

# Активная герпесвирусная инфекция у детей раннего возраста

Н. Ю. ЕГОРОВА<sup>1</sup>, О. В. МОЛОЧКОВА<sup>1</sup>, Л. Н. ГУСЕВА<sup>1</sup>, Н. Л. ВАЛЬЦ<sup>2</sup>, К. П. ЧУСОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,

<sup>2</sup> Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Россия

Под наблюдением находилось 122 ребенка раннего возраста (до 3 лет жизни), у которых были выявлены маркеры активных форм герпесвирусных инфекций (ГВИ). Исследовались маркеры методом ПЦР в крови, мазке с миндалин, слюне, ликворе, моче с определением ДНК ВПГ 1–2 типа, ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6 типа, методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) и быстрым культуральным методом (БКМ) определяли антигены указанных герпесвирусов в лимфоцитах крови, методом ИФА в сыворотке крови — антитела классов IgM и IgG.

[Metadata, citation](#)

в виде моно-инфекции с симптомами поражения ЦНС, генерализованными формами, нейтропенией. У детей в возрасте от 1 года до 2 лет жизни в 76% случаев выявляется ВГЧ-6-инфекция, чаще в микст вариантах. Больные этой группы наблюдаются с длительным субфебрилитетом, нейтропенией, инфекционным мононуклеозом. На третьем году жизни отмечается рост инфицирования детей ЭБВ, приблизительно с одинаковой частотой ЭБВ и ВГЧ-6, чаще в микст формах, клиническим проявлением которых является типичный симптомокомплекс инфекционного мононуклеоза. В этом возрасте активная персистенция герпесвирусов способствует формированию группы часто болеющих детей. Таким образом, при обследовании детей раннего возраста с различной патологией необходима диагностика герпесвирусной инфекции с применением современных методов выявления ее активных форм для своевременного назначения этиотропной терапии. **Ключевые слова:** герпесвирусные инфекции, ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6, активные формы, диагностика, дети раннего возраста

## Active Herpes Virus Infection in Young Children

N. Yu. Egorova<sup>1</sup>, O. V. Molochkova<sup>1</sup>, L. N. Guseva<sup>1</sup>, N. L. Waltz<sup>2</sup>, K. P. Chusov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation,

<sup>2</sup>Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Under observation were 122 young children (up to 3 years of age), who were identified markers of active forms of herpes virus infections. Markers were studied by PCR in blood, smear from tonsils, saliva, cerebrospinal fluid, urine with determination DNA of HSV 1–2 type, EBV, CMV, HHV-6 type, antigens were determined by indirect immunofluorescence in blood lymphocytes, by ELISA in serum — antibodies of the classes IgM and IgG.

Herpesvirus infection occurs at an early age and contributes to the formation of various infectious and somatic pathology. In children from birth to 1 year of life, CMV infection in the form of a mono-infection with symptoms of CNS damage, generalized forms, neutropenia is more common (79% of cases).

In children aged 1 to 2 years, in 76% of cases, HHV-6 infection is detected, more often in mixed variants. Patients of this group are observed with a long subfebrile condition, neutropenia, infectious mononucleosis.

In the third year of life, there is an increase in infection of children with EBV, with approximately the same frequency of EBV and HHV-6, most often in mixed forms, the clinical manifestations of which is a typical symptom complex of infectious mononucleosis. At this age, the active persistence of herpes viruses contributes to the formation of a group of frequently ill children.

Thus, when examining young children with various pathologies, it is necessary to diagnose herpes virus infection using modern methods to detect its active forms for the timely administration of etiotropic therapy.

**Keywords:** herpes virus infections, EBV, CMV, HHV-6, active forms, diagnostics, young children

**Для цитирования:** Н. Ю. Егорова, О. В. Молочкова, Л. Н. Гусева, Н. Л. Вальц, К. П. Чусов. Активная герпесвирусная инфекция у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2018; 17(4): 22-28. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-22-28>

**For citation:** N. Yu. Egorova, O. V. Molochkova, L. N. Guseva, N. L. Waltz, K. P. Chusov. Active herpes virus infection in young children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17(4):22-28. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-22-28>

**Контактная информация:** Егорова Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, РФ; Natalia Egorova, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; +7 (499) 236-25-51; ci-journal@mail.ru

Инфицирование детей вирусами семейства *Herpesviridae* в раннем возрасте нередко определяет дальнейшее развитие ребенка, частоту заболеваемости другими инфекциями, влияет на его иммунный статус.

Герпесвирусы поражают эпителиальные, лимфоидные, глиальные и др. клетки, вызывая развитие различных заболеваний, от гингивостоматита, кератоконъюнктивита, внезапной экзантемы, инфекционного мононуклеоза до врожденных аномалий, энцефалита, различных опухолей (лимфома Беркита, ходжкинские лимфомы, назофарингеальная карцинома, карцинома желудка, саркомы) [1].

При первичном инфицировании герпесвирусами происходит размножение вируса в различных клетках и иммунные реакции на него с развитием типичных клинических симптомов или без таковых. Однако герпесвирусы пожизненно латентно пребывают в клетках организма,

способны периодически активироваться — реплицироваться в зависимости от организма-хозяина и качества иммунного надзора. Чередование активации вируса с его латентным состоянием и есть персистенция.

Инфицирование герпесвирусами негативно влияет на иммунитет. Поражая иммунные клетки и уклоняясь от иммунного надзора, вирусы приводят к развитию инфекционных, аллергических, аутоиммунных и даже онкологических заболеваний. Описаны герпесвирусные влияния на развитие натуральных киллеров NK (CD8+) [2], на секрецию фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов 1 $\beta$ , 6, 10 [3], подавление продукции  $\gamma$ -интерферона [4], угнетение Т-хелперного ответа [5].

За последние годы накоплены убедительные данные о роли герпесвирусов в возникновении инфекционных и соматических заболеваний [6]. Так, на кафедре инфекционных болезней у детей Российского национального исследова-

**Таблица 1.** Клинические диагнозы и выявленная герпесвирусная инфекция у детей первого года жизни  
**Table 1.** Clinical diagnoses and identified herpes virus infection in children of the first year of life

Diagnoses	CMV	HHV6	EBV	HSV	CMV+HHV6	CMV+ HSV	EBV+ HHV6	Total
Viral meningoencephalitis	1		1	1		1		4
Purulent meningitis			1					1
Meningococcal infection (meningitis + meningococemia)	1							1
Intracranial hemorrhage	1	1						2
Right-sided hemisyndrome	1							1
Pneumococcal meningoencephalitis	1							1
Deep prematurity, Necrotizing enterocolitis	2							2
2-sided pneumonia, Sepsis	4				1			5
Neutropenia	6	2			1			9
Infectious mononucleosis	1					2	1	4
Generalized CMV infection	7							7
Ventricular premature beats				1				1
Total	25	3	2	2	2	3	1	38

довательского медицинского университета обследовано более 600 детей с установленной герпесвирусной инфекцией, расшифрована этиология инфекционного мононуклеоза, изучена роль герпесвирусов у детей с судорожным синдромом, с субфебрилитетом, различными рецидивирующими заболеваниями и другой патологией [7]. У детей с длительным субфебрилитетом в 44% случаев доказана активная герпесвирусная инфекция [8]. У 67% детей с судорожным синдромом обнаружены маркеры активной ВГЧ-6-инфекции (в моно- и микст- вариантах) [9]. Показана роль герпесвирусов в формировании группы часто болеющих детей (ЧБД) [10, 11]. Дети этой группы наблюдались с диагнозами: лимфаденопатия, рецидивирующий обструктивный бронхит, ларингит, нейтропения и др. В половине случаев (48%) была выявлена ЦМВ-инфекция в активной стадии. У 36% ЧБД обнаружены различные смешанные герпесвирусные инфекции (I, IV, V и VI типов) [11].

Важным является не только установление факта инфицирования герпесвирусами, но и выявление активной стадии заболевания. Ценными маркерами активной фазы инфекции, вызванной ВПГ (HSV), ЭБВ (EBV), ЦМВ (CMV), ВГЧ-6 (HHV6), являются антитела класса IgM в сочетании с ДНК или антигенами вируса в лейкоцитах крови [12].

В данной работе мы хотели уделить особое внимание вопросам инфицирования герпесвирусами 1–2, IV, V и VI типов (ВПГ, ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6 соответственно) детей раннего возраста.

**Целью** работы явилось изучение активных форм герпесвирусных инфекций (ГВИ), вызванных IV, V и VI типами вирусов, у детей раннего возраста (от 0 до 3-х лет жизни) с различной патологией.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 122 ребенка раннего возраста (от рождения до 3 лет жизни), госпитализированных в инфекционно-боксованное отделение Морозов-

ской ДГКБ и обратившихся в КЦ Морозовской ДГКБ, у которых были выявлены маркеры активных форм ГВИ.

Маркеры герпесвирусов: простого герпеса 1–2 типов (ВПГ), Эпштейна-Барр (ЭБВ), цитомегаловируса (ЦМВ), герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) исследовались в лаборатории Морозовской ДГКБ (заведующий — Булих А.В.), лаборатории молекулярной диагностики «СМД» и лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (заведующий Каражас Н.В.). Методом ПЦР в крови, мазке с миндалин, слюне, ликворе, моче определяли ДНК ВПГ 1–2 типа, ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6 типа. Методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) и быстрым культуральным методом (БКМ) выявляли антигены указанных герпесвирусов в лимфоцитах крови. Методом ИФА в сыворотке крови определяли антитела классов IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ, ВГЧ-6, раннему, капсидному, ядерному антигенам ЭБВ.

Для выявления активных форм ГВИ имеет значение обнаружение маркеров репликации вируса, которыми являются антигены полной сборки вируса в лимфоцитах крови и/или ДНК вируса в крови, ликворе, мазке с миндалин, слюне и моче, антитела к вирусу класса IgM, IgA и повышение уровня АТ класса IgG выше диагностических значений в 2–4 раза [13, 14].

Наблюдаемые дети были разделены на три группы. Первую группу составили дети в возрасте от 0 до 1 года жизни — 38 человек, вторую группу — дети от 1 года до 2 лет — 34, третью — дети от 2 до 3 лет — 50 человек. Мальчиков было больше, чем девочек (69 и 53 соответственно).

Пациенты обращались с жалобами на продолжительную повышенную температуру, лимфаденопатию, нейтропению, рецидивирующий тонзиллофарингит, гипертрофию аденоидов, рецидивирующий обструктивный бронхит, стоматит, повторные судороги, экзантему, нарушение ритма сердца и наблюдались в Морозовской ДГКБ с различными

**Таблица 2.** Клинические диагнозы и выявленная герпесвирусная инфекция у детей в возрасте от 1 до 2-х лет  
**Table 2.** Clinical diagnoses and identified herpes virus infection in children aged 1 to 2 years

Diagnoses	HHV6	EBV	CMV	CMV+ HHV6	CMV+ EBV	EBV+ HHV6	HSV1+ HHV6	EBV+ HHV6+ CMV	EBV+ CMV+ HSV	Total
Infectious mononucleosis	2	1	1	1	2	3		1		11
Long subfebrile condition	3			3					1	7
Neutropenia		1		3				1		5
Sudden rash (exanthema)	2									2
Lymphadenopathy	2									2
Viral meningoencephalitis							1			1
Purulent meningoencephalitis of hemophilic etiology		1								1
Purulent ventriculitis	1									1
Vasculitis				1						1
Furunculosis + contagious molus								1		1
Reactive arthritis								1		1
Ulcerative colitis			1							1
Total	10	3	2	8	2	3	1	4	1	34

диагнозами. Новорожденные дети были переведены в ОРИТ Морозовской ДГКБ из других стационаров.

В результате комплексного клиничко-лабораторного обследования у всех 122 детей от рождения до 3 лет были документированы активные формы ГВИ в моно- и микст-вариантах, которые были основным или сопутствующим диагнозом.

### Результаты и их обсуждение

В первой группе детей в возрасте от 0 до 1 года жизни 8 (21%) были новорожденные дети в возрасте от 0 до 1 месяца жизни, 9 (24%) — до 3 месяцев, 4 (11%) — до 6 месяцев и 17 (44%) — второго полугодия жизни. У 10 детей первой группы выявлена тимомегалия, одной из причин которой, по литературным данным, является врожденная ГВИ.

Клинические диагнозы у детей этой группы и этиология ГВИ представлены в таблице 1. Большинство детей 10 из 38 (26%) были с поражением ЦНС: 4 — с вирусным менингоэнцефалитом, 3 — с гнойным менингитом, 2 — с внутрижелудочковым кровоизлиянием. ДНК вирусов у этих детей была обнаружена в ликворе и/или в трех средах одновременно — крови, мазке и моче. Один ребенок 4 месяцев наблюдался неврологом с правосторонним гемисиндромом, задержкой моторного развития. В крови, мазке и моче у него была обнаружена ДНК ЦМВ.

9 из 38 детей этой группы (24%) наблюдались гематологом с нейтропенией, у 3-х из них (1 ребенок — 10 мес., 2 ребенка — 1 г.) отмечался агранулоцитоз. 7 детей (18%) были с генерализованной ЦМВ-инфекцией. В клинической картине у них отмечались лихорадка, лимфаденопатия, гепатит, нефрит, в гемограмме — анемия, нейтропения, тромбоцитопения. У 5 больных (13%) — 2-х сторонняя пневмония осложнилась сепсисом. Только у 4 детей (11%) первого года жизни отмечен типичный комплекс симптомов, характерный для инфекционного мононуклеоза (ИМ),

этиология которого у 3 детей была смешанной (ЦМВ + ВПГ-2 ребенка, ЭБВ + ВГЧ6-1), а у 1 ребенка — ЦМВ. Два ребенка (5%) были глубоко недоношенные. У них развился язвенно-некротический энтероколит на фоне активной ЦМВ-инфекции, который у одного ребенка осложнился перфорацией кишки и перитонитом. У одного ребенка 3 месяцев жизни с нарушением ритма сердца, желудочковой экстрасистолией была выявлена активная ВПГ1-инфекция.

Таким образом, наиболее часто у детей первого года жизни встречается активная ЦМВ-инфекция, которая суммарно выявлена у 30 (79%), из них у 25 — как моноинфекция и у 5 — в микст варианте с ВПГ (3) и с ВГЧ-6 (2). У 6 больных из 38 выявлена активная ВГЧ-6 типа инфекция (у 3 — моно, у 3 — в микст вариантах с ЦМВ и ЭБВ), у 2 больных — активная моно ВПГ-инфекция. Активная ЭБВ-инфекция выявлена только у 3 детей первого года жизни — у 2 детей с нейроинфекциями в моно- варианте, когда ДНК ЭБВ была обнаружена в крови и ликворе и у одного годовалого ребенка с ИМ в миксте с ВГЧ-6 типа, у которого болезнь осложнилась нейтропенией.

Клинические диагнозы детей второй группы в возрасте от 1 года до 2 лет жизни и этиология ГВИ представлены в таблице 2. Во второй группе большинство составили больные с ИМ — 11 (32%), с длительным субфебрилитетом 7 (20%) и нейтропениями — 5 (15%).

ИМ у 4 детей был вариантом моноинфекции: у 2 — ВГЧ-6-этиологии, у 1 — ЭБВ-этиологии и у 1 — ЦМВ-этиологии. В 7 случаях ИМ протекал в микст вариантах: у 3 — ЭБВ + ВГЧ-6, у 2 — ЭБВ + ЦМВ, у 1 — ЦМВ + ВГЧ-6 и у одного ребенка были активны три вируса герпеса сразу — ЭБВ + ВГЧ-6 + ЦМВ. У двух детей с ИМ ВГЧ-6 отмечалась внезапная экзантема, в двух случаях ИМ ЭБВ и ЭБВ + ВГЧ-6 + ЦМВ — васкулит сосудов кожи на фоне приема амоксициллина. У детей с ИМ ЦМВ + ВГЧ-6-этиологией и с ИМ ЭБВ + ВГЧ-6 + ЦМВ в клинической картине наблюда-

**Таблица 3.** Клинические диагнозы и выявленная герпесвирусная инфекция у детей в возрасте от 2 до 3-х лет  
**Table 3.** Clinical diagnoses and identified herpes virus infection in children aged 2 to 3 years

Diagnoses	EBV	CMV	HHV6	EBV+ HSV	EBV+ HHV6	EBV+ CMV	HHV6+ CMV	EBV+ HHV6+ CMV	EBV+ HHV6+ HSV	EBV+ HHV6+ CMV+ HSV1	Total
Infectious mononucleosis	3		3	4	8	1		4	1		34
+ vasculitis	2										
+ convulsive syndrome			1				2				
+ sialadenitis			1								
+ sudden rash (exanthema)			1								
+ stomatitis										1	
+ arrhythmia										1	
+ acute ischemic cerebrovascular accident				1							
Adenoids 3-4 degrees		4	1								5
Recurrent tonsilopharyngitis	1				1			1			3
Long subfebrile condition			1								1
Pneumonia						1					1
Lymphadenopathy	1										1
Neutropenia		1									1
Purulent meningoencephalitis of unknown etiology					1						1
Influenza + neurotoxicosis					1						1
Juvenile rheumatoid arthritis + Tonsilopharyngitis						1					1
Reactive arthritis			1								1
Total	7	5	9	5	11	3	2	5	1	2	50

ся судорожный синдром и нейтропения. ИМ ЦМВ + ЭБВ у одного ребенка осложнился тромбоцитопенией. У детей с длительным субфебрилитетом также в клинической картине отмечались лимфаденопатия заднешейной группы лимфоузлов, тонзиллофарингит, у 5 больных — мезентериальная лимфаденопатия и умеренная гепатоспленомегалия, в гемограмме у всех детей с субфебрилитетом отмечался лимфоцитоз, у 6 больных — тромбоцитоз.

В группе детей с нейтропенией у одного ребенка в возрасте 1 года 6 месяцев, у которого были активны три вируса герпеса ЭБВ + ВГЧ-6 + ЦМВ, документировано снижение уровня СТЛ и НК-клеток.

Внезапная экзантема ВГЧ-6-этиологии у одного ребенка в возрасте 1 года 5 месяцев осложнилась агранулоцитозом. Менингоэнцефалит смешанной ВПГ1 + ВГЧ-6-этиологии у ребенка 1 года 11 месяцев протекал крайне неблагоприятно с длительно сохраняющимися очаговыми симптомами, повторными судорогами, лихорадкой, выраженными распространенными изменениями воспалительного характера в веществе головного мозга по результатам нейровизуализации (МРТ), положительными результатами исследования ликвора и крови на ДНК ВПГ-1 типа и ВГЧ-6 типа. В исходе заболевания отмечалось органическое поражение ЦНС, тяжелая симптоматическая эпилепсия. У детей с гнойным венитрикулитом неустановленной этиологии и гнойным менингитом гемофильной этиологии, на фоне

активных форм ВГЧ-6 типа и ЭБВ, санация ликвора наступила только через месяц от начала терапии. У ребенка 1 года 6 месяцев с рецидивирующим фурункулезом и контактным моллюском выявлена активная смешанная ГВИ ЭБВ + ЦМВ + ВГЧ-6 типа. В гемограмме у этого ребенка отмечена анемия 1 степени, тромбоцитопения до  $110 \times 10^9/\text{л}$ , при исследовании уровня иммуноглобулинов — снижение уровня IgG. У одного ребенка в возрасте 1 года 11 месяцев с клинической картиной рецидивирующего реактивного артрита правого коленного сустава была выявлена активность трех вирусов герпеса ЭБВ + ЦМВ + ВГЧ-6, при исследовании уровня иммуноглобулинов крови выявлено снижение IgA. Рецидивирующее течение язвенного колита было отмечено у ребенка 1 года 8 месяцев на фоне активной ЦМВ-инфекции. Ремиссия болезни наступила, когда была достигнута латенция ЦМВ. Данные клинические случаи подтверждают мнение о формировании приобретенных иммунодефицитных состояний на фоне активной ГВИ за счет репликации вирусов в иммунocyтах.

Таким образом, самой частой активной ГВИ у детей в возрасте от 1 до 2 лет жизни является ВГЧ-6-инфекция, которая выявлена у 26 из 34 больных (76%). Этот факт согласуется с данными литературы о том, что инфицирование ВГЧ-6 типа начинается во втором полугодии жизни с пиком от 1 до 2 лет. ВГЧ-6-инфекция у детей этой группы чаще отмечена в микст вариантах (у 16 из 26 больных): у

**Таблица 4.** Выявление герпесвирусов в различных средах  
**Table 4.** Detection of herpes viruses in various environments

Environments	DNA virus	1 group (0 months — up to 1 year), n = 38	2 group (1— up to 2 years), n = 34	3 group (2 — up to 3 years), n = 50	Total markers
Blood	EBV	2	11	30	43
Blood	CMV	24	4	1	29
Blood	HHV6	5	23	28	56
Blood	HSV	3	2	4	9
Smear with tonsils	EBV	0	7	17	24
	CMV	15	11	12	38
	HHV6	2	14	19	35
Urine	CMV	18	14	16	48
Liquor	EBV	1		1	
	CMV	2			
	HSV	1	1		
IgM in blood	CMV	20	12	10	42
	EBV	2	4	6	12
	HSV	2	3	3	8

8 — ВГЧ-6 + ЦМВ, у 4 — ВГЧ-6 + ЭБВ + ЦМВ, у 3 — ВГЧ-6 + ЭБВ, у 1 — ВГЧ-6 + ВПГ1. Количество активных форм ЦМВ-инфекции во второй группе оказалось меньше чем в первой — у 17 из 34 больных (50% против 79% соответственно). Чаще ЦМВ-инфекция во второй группе зарегистрирована в микст вариантах — у 15 из 17 больных: у 8 — ЦМВ + ВГЧ-6, у 4 — ЦМВ + ВГЧ-6 + ЭБВ, у 2 — ЦМВ + ЭБВ, у 1 — ЦМВ + ЭБВ + ВПГ. ЦМВ-моно-инфекция документирована только у 2 больных. Активная ЭБВ-инфекция выявлена у 13 из 34 больных на втором году жизни, из них только у 3 детей выявлена ЭБВ-моноинфекция, а у 10 — микст формы: у 4 — ЭБВ + ЦМВ + ВГЧ-6, у 3 — ЭБВ + ВГЧ-6, у 2 — ЭБВ + ЦМВ, у 1 — ЭБВ + ЦМВ + ВПГ. Активная ВПГ-инфекция отмечена у двух больных в этой группе.

Клинические диагнозы детей в возрасте от 2 до 3 лет жизни (третья группа) и этиология ГВИ представлены в таблице 3. В третьей группе большинство составили больные с ИМ — 34 из 50 (68%), 6 из 50 (12%) были часто болеющими детьми, обратились с симптомами выраженного затруднения носового дыхания в связи с аденоидами 3—4 степени, у троих из группы часто болеющих детей (6%) рецидивировал тонзиллофарингит.

ИМ у 11 детей был вариантом моноинфекции: у 6 — ВГЧ-6-этиологии, у 5 — ЭБВ. В 23 случаях ИМ был вариантом микст-герпесвирусных инфекций: у 8 детей — ЭБВ + ВГЧ-6, у 5 — ЭБВ + ВПГ, у 4 — ЭБВ + ЦМВ + ВГЧ-6, у 2 — ВГЧ-6 + ЦМВ, у одного — ЭБВ + ЦМВ. У одного ребенка с ИМ были активны три вируса герпеса — ЭБВ + ВГЧ-6 + ВПГ, а у другого была доказана активность четырех вирусов одновременно — ЭБВ + ВГЧ-6 + ЦМВ + ВПГ1. У этого ребенка острый период ИМ осложнился дисфункцией синусового узла, аритмией. В клинической картине ИМ ВГЧ-6-этиологии у трех детей (у одного с моно-инфекцией в возрасте 2 лет 3 месяцев, у двух с микст- ВГЧ6 + ЦМВ в возрасте 3 лет) отмечались повторные судороги на высоте

лихорадки. У одного ребенка 2 лет 6 месяцев был диагностирован подчелюстной сиалоаденит, у ребенка 3 лет — внезапная экзантема. У двух детей с ЭБВ-мононуклеозом отмечался васкулит с гипертромбоцитозом в гемограмме. У одного ребенка с ЭБВ + ВПГ1 ИМ осложнился острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии в остром периоде болезни. В клинической картине отмечалась кратковременная потеря сознания по типу оглушения, головная боль, рвота, головокружение, появление правостороннего гемипареза руки, лицевого нерва, пареза взора, афазия. На фоне проводимой терапии, в комплекс которой был включен ацикловир 30 мг/кг/сутки в/в капельно, регресс симптомов наступил через 3 недели.

Известно, что активная персистенция герпесвирусов в носоглотке приводит к увеличению аденоидов, частым рекуррентным инфекциям. Мы наблюдали 6 детей в третьей группе, которые обратились в КЦ МДГКБ с жалобами на резкое нарушение носового дыхания в связи с аденоидами 3—4 степени, частую заболеваемость ОРВИ с осложнениями отитом, синуситом, тонзиллитом. В 5 случаях была документирована активная ЦМВ-инфекция, в одном — ВГЧ-6 типа инфекция с высокой вирусной нагрузкой в крови и носоглотке. У одного ребенка 2 лет 5 месяцев грипп на фоне активной ЭБВ + ВГЧ-6-инфекции осложнился нейротоксикозом и правосторонней сегментарной пневмонией.

Таким образом, у детей в возрасте от 2 до 3 лет практически с одинаковой частотой выявляется ЭБВ- (66%) и ВГЧ-6-инфекция (58%), что свидетельствует о росте инфицирования ЭБВ детей на третьем году жизни. Чаще ЭБВ- и ВГЧ-6-инфекции диагностированы в микст формах (ЭБВ — у 26 из 33 детей, ВГЧ-6 — у 9 из 29 детей). ЭБВ-моноинфекция документирована у 7 из 33 больных, а ВГЧ-6-моноинфекция — у 9 из 29 больных. Количество активных форм ЦМВ-инфекции в этой группе — 17 из 50 больных

(34%), что меньше, чем в первой и второй группах (79% и 50% соответственно). Чаще ЦМВ-инфекция в третьей группе зарегистрирована в микст вариантах — у 11 из 17 больных: у 5 — ЦМВ + ВГЧ-6 + ЭБВ, у 3 — ЦМВ + ЭБВ, у 2 — ЦМВ + ВГЧ-6, у 1 — ЦМВ + ЭБВ + ВГЧ6 + ВПГ1. ЦМВ моно-инфекция наблюдалась у 6 из 17 детей. Активная ВПГ-инфекция в третьей группе отмечена у 7 из 50 больных (13%) только в микст формах: у 5 — ВПГ1 + ЭБВ, у 1 — ВПГ1 + ЭБВ + ВГЧ6, у 1 — ВПГ1 + ЭБВ + ВГЧ-6 + ЦМВ.

Выявление ДНК герпесвирусов в различных биологических средах у наблюдаемых детей представлено в таблице 4. Распределение моно и микст ГВИ по группам показано в таблице 5. Из приведенных данных видно, что в 1 группе больных максимальная вирусная нагрузка связана с ЦМВ, что согласуется с данными литературы о большой роли ЦМВ в структуре врожденных инфекций и приобретенной ЦМВ-инфекции в грудном возрасте, когда ребенок инфицируется ЦМВ через грудное молоко [15]. В этой группе вирусная ДНК обнаружена в крови у 24 из 38 больных (63%), в мазке с миндалин — у 15 из 38 (39%), в моче — у 18 из 38 (47%) больных.

Во второй группе больных значительно увеличивается нагрузка ВГЧ-6 типа по сравнению с 1 группой, что согласуется с данными литературы о сроках инфицирования ВГЧ-6 типом во втором полугодии жизни и на втором году жизни. Во 2 группе ДНК ВГЧ-6 типа в крови обнаружена у 23 из 34 больных (68%), в то время как в 1 группе — только у 5 из 38 (13%), в мазке с миндалин — у 14 из 34 больных (41%), в то время как в 1 группе — только у 2 из 38 (5%). Значительно снижается вирусная нагрузка ЦМВ в крови, ДНК ЦМВ в крови во 2 группе обнаружена только у 4 из 34 больных (12%), против 24 из 38 (63%) в 1 группе.

В 3 группе больных значительно увеличивается вирусная нагрузка ЭБВ по сравнению с 1 и 2 группой больных. ДНК ЭБВ в крови в 3 группе обнаружена у 30 из 50 больных (60%), против 2 из 38 (5%) в 1 группе и 11 из 34 (32%) во 2 группе больных, что связано с наиболее частым инфицированием ЭБВ на 3-м году жизни.

При анализе частоты встречаемости ДНК герпесвирусов 4—6 типов в исследуемых биологических средах у детей раннего возраста установлено, что у детей до года жизни на фоне острой активной ЦМВ-инфекции часто обнаруживается ДНК вируса и/или его антигены в крови, у детей старше года ДНК ЦМВ чаще детектируется в мазке с миндалин, слюне и моче, реже — в крови, что связано с излюбленной тропностью ЦМВ к эпителию слюнных желез и мочевых путей, где сохраняется длительная персистенция вируса. ДНК ЭБВ и ВГЧ-6 типа на фоне активной инфекции часто детектируется в крови, мазке с миндалин и слюне. На фоне нейроинфекций ДНК герпесвирусов детектируется в ликворе, крови, мазке с миндалин, слюне и моче.

Как видно из таблицы 4, IgM к ЦМВ обнаружены у 42 больных, IgM к ЭБВ — у 12. Нечастое обнаружение IgM к ЭБВ у обследованных детей согласуется с данными литературы о невысокой и непродолжительной циркуляции IgM к ЭБВ в крови у детей до 4 лет [16].

**Таблица 5.** Моно и микст герпесвирусные инфекции у наблюдаемых детей

**Table 5.** Mono and mixed herpesvirus infections in observed children

Infection	1 group (0 months — up to 1 year), n = 38	2 group (1 — up to 2 years), n = 34	3 group (2 — up to 3 years), n = 50
Mono CMV	25	2	6
Mixed	5	15	11
Mono EBV	2	3	7
Mixed	1	10	26
Mono HHV6	3	10	9
Mixed	3	16	20
Mono HSV	2	0	0
Mixed	3	2	7

### Заключение

Полученные данные подтверждают проведенные ранее собственные исследования и данные литературы о том, что инфицирование герпесвирусами происходит в раннем возрасте и способствует формированию различной инфекционной и соматической патологии.

Проведенное исследование показало, что самой частой активной ГВИ у детей первого года жизни является ЦМВ-инфекция, которая документирована в 79% случаев у больных этой группы, чаще в вариантах моно-инфекции. В клинической картине ЦМВ-инфекции преобладают генерализованные формы, симптомы поражения ЦНС, нейтропения.

Самой частой активной ГВИ у детей в возрасте от 1 года до 2 лет жизни является ВГЧ-6-инфекция, которая документирована в 76% случаев, чаще в микст вариантах. Большинство больных этой группы — дети с ИМ, длительным субфебрилитетом, нейтропенией.

На третьем году жизни отмечается рост инфицирования детей ЭБВ. У этих детей приблизительно с одинаковой частотой документирована ЭБВ- и ВГЧ-6-инфекции, чаще в микст формах, клиническими проявлениями которых является типичный симптомокомплекс ИМ. На третьем году жизни при активной персистенции вирусов семейства герпесов формируется группа часто болеющих детей с увеличением аденоидов, рецидивирующим тонзиллофарингитом.

В комплекс обследования детей раннего возраста с различной патологией необходимо добавить выявление активных форм герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов с применением современных методов — ПЦР, НРИФ, БКМ и ИФА, так как необходима не только констатация факта инфицирования вирусами семейства герпесов и выявление их ассоциаций, но и обязательное определение стадии персистенции (активная, латентная) для своевременного

назначения этиотропной терапии и выработки тактики наблюдения больного.

## Литература/References:

- Боковой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: Учебное пособие для студентов, врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов. М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014: 256.  
Vokovoy A.G., Egorov A.I. Herpesvirus infections in children and parents: A manual for students, pediatricians, infectionists, immunologists. Moscow: Center for Strategic Situations, 2014: 256. (In Russ.)
- Chen M.R. Epstein-Barr Virus, the Immune System, and Associated Diseases. *Front Microbiol.* 2011; 2: 5. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00005>
- Mogensen T.H., Paludan S.R. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001; 65: 131–150. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.1.131-150.2001>
- Kanegane H., Wakiguchi H., Kanegane C., Kurashige T., Tosato G. Viral interleukin-10 in chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 1997; 176(1): 254–257.
- Dokmeci E., Xu L., Robinson E., Golubets K., Bottomly K., Herrick C.A. EBV deficiency leads to diminished T helper type 1 and increased T helper type 2 mediated airway inflammation. *Immunology.* 2011; 132(4): 559–566. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03401>
- Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Савинков П.А., Бошняк Р.Е., Лысенкова М.Ю., Корниенко М.Н., Веселовский П.А., Бурмистров Е.М., Лебедева Т.М., Маркин П.А. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей. *Детские инфекции.* 2017; 16(3):10–19.  
Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Savinkov P.A., Boshyan R.E., Lysenkova M.Y., Kornienko M.N., Veselovsky P.A., Burmistrov E.M., Lebedeva T.M., Markin P.A. The importance of herpesviruses in the etiology of a number of infectious and somatic diseases of children. *Detskii Infektsii=Children's Infections.* 2017;16(3):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-10-19>
- 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. Simonova. The role of herpesvirus infection IV, V and VI types in infectious and somatic pathology in children. *Pediatriva=Pediatrics.* 2017; 96 (4): 42–47. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47> (In Russ.)
- Лебедева Т. М., Егорова Н.Ю., Каражас Н. В., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю., Анджели 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 subfebrilitetes in children. *Detskii Infektsii=Children's Infections.* 2013; 12 (4): 23–27. (In Russ.) DOI:10.22627/2072-8107-2013-12-4-23-27
- Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Егорова Н.Ю. Поражение ЦНС при герпесвирусной моно-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. *Pediatriva=Pediatrics.* 2016; 95 (2): 22–29. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2016-95-2-22-29
- Абрамова Н.А., Савенкова М.С., Абрамов А.Д. Роль внутрисемейного инфицирования часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2014; 13(1): 52–58.  
Abramova N.A., Savenkova M.S., Abramov A.D. The role of intra-family infection of frequently ill children. *Detskii Infektsii=Children's Infections.* 2014; 13 (1): 52–58. (In Russ.)
- Сотников И.А., Егорова Н.Ю., Вальц Е.А., Чичаев Е.В., Куц 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., Chichayev E.V., Kushch A.A. The significance of the persistence of cytomegalovirus infection in the formation of a group of often ill children. *Detskii Infektsii=Children's Infections.* 2015; 14(4): 13–16. (In Russ.) DOI:10.22627/2072-8107-2015-14-4-13-16
- Половцева Т.В., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Мамедова Е.А. и др. Диагностика герпесвирусной инфекции у детей раннего возраста. *Детские инфекции.* 2012; 2:51–53.  
Polovtseva T.V., Karazhas N.V., Kalugina M.Yu., Mamedova E.A. et al. Diagnosis of herpesvirus infection in young children. *Detskii Infektsii=Children's Infections.* 2012; 2:51–53. (In Russ.)
- Егорова Н.Ю. Цитомегаловирусный мононуклеоз (клиника, диагностика, дифференциальный диагноз): Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2006. Egorova N.Yu. Cytomegalovirus mononucleosis (clinic, diagnosis, differential diagnosis): Author's abstract of PhD Thesis (Medicine). М., 2006. (In Russ.)
- Симованян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции.* 2016; 15(1):15–24.  
Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V. Epstein-Barr virus infection in children: improving the diagnosis and treatment program. *Detskii Infektsii=Children's Infections.* 2016; 15 (1):15-24. (In Russ.)
- Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции. Пер. с англ.: Под ред. А. Гриноу, Д. Осборна, Ш. Сазерленд. М, Медицина, 2000: 288.  
Congenital, perinatal and neonatal infections. Ed. A. Greenow, D. Osborne, S. Sutherland. M, Medicine, 2000: 288. (In Russ.)
- Klemola E., von Essen R., Henle G. et al.: Infectious mononucleosis-like disease with negative heterophil agglutination test: Clinical features in relations to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus and antibodies. *J. Infect. Dis.* 1970; 121: 608–614.

### Информация о соавторах:

**Молочкова Оксана Вадимовна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, РФ; **Oksana Molochkova**, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; +7 (499) 256-60-26; ci-journal@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2840-7382>

**Гусева Людмила Натановна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, РФ; **Ludmila Guseva**, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; +7 (499) 236-25-51; ci-journal@mail.ru

**Вальц Наталья Львовна**, зав. инфекционно-боксированным отделением для детей младшего возраста, Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия; **Natalya Waltz**, Head of Infectious-Boxed Department for Young Children, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia  
**Чусов Константин Павлович**, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и недоношенных детей, Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия; **Konstantin Chusov**, Head of the intensive care unit and intensive care for newborns and premature babies, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

**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.