

Заболееваемость, вызванная *Human Herpesvirus* у детей дошкольного возраста: проблемы и решения

А. В. ПЕРМЯКОВА, А. Ю. ДЕРЮШЕВА

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ, Пермь, РФ

Представлены результаты изучения зарегистрированной заболеваемости, вызванной герпесвирусами 4, 5, 6 типов у детей дошкольного возраста в крупном промышленном регионе.

Материалы и методы. Изучены сведения о зарегистрированной заболеваемости острыми формами ВГЧ-4, 5, 6 инфекции в стационарах и поликлиниках г. Перми и Пермского Края в 2015–2018 гг. Учитывались следующие нозологии согласно МКБ-10: В 27.0, В 27.1, В 27.8, В 25., В 25., К 11., К 77.0, В 08.2. Проанализировано 13 452 амбулаторных случаев заболевания инфекциями, вызванными ВГЧ 4, 5, 6, детей 1–6 лет, из них в городе Перми — 6330, в Пермском Крае — 7122, госпитализированных — 1171 человек.

Результаты. Заболеваемость госпитализированных больных в 92,0% случаев представлена инфекционным мононуклеозом. Амбулаторная заболеваемость ВГЧ 4, 5, 6 инфекциями в 80,6% случаев представлена не мононуклеозными цитомегаловирусными заболеваниями, доля которых превосходит таковые у госпитализированных пациентов в 16 раз.

Выводы. Проведенный анализ зарегистрированной заболеваемости, вызванной ВГЧ 4, 5, 6 у детей 1–6 лет г. Перми, выявил значительную педиатрическую проблему, заключающуюся в некорректности и гипердиагностике цитомегаловирусной инфекции.

Ключевые слова: герпесвирусы, заболеваемость, дети, мононуклеоз

The incidence of *Human Herpesvirus* in preschool children: problems and solutions

A. V. Permyakova, A. Y. Deryusheva

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner Ministry of Health of Russia, Perm, Russian Federation

The results of the study of the registered morbidity caused by herpes viruses (HHV) type 4, 5, 6 in preschool children in a large industrial region are presented. Materials and methods. The information on the registered incidence of acute forms of HHV-4, 5, 6 infections in hospitals and clinics in Perm and Perm Krai in 2015–2018 was studied. The following nosologies were taken into account according to ICD-10: B 27.0, B 27.1, B 27.8, B 25., B 25., K 11., K 77.0, B 08.2. 13 452 outpatient cases of infections caused by HHV 4, 5, 6 children 1–6 years old were analyzed, of which in the city of Perm — 6330, in the Perm Krai — 7122, hospitalized — 1171 people.

Results. The incidence of hospitalized patients in 92.0% of cases is represented by infectious mononucleosis. The outpatient incidence of HHV 4, 5, 6 infections in 80.6% of cases is represented by non-mononucleous cytomegalovirus diseases, the proportion of which exceeds those in hospitalized patients by 16 times.

Conclusions. The analysis of the registered morbidity caused by HHV 4,5,6 in children 1–6 years old in the city of Perm revealed a significant pediatric problem consisting in incorrectness and overdiagnosis of cytomegalovirus infection.

Keywords: herpes viruses, morbidity, children, mononucleosis

Для цитирования: А. В. Пермякова, А. Ю. Дерюшева. Заболеваемость, вызванная *Human Herpesvirus* у детей дошкольного возраста: проблемы и решения. Детские инфекции. 2020; 19(4):50-53. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-50-53

For citation: A. V. Permyakova, A. Yu. Deryusheva. The incidence of Human Herpesvirus in preschool children: problems and solutions. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 19(4):50-53. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-50-53

Контактная информация: Пермякова Анна Владимировна (Permyakova Anna), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Пермский государственный медицинский университет имени ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ; Пермь; derusheva@mail.ru; orcid.org/0000-0001-5189-0347

Герпесвирусные инфекции являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, с широким спектром клинических проявлений, занимающими второе место после ОРВИ и гриппа, в структуре всей инфекционной патологии [1]. Наименее изученным вопросом, связанным с герпесвирусными инфекциями, особенно в нашей стране, является их эпидемиология [2]. Это подтверждается отсутствием четкой информации об учете заболеваемости, вызванной вирусами герпеса 4, 5 и 6 типов (ВГЧ-4, 5, 6) поскольку согласно форме №2 (приказ Росстата от 20.12.2014 №52) «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» регистрации подлежат только такие заболевания как, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная болезнь и врожденная цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция. Однако предполагается, что и по

этим нозологиям данные не соответствуют действительности [3]. Причиной тому широкий полиморфизм клинической картины, затрудняющий своевременную диагностику, вариабельность лабораторных показателей и неоднозначность их интерпретации, а также недостаточная изученность ВГЧ-4, 5, 6 как факторов ко-инфицирования как при соматических, так и при других инфекционных заболеваниях [4, 5]. Не существует окончательной концепции эпидемиологического надзора за герпесвирусными инфекциями не совершенна, отсутствуют достоверные сведения об уровне заболеваемости и т.п. Все вышесказанное и обусловило актуальность настоящего исследования.

Цель: изучить структуру зарегистрированной заболеваемости ВГЧ-4, 5, 6 у госпитализированных

и амбулаторных пациентов в возрасте от 1 до 6 лет в Пермском регионе.

Материалы и методы исследования

Ретроспективное исследование проведено в городе Перми и Пермском Крае. Учитывались сведения о зарегистрированной заболеваемости острыми формами ВГЧ-4, 5, 6 инфекции в стационарах и поликлиниках г. Перми и Пермского Края в 2015–2018 гг. Учитывали следующие нозологии согласно МКБ-10: В 27.0 мононуклеоз вызванный гамма-герпесвирусом Эпштейна Барр (ВЭБ), В 27.1 – ЦМВ-мононуклеоз, В 27.8 – инфекционный мононуклеоз неуточненный, В 25.8 – другие цитомегаловирусные болезни, В 25.9 – ЦМВ болезнь неуточненная, К 11.2 – сиалоаденит, К 77.0 – ЦМВ-гепатит, В 08.2 – внезапная экзантема. Амбулаторную заболеваемость, вызванную ВГЧ-4, 5, 6, изучали на основе данных (отчетная форма ФГСН № 12), занесенных в Единую Информационную Систему Здравоохранения Пермского Края (ЕИСЗ ПК). Заболеваемость госпитализированных пациентов изучена в г/ Перми – 1171 человек (форма №14, ф. № 066/у).

Результаты и их обсуждение

Всего, в 2015–18 гг. зарегистрировано 13 452 амбулаторных случаев заболевания инфекциями, вызванными ВГЧ 4, 5, 6 детей 1–6 лет, из них в городе Перми – 6330, в Пермском Крае – 7122. Показатель амбулаторной заболеваемости в 2018 году в городе Перми составил 9 на 1000, в Пермском Крае – 8 на 1000, таблица №1.

В исследовании установлено, что структура заболеваемости госпитализированных и амбулаторных пациентов имеет достоверные различия. Среди госпитализированных больных доли учитываемых нозологий распределились следующим образом: инфекционный мононуклеоз неуточненный В 27.8(9) – 40,0% (476/1171), ВЭБ-мононуклеоз В 27 – 33,2% (387/1171), ЦМВ-мононуклеоз В 27.1 – 18,2% (214/1171), на долю других ЦМВ-болезней, сиалоаденита и ЦМВ-гепатита пришлось 8,0% (94/1171), $p = 0,001$. Таким образом, заболеваемость госпитализированных больных в 92,0% случаев представлена инфекционным мононуклеозом (ИМ).

В структуре заболеваемости госпитализированных пациентов имеются статистически значимые воз-

Таблица 1. Структура заболеваемости ВГЧ-4, 5 у госпитализированных и амбулаторных пациентов 1–6 лет г. Перми (2015–2018 гг).
Tabl 1. The structure of the incidence of HHV-4, 5 in hospitalized and outpatient patients 1–6 years old, Perm (2015–2018)

Нозологии/ Nosology	Госпитализированные/ Hospitalized		Амбулаторные/ Outpatient		P/ p-value
	Абс. Abs	%, (95%ДИ) %, (95% confidence interval)	Абс. Abs	%, (95% ДИ) %, (95% confidence interval)	
ВЭБ-мононуклеоз/ EBV mononucleosis	387	33,2 [30–35]	900	14,4 [13,6–15,3]	0,01
ЦМВ-мононуклеоз/ CMV mononucleosis	214	18,2 [16–21]	132	2,1 [1,8–2,5]	0,01
Мононуклеоз неуточненный/ mononucleosis, unspecified	476	40,6 [38–43]	0	0	0,001
ЦМВ болезнь неуточненная/ CMV disease, unspecified	0	0	2214	35,5 [34,3–36,7]	0,001
Другие ЦМВ болезни/ Other CMV diseases	67	5,73 [4,5–7,0]	2891	46,4 [45,1–47,6]	0,01
Сиалоаденит/ Sialoadenitis	12	1,02 [0,6–1,7]	64	1,01 [0,8–1,3]	0,99
ЦМВ-гепатит/ CMV hepatitis	15	1,28 [0,7–2,1]	17	0,02 [0,01–0,04]	0,99
Внезапная экзантема/ Sudden exanthema	0	0	112	1,7 [1,01–2,03]	0,001
Итого/Total	1171		6330		

p – уровень значимости критерия χ^2 , при сравнении групп, амбулаторных и госпитализированных пациентов
 p – the level of significance of the χ^2 , when comparing groups, outpatients and hospitalized patients

растные различия: в группе детей 1—3 лет доля ЦМВ и ВЭБ-моноклеоза составляет 58,0%, против 44,0%, в старшей группе детей 4—6 лет ($p = 0,001$), а моноклеоз неуточненной этиологии достоверно преобладает среди детей 4—6 лет составляя 49,9 %, против 31,3% а младшей группе, $p = 0,001$.

Стоит отметить, что имеется значительная разница результатов в зависимости от ЛПУ, подавшего отчет, так, доля случаев неуточненного моноклеоза в разных стационарах варьирует от 12,0% до 70,0%. Пытаясь найти причины такого несоответствия, мы проанализировали критерии постановки диагноза инфекционного моноклеоза. Так, в стационарных условиях в качестве критериев обычно используют сочетание типичной клинической картины и результатов серодиагностики (для ВЭБ-этиологии — наличие антител к вирусному капсидному антигену (VCA) класса IgM и IgG, для ЦМВ-этиологии — наличие специфических антител класса IgM и IgG). Наибольшие трудности возникают с верификацией цитомегаловирусного моноклеоза. Из данных литературы известно, что анти-ЦМВ IgM могут обнаруживаться вследствие ложноположительной перекрестной реактивности антител [5]. В подобных случаях, необходимо провести исследование анти-ЦМВ IgG в динамике и ПЦР-исследование цельной крови с целью обнаружения ДНК ЦМВ. Однако, определение ДНК ВЭБ и ЦМВ в плазме крови методом полимеразной цепной реакции стационарным больным проводилось редко. В подавляющем большинстве случаев диагноз острой ЦМВ-инфекции при наличии клинической картины, ставился только на основании обнаружения IgM и IgG к ЦМВ, что без оценки авидности IgG не позволяет однозначно утверждать об острой стадии заболевания. Однако методика определения авидности антител в стационарах недоступна.

Мы провели анализ 40 историй болезни госпитализированных пациентов, когда нозология В 27.8 (инфекционный моноклеоз неуточненный) была определена неверно. В результате установлено, что у пациентов с сомнительной клинической картиной в 15,0% случаев (6/40) данный диагноз был поставлен только на основании обнаружения антител IgG к ВГЧ-6, у 45% (18/40) пациентов — на основании обнаружения антител IgG к ЦМВ/ВЭБ. Оставшиеся 40,0% (16/40) госпитализированных пациентов провели в стационаре менее 1 койко-дня и поэтому не были обследованы, и у них был зарегистрирован диагноз «неуточненный моноклеоз». Таким образом, статистические данные по нозологии В 27.8 (инфекционный моноклеоз неуточненный), не являются полными и достоверными. Кроме того, следует учитывать, что на регистрацию диагноза ВЭБ-инфекционного моноклеоза практическими врачами при

отсутствии его клинической картины, существенно влияет то обстоятельство, что в МКБ-10, не существует такой нозологической единицы как ВЭБ-инфекция, с указанием типа течения — бессимптомное, ОРЗ-подобное и др. [6].

При изучении структуры амбулаторной заболеваемости ВГЧ 4, 5, 6 инфекциями установлено, что подавляющее большинство (80,6%, 5105/6330) составили заболевания, вызванные цитомегаловирусом, а именно нозологии В25.8 (другие цитомегаловирусные болезни) и В25.9 (ЦМВ болезнь неуточненная), что превосходит таковые показатели госпитализированных пациентов в 16 раз (5,7%, 67/1171, $p = 0,001$).

Остальные нозологии распределились следующим образом: ВЭБ-моноклеоз В27.0 — 14,2% (900/6330), ЦМВ-моноклеоз В27.1 — 2,08% (132/6330), на долю ЦМВ-гепатита и сиалоаденита пришлось 0,2% и 1,0% соответственно. Для того, чтобы уточнить, какого рода ЦМВ-заболевания составляют подавляющее большинство амбулаторных случаев, нами был проведен выборочный анализ амбулаторных карт пациентов, в результате которого установлено, что код В25.8 (другие цитомегаловирусные болезни) и В25.9 (ЦМВ болезнь неуточненная), присваивается в основном детям в возрасте от 0 до 2 лет, с отсутствием активных жалоб и специфических симптомов. Изучение амбулаторных карт показало, что серологическое и ПЦР-обследование проводится не в полном объеме, а результаты интерпретируются неверно, поскольку маркеры активной формы инфекции отсутствуют.

Как весьма негативный факт стоит отметить, что практически все случаи необоснованного диагноза В25.8, В25.9 сопровождаются длительными медотводами от вакцинации (до года и более!).

В качестве примера приводим выписку из истории болезни пациента М. Ребенок 13 месяцев направлен к детскому инфекционисту неврологом на консультацию по поводу УЗИ-признаков хориоидальных кист головного мозга (?). Ребенок растет и развивается соответственно возрасту, в течение первого года жизни практически не болел, прививался, жалоб мама не предъявляет. При серологическом обследовании обнаружены анти-IgG к ЦМВ 237 Ед/мл, анти-IgM не обнаружены, диагностика методом ПЦР не проводилась, поэтому диагноз висцеральной формы цитомегаловирусной инфекции, с поражением ЦНС, и присвоение кода В25.8, вызывает сомнения. Известно, что для приобретенных висцеральных форм ЦМВИ в МКБ-10 имеются специальные учетные единицы, такие как В25.0+ цитомегаловирусный пневмонит (J17.1), В25.2+ цитомегаловирусный панкреатит (K87.1) и В25.0+ цитомегаловирусная пневмония (J17.1), которые регистрируются в единичных слу-

чаях у иммунокомпрометированных пациентов. Таким образом, проведенный анализ установил, что в амбулаторных условиях код В25.8, как и В25.9 почти всегда (!) присваивается необоснованно.

Что касается инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа (ВГЧ-6), то известно, что максимум клинических проявлений первичного инфицирования ВГЧ-6 в виде внезапной экзантемы характерен для детей первого года жизни, которые не были включены в данное исследование. Кроме того, известно, что без лабораторного подтверждения таким больным чаще всего ставится диагноз ОРВИ, а экзантема расценивается клиницистами как проявление аллергической реакции [7]. В отчетах по госпитализированным пациентам в возрасте 1—6 лет в г. Перми нет ни одного упоминания об острой ВГЧ-6 инфекции, в сведениях о заболеваемости амбулаторных пациентов внезапная экзантема, вызванная ВГЧ-6 (В08.2) зарегистрирована в 1,7% (112/6330) случаев.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ зарегистрированной заболеваемости, вызванной ВГЧ 4, 5, 6 у детей в возрасте 1—6 лет г. Перми, определил значительную педиатрическую проблему, связанную с гипердиагностикой цитомегаловирусной инфекции в амбулаторных условиях. Нозологическая единица «цитомегаловирусная болезнь, неуточненная» (В25.8, В25.9) неверно трактуется практическими педиатрами, создаёт ложную картину ее высокого уровня. Очевидно, что существующая некая неопределенность этого понятия должна быть уточнена и дополнена четким описанием клинических и лабораторных критериев. Также нуждаются в уточнении клинические формы ВЭБ-инфекции.

Литература/References:

1. Львов Д.К., Баринский И.Ф., Гараев М.М., Алимбарова Л.М., ред. В кн.: Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. М., 2004:121. [L'vov D.K., Barinskij I.F., Garaev M.M., Alimbarova L.M. *Actual problems of herpesvirus infections*. М., 2004:121. (In Russ.)]
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека (2-е изд., перераб., доп.): Руководство для врачей. Под редакцией профессора В.А. Исакова. СПб., СпецЛит. 2013:670.

- [Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. *Human herpesvirus infections*. Spb: SpetsLit, 2013: 70. (In Russ.)]
3. Касымова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Енгибарян К.Ж., Кантемирова Б.И. Клинико-эпидемиологические аспекты Эпштейн-Барр вирусной инфекции. Астраханский медицинский журнал. 2017; 3: 6—12. [Kasymova E.B., Bashkina O.A., Galimzjanov H.M., Engibarjan K.Zh., Kantemirova B.I. Clinical and epidemiological aspects of the Epstein-Barr viral infection. *Astrahanskij Medicinskij Zhurnal=Astrakhan Medical Journal*. 2017; 3:P. 6—12. (In Russ.)]
 4. Харламова Ф.С., Н.Ю. Егорова, О.В. Шамшева, В.Ф. Учайкин, О.В. Молочкова, Е.В. Новосад, Т.М. Лебедева, Е.В. Симонова. Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей. Педиатрия. 2017; 96(4):42—47. [Kharlamova F.S., N.Yu. Egorova, O. V. Shamsheva, V.F. Uchaikin, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, T.M. Lebedeva, E.V. Simonov. The role of herpesvirus infection types IV, V and VI in infectious and somatic pathology in children. *Pediatrija=Pediatrics*. 2017; 96(4): 42—47. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47]
 5. Никольский М.А., Соколова Е.Д., Лиознов Д.А. Ошибки диагностики инфекционного мононуклеоза у детей. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016; 3: 24—28. [Nikol'skij M.A., Sokolova E.D., Lioznov D.A. Errors in the diagnosis of infectious mononucleosis in children. *Consilium Medicum. Pediatrija*. 2016; 3:24—28. (In Russ.)]
 6. Park J.M., Shin J.I., Lee J.S., et al. False positive immunoglobulin m antibody to cytomegalovirus in child with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus infection. *Yonsei Med J*; 50(5):713—716. doi:10.3349/ymj.2009.50.5.713-6
 7. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Сичковская Ю.И., Чернышова Ю.Ю. Клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности внезапной экзантемы у детей Санкт-Петербурга. Детские инфекции. 2016; 2(15):5—9. [Sharipova E.V., Babachenko I.V., Sichkovskaja Ju.I., Chernyshova Ju.Ju. Clinical, laboratory and epidemiological features of sudden exanthema in children of St. Petersburg. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016; 15(2): 5—9. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-5-9]

Информация о соавторах:

Дерюшева Анна Юрьевна (A. Deryusheva), студент, Пермский государственный медицинский университет имени ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ; Пермь; derucheva@mail.ru; orcid.org/0000-0002-7621-7041

Статья поступила 30.10.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

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