

Влияние хронической герпесвирусной инфекции на состояние костной системы у детей

ТЕЛЕШ М. А., КРУТИКОВА Н. Ю., СОКОЛОВСКАЯ В. В.

Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ, Смоленск, Россия

Герпесвирусные инфекции на сегодняшний день представляют собой одну из самых актуальных проблем инфектологии, педиатрии и терапии. Особенностью данных заболеваний является возможность прямого и опосредованного воздействия вируса на различные органы и системы: иммунную, нервную, эндокринную, костную, в том числе в детском возрасте. **Целью** работы является обобщение и систематизация имеющихся в литературе данных о влиянии хронической герпесвирусной инфекции на состояние костной системы у детей. **Материалы и методы:** проведен обзор наиболее актуальной отечественной и зарубежной литературы. **Результаты:** хроническая герпесвирусная инфекция может оказывать патологическое воздействие на костную систему человека, повышать риск развития остеопороза. Герпесвирусы принимают участие в патогенезе системных воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Изучение последствий перенесенных герпесвирусных инфекций на состояние костной системы детей является актуальной проблемой и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, костная система, минеральный обмен, дети

The impact of chronic herpes virus infection on the bone system in children

Telesh M. A., Krutikova N. Yu., Sokolovskaya V. V.

Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Smolensk

Herpes virus infections currently are urgent problem in infectology, pediatrics and therapy. The feature of these diseases is the possibility of direct and indirect effects of the virus on various organs and systems: immune, nervous, endocrine, bone, in children in particular. **The aim** of the work is to summarize and systematize the available data on the impact of the chronic herpes virus infection on the bone system in children. **Materials and methods:** analysis of relevant Russian and international literature was carried out. **Results:** chronic herpes virus infections have pathological effects on bone system, in particular they can increase the risk of osteoporosis. Herpes viruses are involved in the pathogenesis of systemic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis. Bone complications of herpes virus infections are the relevant issues. More research is needed to understand these complications more deeply.

Keywords: herpes virus infection, bone system, mineral metabolism, children

Для цитирования: Телеш М.А., Крутикова Н.Ю., Соколовская В.В. Влияние хронической герпесвирусной инфекции на состояние костной системы у детей. Детские инфекции. 2023; 22(4):58-62. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-58-62

For citation: Telesh M.A., Krutikova N.Yu., Sokolovskaya V.V. The impact of chronic herpes virus infection on the bone system in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(4):58-62. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-58-62

Информация об авторах:

Телеш Михаил Александрович (Telesh M.), ассистент кафедры инфекционных болезней у детей СГМУ Минздрава РФ; mr.telesh@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0003-2996-8974>

Крутикова Надежда Юрьевна (Krutikova N., MD), д.м.н., заведующая кафедрой поликлинической педиатрии СГМУ Минздрава РФ; krutnad@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0003-0900-078X>

Соколовская Влада Вячеславовна (Sokolovskaya V., PhD), к.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей СГМУ Минздрава РФ; vlada-vs@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6993-590X>

Герпесвирусная инфекция является одной из самых распространенных инфекционных заболеваний во всем мире, поражает людей от периода новорожденности до глубокой старости. На данный момент выделяют 8 патогенных для человека герпесвирусов, каждый из которых отличается своеобразием патогенеза и клинических проявлений заболеваний, ими вызываемыми.

Вирусы герпеса человека (ВГЧ) 1 и 2 ассоциированы с поражениями кожи, слизистых, нервной и половой систем. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время ВГЧ-1 инфицировано более 3,5 миллиардов человек, что составляет около половины населения земного шара. Здесь стоит отметить, что в РФ учет инфекции, вызываемой ВПГ 1-2, не ведется, исключая лишь генитальный герпес (форма №9 «Сведения о заболеваниях и чесотке»). Официально регистрируется только ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз и ЦМВ-инфекция (форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»).

ВГЧ-3 также широко распространен в популяции. Данный тип вируса вызывает при первичном инфицировании ветряную оспу, а при реактивации способен приводить к развитию опоясывающего лишая. Распростра-

ненность ВГЧ-3 (*Virus Varicella Zoster*) также находится на высоком уровне и составляет по разным данным около 3—20 случаев на 1000 человек [1, 2].

Особенностью ВГЧ-4 (вирус Эпштейна-Барр) является его тропность к лимфоидной ткани. Данный возбудитель вызывает инфекционный мононуклеоз, но в ряде случаев может приводить к развитию онкологических заболеваний (лимфомы Беркитта, В-клеточной лимфомы, назофарингеальной карциномы).

Цитомегаловирус (ЦМВ), являющийся ВГЧ-5, наиболее опасен для новорожденных, так как способен вызывать врожденную инфекцию с поражением различных органов и систем. Наиболее опасно первичное инфицирование беременных, которое может приводить к развитию манифестной формы тяжелой цитомегаловирусной инфекции у плода. Дети, перенесшие такую инфекцию, имеют повышенный риск развития осложнений: снижения слуха, тяжелой умственной отсталости [3, 5]. Более того, показатель смертности при тяжелой врожденной ЦМВ инфекции находится на высоком уровне и составляет около 30% [4].

Инфицирование ВГЧ-6 клинически проявляется внезапной экзантемой, также может приводить к развитию

фебрильных судорог у детей и проявляться мононуклеозоподобным синдромом. Данный тип вируса способен вызывать поражения нервной системы, такие как энцефалит и менингоэнцефалит. Обсуждается его роль в генезе демиелинизирующих энцефалитов, рассеянного склероза. Первичное инфицирование ВГЧ-6 обычно происходит в течение первых 2-х лет жизни, а при серологическом обследовании детей более старшего возраста иммуноглобулины класса G к ВГЧ-6, наличие которых является маркером перенесенной ранее инфекции, определяются практически в 100% случаев [6, 7].

Количество исследований, посвященных изучению ВГЧ 7 и 8 типов относительно невелико. Известно, что ВГЧ-7 генетически сходен с вышеописанным ВГЧ-6. Первичное инфицирование данным возбудителем чаще реализуется в бессимптомную форму, но у некоторых пациентов могут возникать клинически манифестные формы заболевания, включающие мононуклеозоподобный синдром, синдром хронической усталости, болезнь Кикучи-Фуимота и другие [8, 9]. ВГЧ-8 наиболее распространен в странах юга Африки, где более 50% населения являются серопозитивными [10]. Данный вирус является этиологическим агентом саркомы Капоши и его геном определяется во всех элементах этой опухоли [10, 11, 12].

Важно, что первичное инфицирование ВГЧ происходит, как правило, в детском возрасте, то есть в период формирования органов и систем. В этом возрастном периоде различные экзогенные и эндогенные факторы могут оказывать значительное влияние на развитие организма, в том числе на формирование костной системы, степень и направленность которого может широко варьировать [13, 14, 15, 16]. Именно в период детства происходит накопление основного объема костной массы, которая будет в большой степени определять прочность костей на протяжении всей жизни. Важное значение в достаточном накоплении пиковой костной массы в детском и подростковом возрасте имеет полноценное питание, достаточное поступление с пищей витаминов D и кальция, а также физическая нагрузка [15, 16].

Помимо выше упомянутых факторов, которые способны оказывать влияние на формирование костной системы ребенка, в настоящее время изучаются и другие. Так, исследования показывают, что пагубное воздействие на формирующуюся костно-суставную систему могут оказывать онкологические заболевания. Данное влияние может реализоваться напрямую, например, при лейкозе инфильтрация костей опухолевыми клетками сопровождается выработкой белков, стимулирующих резорбцию костной ткани [13, 17, 18]. Пагубный эффект на костную плотность оказывает также проводимая при лейкозе, лимфомах и других онкозаболеваниях терапия, включающая агрессивные цитостатические препараты и глюкокортикоиды в высоких дозировках [17, 18].

Факторы риска снижения костной плотности в детском возрасте присутствуют при анемии, бронхиальной астме, сахарном диабете, хронических заболеваниях

почек, недостатке веса, гипотиреозе, а также при некоторых инфекционных заболеваниях, в частности герпесвирусных инфекциях [14, 16, 19, 20]. ВГЧ оказывают системное влияние на организм человека, которое обусловлено как мультитропностью вирусов, так и длительной их персистенцией в органах и тканях.

Возможность влияния герпесвирусов на костную ткань начало прицельно изучаться относительно недавно. Одной из причин явились публикации, посвященные обнаружению цитомегаловируса и других ВГЧ в костях, суставах и в синовиальной жидкости. Некоторые авторы заявляли о возможности взаимосвязи герпесвирусной инфекции и поражений костно-суставной системы уже в 70-х и 80-х годах [21, 22]. В публикации Harvey M. Friedman и соавторов 1980 года сообщалось о выделении вируса простого герпеса и цитомегаловируса из синовиальной жидкости трех пациентов с клиникой генерализованной герпетической инфекции [22]. В то время еще не были достаточно разработаны методы, позволяющие оценить плотность костной ткани, поэтому авторы в большей степени говорили о потенциальной возможности ВГЧ вызывать воспалительные процессы в костях и суставах. Исследователи указывали на то, что выявленная ими способность проникновения данных вирусов в полость суставов обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

В настоящее время известно, что вялотекущее, хроническое воспаление костной ткани взаимосвязано с изменениями процессов её ремоделирования. Провоспалительные цитокины, высвобождающиеся из иммунных клеток при инфекционном заболевании: фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6 усиливают дифференцировку остеокластов, являющихся основными клетками, разрушающими костную ткань [23]. Таким образом, хроническое воспаление на современном этапе признается одним из механизмов развития остеопороза. Так как герпесвирусы свойственна хроническая персистенция в организме человека, в том числе в иммунных клетках, предполагается их участие в этом механизме.

Одним из примеров влияния вирусной инфекции на плотность костной ткани является развитие остеопороза у пациентов после перенесенного опоясывающего лишая (ВГЧ-3). Крупное исследование, проводившееся на протяжении 15 лет и включавшее в совокупности более 11 тысяч больных, достоверно показало, что риск развития остеопороза у пациентов, переносивших или перенесших инфекцию, вызванную вирусом *Varicella Zoster*, в 4,5 раза выше, чем у здоровых людей [14]. В последующем еще более масштабная научная работа, проводившаяся в формате исследования «случай-контроль», включавшая по 68,5 тысяч пациентов с остеопорозом и в контрольной группе, показала сходные результаты. Было отмечено, что в анамнезе пациентов с остеопорозом чаще, чем в контрольной группе обнаруживается факт перенесенной инфекции вирусом *Varicella Zoster*. Более того, эта тенденция оказалась до-

стоверной во всех подгруппах, различавшихся по полу и возрасту, за исключением женщин старше 65 лет, у которых основной причиной развития остеопороза является формирующийся в постменопаузе дефицит эстрогенов и кальция [20]. Авторы данных исследований предлагают в качестве дальнейшего шага в изучении проблемы рассмотреть возможность проведения рутинного мониторинга костной плотности у пациентов после перенесенной инфекции, вызванной ВГЧ-3.

Некоторые ВГЧ, в частности вирус *Varicella Zoster*, способны вызывать постгерпетическую невралгию. Клинические проявления постгерпетической невралгии на патофизиологическом уровне сопровождаются повышенной выработкой медиаторов воспаления, увеличение синтеза которых, в свою очередь, ассоциировано с уменьшением костной массы [14, 20].

Дегенерация межпозвонковых дисков, которая является одним из основных компонентов дистрофических изменений позвоночника, так же по мнению ряда ученых связана с вялотекущим воспалительным процессом. Грыжи межпозвонковых дисков значительно реже встречаются в детской популяции по сравнению со взрослыми, однако данная проблема является чрезвычайно актуальной для понимания патогенеза поражений позвоночника и других костей скелета. Еще в 2011 году авторы крупного исследования обнаружили присутствие в образцах пораженных межпозвонковых дисков пациентов с грыжами ДНК вирусов семейства герпесов. Более того, ДНК по крайней мере одного вируса герпеса была обнаружена более, чем в 80% образцов [24]. Данное исследование и ряд других позволили предположить возможную роль герпесвирусов в процессе дегенерации межпозвонковых дисков. Стоит отметить, что в этом вопросе не все исследователи приходят к однозначному выводу. Так, в 2020 году ученые из крупного Австралийского университета провели ПЦР-исследование и секвенирование материала межпозвонковых дисков пятнадцати пациентов, подвергшихся операции по удалению грыж, и не обнаружили значимой частоты встречаемости генетического материала ВГЧ в представленных образцах [25]. Таким образом, в настоящее время значимость герпесвирусов в процессе дегенерации межпозвонковых дисков продолжает обсуждаться и, вероятно, в будущем этот вопрос станет более ясным после проведения крупных исследований.

Одним из ВГЧ, механизм действия которого на процессы ремоделирования костной ткани активно изучается, является вирус Эпштейна-Барр. Несколько исследований, в том числе экспериментальных, достоверно демонстрируют, что персистирующая ВЭБ-инфекция способствует дифференцировке остеокластов человека [26, 27]. Одним из основных звеньев в цепи взаимодействия ВЭБ и остеокластов является мембранный белок RANKL, который служит проводником сигналов от вируса к остеокластам, вызывая активацию их созревания. Процессы резорбции костной ткани, происходящие при этом, приводят не только к уменьшению костной плотности на микроуровне, но могут даже приводить к

развитию эрозивных артритов [26]. Сходный механизм активации остеокластов может приводить также к формированию периапикального периодонтита у носителей ВЭБ и цитомегаловируса как в детском, так и во взрослом возрасте [28, 29, 30].

В настоящее время изучается роль цитомегаловируса в патогенезе такого распространенного заболевания костно-суставной системы, как ревматоидный артрит. Исследования показывают, что цитомегаловирус играет двойственную роль в развитии ревматоидного артрита. С одной стороны, данный вирус усугубляет тяжесть воспалительного процесса в суставах пациентов, с другой — подавляет процесс эрозирования суставных поверхностей костей [31, 32, 33, 34, 35]. Таким образом, общее влияние герпесвирусов на патогенез ревматоидного артрита нуждается в дальнейшем изучении.

Несмотря на изученные достаточно подробно механизмы действия некоторых вирусов герпеса на костную систему человека, в этом вопросе остается достаточно много «белых пятен». Так, в 2016 году была опубликована статья, описывающая редкий клинический случай новорожденного ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией и особым системным заболеванием костной ткани — остеопетрозом [31]. Остеопетроз — редкое заболевание, одним из проявлений которого является генерализованное повышение плотности костной ткани, вызванное нарушением баланса остеосинтеза и резорбции костной ткани. В отличие от остеопороза, при котором происходит повышение активности остеокластов, при остеопетрозе их функционирование, напротив, тормозится. В описанном клиническом случае наличие у ребенка врожденной цитомегаловирусной инфекции сочеталось с аномальной продукцией костной ткани, что выражалось в уплотнении костей и замедлении их роста.

Данный клинический случай сложно соотнести с ранее описанными патогенетическими механизмами, объясняющими стимуляцию остеокластогенеза и резорбции костной ткани у пациентов под действием герпесвирусов, что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение

Таким образом, обобщая доступную в настоящий момент литературу, посвященную влиянию герпесвирусных инфекций на костно-суставную систему человека, обращают на себя внимание несколько ключевых моментов. Во-первых, хроническая герпесвирусная инфекция, вызванная ВЭБ, ассоциирована с увеличением риска снижения минеральной плотности костей и развитием остеопороза. Во-вторых, риск снижения костной плотности достоверно повышен как при текущей ВГЧ инфекции, так и после клинического выздоровления. В этом отношении особенно выделяется влияние вируса *Varicella Zoster*, который повышает риск развития остеопороза более, чем в 4 раза. Многогранное влияние ВГЧ на организм человека выражается, в частности, в возможности их участия в патогенезе системных воспали-

тельных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. При анализе литературы по теме обращает на себя внимание малое количество исследований, посвященных изучению последствий перенесенных ВГЧ-инфекций на

состояние костной системы детей различных возрастов, тогда как в формирующемся организме ребенка нарушения процессов минерализации могут существенно отличаться от таковых изменений у взрослого человека.

Список литературы:

1. Van Oorschot D., Vrolijk H., Bunge E., Diaz-Decaro J., Curran D., Yawn B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021; 17(6):1714–1732. doi.org/10.1080/21645515.2020.1847582
2. Patil A., Goldust M., Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022; 14(2):192. doi.org/10.3390/v14020192
3. Gupta M., Shorman M. Cytomegalovirus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island. StatPearls Publishing. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/>
4. Никонов А.П., Асатурова О.Р., Науменко Н.С., Белова А.В. Цитомегаловирусная инфекция и беременность. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(6):14–20. doi.org/10.17116/rosakush201616614-20
5. Zheng Q.Y., Huynh K.T., Zuylen W.J., Craig M.E., Rawlinson W.D. Cytomegalovirus infection in day care centres: A systematic review and meta-analysis of prevalence of infection in children. *Reviews in medical virology*. 2019; 29(1). doi.org/10.1002/rmv.2011
6. King O., Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/>
7. Самсыгина Г.А. Герпесвирусные инфекции у детей. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016; 2:18–23.
8. Li Y., Qu T., Li D., Jing J., Deng Q., Wan X. Human herpesvirus 7 encephalitis in an immunocompetent adult and a literature review. *Virology Journal*. 2022; 19(1):200. doi.org/10.1186/s12985-022-01925-9
9. Никольский М.А. Вирус герпеса человека 7 типа. Инфекция и иммунитет. 2013; 3(1):15–20.
10. Yan L., Majercki V., Zheng Z.M., Lan K. Towards Better Understanding of KSHV Life Cycle: from Transcription and Posttranscriptional Regulations to Pathogenesis. *Viral Sin*. 2019 Apr; 34(2):135–161.
11. Régnier-Rosenschner E., Guillot B., Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb; 68(2):313–31. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.018
12. Львов Н.Д., Панюкова Е.М., Мезентцева М.В. Оптимизация диагностики герпесвирусной инфекции 8 типа. РМЖ. 2019; 1(2):62–65.
13. Тихонова О.А., Крутикова Н.Ю., Карелин А.Ф. Влияние злокачественных новообразований на состояние костно-мышечной системы у детей (обзор литературы). Онкогематология. 2018; 13(4):60–6.
14. Wu C.H., Chai C.Y., Tung Y.C., Lu, Y.Y., Su Y.F., Tsai T.H., Tzou R.D., Lin C.L. Herpes zoster as a risk factor for osteoporosis: A 15-year nationwide population-based study. *Medicine*. 2016; 95(25). doi.org/10.1097/MD.00000000000003943
15. Karimian P., Ebrahimi H.K., Jafarnejad S., Delavar M.A. Effects of vitamin D on bone density in healthy children: A systematic review. *Journal of family medicine and primary care*. 2022; 11(3):870–878. doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2411_20
16. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(5):573–578. doi:10.15690/vsp.v14i5.1442
17. Bloomhardt H.M., Sint K., Ross W.L., Rotatori J., Ness K., Robinson C., Carpenter T.O., Chow E.J., Kadan-Lottick, N.S. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer*. 2020; 126:202–210. doi.org/10.1002/cncr.32512
18. Ahn M.B., Suh B.K. Bone morbidity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2020; 25(1):1–9. doi.org/10.6065/apem.2020.25.1.1
19. Norhan M.H., Loft A.E., Saad M.A., Sabah I.A., Bone mineral density and risk factors of osteoporosis in children. *The Egyptian Rheumatologist*. 2022; 44(3):257–260. doi.org/10.1016/j.ejr.2022.01.003
20. Min C., Bang W.J., Oh D.J., Sim S., Choi H.G. Association between Herpes Zoster and Osteoporosis: A Nested Case-Control Study Using a National Sample Cohort. *BioMed research international*. 2019; 4789679. doi.org/10.1155/2019/4789679

References:

1. Van Oorschot D., Vrolijk H., Bunge E., Diaz-Decaro J., Curran D., Yawn B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021; 17(6):1714–1732. doi.org/10.1080/21645515.2020.1847582
2. Patil A., Goldust M., Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022; 14(2):192. doi.org/10.3390/v14020192
3. Gupta M., Shorman M. Cytomegalovirus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island. StatPearls Publishing. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/>
4. Nikonov A.P., Asaturova O.R., Naumenko N.S., Belova A.V. Cytomegalovirus infection and pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016; 16(6):14–20. (In Russ.) doi.org/10.17116/rosakush201616614-20
5. Zheng Q.Y., Huynh K.T., Zuylen W.J., Craig M.E., Rawlinson W.D. Cytomegalovirus infection in day care centres: A systematic review and meta-analysis of prevalence of infection in children. *Reviews in medical virology*. 2019; 29(1). doi.org/10.1002/rmv.2011
6. King O., Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/>
7. Samsygin G.A. Herpes virus infections in children. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2016; 2:18–23. (In Russ.)
8. Li Y., Qu T., Li D., Jing J., Deng Q., Wan X. Human herpesvirus 7 encephalitis in an immunocompetent adult and a literature review. *Virology Journal*. 2022; 19(1):200. doi.org/10.1186/s12985-022-01925-9
9. Nikolskiy M.A. The human herpes virus type 7. *Infection and immunity*. 2013; 3(1):15–20. (In Russ.)
10. Yan L., Majercki V., Zheng Z.M., Lan K. Towards Better Understanding of KSHV Life Cycle: from Transcription and Posttranscriptional Regulations to Pathogenesis. *Viral Sin*. 2019 Apr; 34(2):135–161.
11. Régnier-Rosenschner E., Guillot B., Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb; 68(2):313–31. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.018
12. Lvov N.D., Panyukova E.M., Mezentseva M.V. Diagnosis optimization for the human herpesvirus type 8. *RMJ*. 2019; 1(2):62–65. (In Russ.)
13. Tikhonova O.A., Krutikova N.Yu., Karelin A.F. Impact of malignant neoplasms on musculoskeletal system in children (literature review). *Oncohematology*. 2018; 13(4):60–6. (In Russ.)
14. Wu C.H., Chai C.Y., Tung Y.C., Lu, Y.Y., Su Y.F., Tsai T.H., Tzou R.D., Lin C.L. Herpes zoster as a risk factor for osteoporosis: A 15-year nationwide population-based study. *Medicine*. 2016; 95(25). doi.org/10.1097/MD.00000000000003943
15. Karimian P., Ebrahimi H.K., Jafarnejad S., Delavar M.A. Effects of vitamin D on bone density in healthy children: A systematic review. *Journal of family medicine and primary care*. 2022; 11(3):870–878. doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2411_20
16. Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. Reduces Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Causes, Incidence and Treatment. *Current Pediatrics*. 2015; 14(5):573–578. (In Russ.) doi:10.15690/vsp.v14i5.1442
17. Bloomhardt H.M., Sint K., Ross W.L., Rotatori J., Ness K., Robinson C., Carpenter T.O., Chow E.J., Kadan-Lottick, N.S. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer*. 2020; 126:202–210. doi.org/10.1002/cncr.32512
18. Ahn M.B., Suh B.K. Bone morbidity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2020; 25(1):1–9. doi.org/10.6065/apem.2020.25.1.1
19. Norhan M.H., Loft A.E., Saad M.A., Sabah I.A., Bone mineral density and risk factors of osteoporosis in children. *The Egyptian Rheumatologist*. 2022; 44(3):257–260. doi.org/10.1016/j.ejr.2022.01.003
20. Min C., Bang W.J., Oh D.J., Sim S., Choi H.G. Association between Herpes Zoster and Osteoporosis: A Nested Case-Control Study Using a National Sample Cohort. *BioMed research international*. 2019; 4789679. doi.org/10.1155/2019/4789679

21. Mulhern L.M., Friday G.A., Perri J.A. Arthritis complicating varicella infection. *Pediatrics*. 1971; 48(5):827–829.
22. Friedman H.M., Pincus T., Gibilisco P., Baker D., Glazer J.P., Plotkin S.A., Schumacher H.R. Acute monoarticular arthritis caused by herpes simplex virus and cytomegalovirus. *The American journal of medicine*, 1980; 69(2):241–247. doi.org/10.1016/0002-9343(80)90384-8
23. Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Кузнецова В.А., Ткачева О.Н. Остеопороз у пожилых пациентов. Остеопороз и остеопатии. 2019; 22(3):34–40. doi.org/10.14341/osteo12352
24. Alpantaki K, Katonis P, Hadjipavlou A.G, Spandidos D.A, Sourvinos G. Herpes virus infection can cause intervertebral disc degeneration. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93–B(9):1253–1258. doi:10.1302/0301-620X.93B9.27002
25. Walker B.F., Armson A.J., O'Dea M.A., White J.R., Lind C.R. Woodland P.R. Are viruses associated with disc herniation? A clinical case series. *BMC musculoskeletal disorders*. 2020; 21(1):27. doi.org/10.1186/s12891-020-3052-8
26. Nagasawa Y., Takei M., Iwata M., Nagatsuka Y., Tsuzuki H., Imai K., Imadome K.I., Fujiwara S., Kitamura N. Human osteoclastogenesis in Epstein-Barr virus-induced erosive arthritis in humanized NOD/Shi-scid/IL-2Rnull mice. *PLoS One*. 2021, Apr 1; 16(4). doi:10.1371/journal.pone.0249340
27. Yokoe S., Hasuike A., Watanabe N., Tanaka H., Karahashi H., Wakuda S., Takeichi O., Kawato T., Takai H., Ogata Y., Sato S., Imai K. Epstein-Barr Virus Promotes the Production of Inflammatory Cytokines in Gingival Fibroblasts and RANKL-Induced Osteoclast Differentiation in RAW264.7 Cells. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(2):809. doi.org/10.3390/ijms23020809
28. Jakovljevic A., Nikolic N., Carkic J., Andric M., Miletic M., Beljic-Ivanovic K., Jovanovic T., Milasin J. Notch — a possible mediator between Epstein-Barr virus infection and bone resorption in apical periodontitis. *Acta odontologica Scandinavica*. 2020; 78(2):126–131. doi.org/10.1080/00016357.2019.1658896
29. Jakovljevic A., Andric M., Miletic M., Beljic-Ivanovic K., Knezevic A., Mojsilovic S., Milasin J. Epstein-Barr virus infection induces bone resorption in apical periodontitis via increased production of reactive oxygen species. *Medical hypotheses*. 2016; 94:40–42. doi.org/10.1016/j.mehy.2016.06.020
30. Замулин Д.О., Агарков Н.М., Гонтарева И.С., Глаголева Я.В., Макконен К.Ф., Жидких Б.Д., Коломиец И.В., Мишунин М.О. Эпидемиология и диагностика хронического периодонтита у детей. Актуальные проблемы медицины. 2018; 41(1):64–76. doi.org/10.18413/2075-4728-2018-41-1-64-76
31. Lee S.H., Shin J.H., Choi B.M., Kim Y.K. A Case of Cytomegalovirus Infection in a Neonate with Osteopetrosis. *Pediatr Infect Vaccine*. 2016 Apr; 23(1):72–76. doi.org/10.14776/piv.2016.23.1.72
32. Ferrua C, Lemoine A, Mosca A, Lopes A-A. Clinical Manifestation of Cytomegalovirus-Associated Protein-Losing Enteropathy in Children. *Nutrients*. 2023; 15(13):2844. doi.org/10.3390/nu15132844
33. Katsafiloudi M., Gombakis N., Hatzipantelis E., Tragiannidis A. Osteopetrorickets in An Infant with Coexistent Congenital Cytomegalovirus Infection. *Balkan journal of medical genetics: BJMG*, 2021; 23(2):107–110. doi.org/10.2478/bjmg-2020-0019
34. Davignon J.L., Combe B., Cantagrel, A. Cytomegalovirus infection: friend or foe in rheumatoid arthritis? *Arthritis research & therapy*. 2021; 23(1):16. doi.org/10.1186/s13075-020-02398-3
35. Rauwel B., Degboé Y., Nigon D., Boyer J.F., Abravanel F., Izopet J., Combe B., Ruysen-Witrand A., Constantin A., Cantagrel A., Davignon J.L. Reduced progression of bone erosion in cytomegalovirus seropositive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis research & therapy*. 2020; 22(1):13. doi.org/10.1186/s13075-020-2098-1
21. Mulhern L.M., Friday G.A., Perri J.A. Arthritis complicating varicella infection. *Pediatrics*. 1971; 48(5):827–829.
22. Friedman H.M., Pincus T., Gibilisco P., Baker D., Glazer J.P., Plotkin S.A., Schumacher H.R. Acute monoarticular arthritis caused by herpes simplex virus and cytomegalovirus. *The American journal of medicine*, 1980; 69(2):241–247. doi.org/10.1016/0002-9343(80)90384-8
23. Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Kuznetsova V.A., Tkacheva O.N. Osteoporosis in the elderly. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019; 22(3):34–40. (In Russ.) doi.org/10.14341/osteo12352
24. Alpantaki K, Katonis P, Hadjipavlou A.G, Spandidos D.A, Sourvinos G. Herpes virus infection can cause intervertebral disc degeneration. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93–B(9):1253–1258. doi:10.1302/0301-620X.93B9.27002
25. Walker B.F., Armson A.J., O'Dea M.A., White J.R., Lind C.R. Woodland P.R. Are viruses associated with disc herniation? A clinical case series. *BMC musculoskeletal disorders*. 2020; 21(1):27. doi.org/10.1186/s12891-020-3052-8
26. Nagasawa Y., Takei M., Iwata M., Nagatsuka Y., Tsuzuki H., Imai K., Imadome K.I., Fujiwara S., Kitamura N. Human osteoclastogenesis in Epstein-Barr virus-induced erosive arthritis in humanized NOD/Shi-scid/IL-2Rnull mice. *PLoS One*. 2021, Apr 1; 16(4). doi:10.1371/journal.pone.0249340
27. Yokoe S., Hasuike A., Watanabe N., Tanaka H., Karahashi H., Wakuda S., Takeichi O., Kawato T., Takai H., Ogata Y., Sato S., Imai K. Epstein-Barr Virus Promotes the Production of Inflammatory Cytokines in Gingival Fibroblasts and RANKL-Induced Osteoclast Differentiation in RAW264.7 Cells. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(2):809. doi.org/10.3390/ijms23020809
28. Jakovljevic A., Nikolic N., Carkic J., Andric M., Miletic M., Beljic-Ivanovic K., Jovanovic T., Milasin J. Notch — a possible mediator between Epstein-Barr virus infection and bone resorption in apical periodontitis. *Acta odontologica Scandinavica*. 2020; 78(2):126–131. doi.org/10.1080/00016357.2019.1658896
29. Jakovljevic A., Andric M., Miletic M., Beljic-Ivanovic K., Knezevic A., Mojsilovic S., Milasin J. Epstein-Barr virus infection induces bone resorption in apical periodontitis via increased production of reactive oxygen species. *Medical hypotheses*. 2016; 94:40–42. doi.org/10.1016/j.mehy.2016.06.020
30. Zamulin D.O., Agarkov N.M., Gontareva I.S., Glagoleva Ya.V., Makkonen K.F., Zhidkih B.D., Kolomiets I.V., Mishunin M.O. Epidemiology and diagnosis of chronic periodontitis in children. *Actual problems of medicine*. 2018; 41(1):64–76. (In Russ.) doi.org/10.18413/2075-4728-2018-41-1-64-76
31. Lee S.H., Shin J.H., Choi B.M., Kim Y.K. A Case of Cytomegalovirus Infection in a Neonate with Osteopetrosis. *Pediatr Infect Vaccine*. 2016 Apr; 23(1):72–76. doi.org/10.14776/piv.2016.23.1.72
32. Ferrua C, Lemoine A, Mosca A, Lopes A-A. Clinical Manifestation of Cytomegalovirus-Associated Protein-Losing Enteropathy in Children. *Nutrients*. 2023; 15(13):2844. doi.org/10.3390/nu15132844
33. Katsafiloudi M., Gombakis N., Hatzipantelis E., Tragiannidis A. Osteopetrorickets in An Infant with Coexistent Congenital Cytomegalovirus Infection. *Balkan journal of medical genetics: BJMG*, 2021; 23(2):107–110. doi.org/10.2478/bjmg-2020-0019
34. Davignon J.L., Combe B., Cantagrel, A. Cytomegalovirus infection: friend or foe in rheumatoid arthritis? *Arthritis research & therapy*. 2021; 23(1):16. doi.org/10.1186/s13075-020-02398-3
35. Rauwel B., Degboé Y., Nigon D., Boyer J.F., Abravanel F., Izopet J., Combe B., Ruysen-Witrand A., Constantin A., Cantagrel A., Davignon J.L. Reduced progression of bone erosion in cytomegalovirus seropositive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis research & therapy*. 2020; 22(1):13. doi.org/10.1186/s13075-020-2098-1

Статья поступила 11.10.23

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