pathogenetic substantiation of immunocorrecting and antiviral therapy in persistent herpetic infection in children with recurrent divisions and obstructive bronchitis. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2005; 4 (4): 10–14. (In Russ.)]
8. Черноусов А.Д., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Бойцов В.П., Рогова Л.А., Зоненшайн Т.П., Новосад Е.В., Шанина Н.А., Гусева Н.А., Учайкин В.Ф. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса IV, V и VI типов. *Детские инфекции.* 2005; 4(3):6–11. [Chernousov A.D., Egorova N.Yu., Guseva L.N., Boytsov V.P., Rogova L.A., Zonenshayn T.P., Novosad E.V., Shanina N.A., Guseva N.A., Uchaikin V.F. Infectious mononucleosis, associated with herpesviruses IV, V and VI types. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2005; 4 (3): 6–11. (In Russ.)]
9. Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Черноусов А.Д., Рогова Л.А., Чувилов Г.Н. Цитомегаловирусный мононуклеоз. *Детские инфекции.* 2003; 4:24–26. [Egorova N.Yu., Guseva L.N., Chernousov A.D., Rogova L.A., Chuvirov G.N. Cytomegalovirus-mononucleosis. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2003; 4: 24–26. (In Russ.)]
10. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Гусева Н.А., Новосад Е.В., Чернова Е.В., Учайкин В.Ф. Вирусы семейства герпеса и иммунитет. *Детские инфекции.* 2006; 5(3):3–9. [Kharlamova F.S., Egorova N.Yu., Guseva L.N., Guseva N.A., Novosad E.V., Chernova E.V., Uchaikin V.F. Viruses of the herpes family and immunity. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2006; 5 (3): 3–9. (In Russ.)]
11. Новосад Е.В., Шамшева О.В., Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Егорова Н.Ю., Михайловская Г.В., Никитина А.А., Зоненшайн Т.П. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа. *Детские инфекции.* 2008; 7(1):36–38. [Novosad E.V., Shamshева O.V., Lvov N.D., Melnichenko A.V., Egorova N.Yu., Mikhaylovskaya G.V., Nikitina A.A., Zonenshayn T.P. Infectious mononucleosis associated with the herpesvirus type 6. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2008; 7 (1): 36–38. (In Russ.)]
12. Адеишвили П.С., Полеско И.В., Осипов Г.А., Федосова Н.Ф., Гусева Н.А., Колтунов И.Е., Учайкин В.Ф., Полеско В.Я. Исследование микробиоценоза ротоглотки методом масс-спектрометрии микробных маркеров у детей с инфекционным мононуклеозом. *Детские инфекции.* 2012; 11(1):12–16. [Adeishvili P.S., Polesko I.V., Osipov G.A., Fedosova N.F., Guseva N.A., Koltunov I.E., Uchaikin V.F., Polesko V.Ya. Study of the oropharynx microbiocenosis by the mass-spectrometry method of microbial markers in childrens with infectious mononucleosis. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2012; 11 (1): 12–16. (In Russ.)]
13. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Шамшева О.В., Вальтц Н.Л., Денисова А.В. Геморрагический васкулит на фоне активно персистирующих герпесвирусных инфекций. *Лечащий врач.* 2016; 9:74–77. [Kharlamova F.S., Egorova N.Yu., Shamshева O.V., Valtz N.L., Denisova A.V. Hemorrhagic vasculitis on the background of actively persisting herpesvirus infections. *Therapist.* 2016; 9: 74–77. (In Russ.)]
14. Лебедева Т. М., Егорова Н.Ю., Каражас Н. В., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю., Анджель А.Е., Учайкин В.Ф. Роль герпесвирусных инфекций при длительных субфебрилитетах у детей. *Детские инфекции.* 2013; 12(4):23–27. [Lebedeva T.M., Egorova N.Yu., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kalugina M.Yu., Andzhel A.Ye., Uchaikin V.F. The role of herpesvirus infections with prolonged subfebrilitates in children. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2013; 12 (4): 23–27. (In Russ.)] DOI:10.22627/2072-8107-2013-12-4-23-27
15. Лебедева Т.М., Егорова Н.Ю., Колтунов И.Е., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю., Учайкин В.Ф. Вирусы семейства герпесов и длительный субфебрилитет. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2014; 3:20–24. [Lebedeva T.M., Egorova N.Yu., Koltunov I.E., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kalugina M.Yu., Uchaikin V.F. Viruses of the herpes family and prolonged subfebrilitet. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2014; 3:20–24. (In Russ.)]
16. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Егорова Н.Ю. Поражение ЦНС при герпесвирусной моно- и микст-инфекции 6-го типа у детей. *Педиатрия.* 2016; 95(2):22–29. [Simonova E.V., Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Drozdova I.M., Egorova N.Yu. CNS damage in herpesviral mono and mixed infections of the 6th type in children. *Pediatrics.* 2016; 95 (2): 22–29. (In Russ.)] DOI: 10.24110 / 0031-403X-2016-95-2-22-29
17. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Семёнова Л.П., Анджель А.Е. Лимбический энцефалит герпесвирусной этиологии. *Детские инфекции.* 2014; 13(4):6–13. [Simonova E.V., Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Drozdova I.M., Semyonova L.P., Andzhel A.E. Limbic encephalitis of herpesvirus etiology. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2014; 13 (4): 6–13. (In Russ.)] DOI: 10.22627 / 2072-8107-2014-13-4-6-13
18. Харламова Ф.С., Горбунов А.В., Каменных Л.Н., Егорова Н.Ю., Шевченко Н.Н., Шорина Г.Б., Анджель А.Е., Романова Ю.В. Роль ВГЧ-6 инфекции в развитии демиелинизирующих заболеваний у детей. *Детские инфекции.* 2012; 11(2): 67–70. [Kharlamova F.S., Gorbunov A.V., Kamennyh L.N., Egorova N.Yu., Shevchenko N.N., Shorina G.B., Andzhel A.E., Romanova Yu.V. The role of HHV-6 infection in the development of demyelinating diseases in children. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2012; 11 (2): 67–70. (In Russ.)]
19. Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Брюсова И.Б., Иванова Ю.Н., Волкова Г.И., Карпина Л.М., Степанов А.Э., Аверьянова Ю.В., Россина А.Л. Цитомегаловирусный гепатит у детей. *Детские инфекции.* 2007; 6(4): 12–16. [Uchaikin V.F., Smirnov A.V., Chuyelov S.B., Bryusova I.B., Ivanova Yu.N., Volkova G.I., Karpina L.M., Stepanov A.E., Averyanova Yu.V., Rossina A.L. Cytomegalovirus hepatitis in children. *Detskiye Infekcii=Children's Infections.* 2007; 6 (4): 12–16. (In Russ.)]