

Особенности течения вирусного гепатита А у ребенка с персистирующей микст-герпесвирусной инфекцией

Е. Г. Храмцова¹✉

М. Д. Субботина²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, eugenmed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3106-0076>

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, m.03@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8748-7146>

Резюме

Введение. На сегодняшний день в структуре вирусных гепатитов лидирующую позицию занимает вирусный гепатит А, его течение при типичных формах обычно является благоприятным. Однако в последние годы частота вирусного гепатита А возросла, причем заболеваемость повысилась также в неэндемичных районах РФ при реактивации хронических герпесвирусных инфекций у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции COVID-19. Проведенное в 2011 г. отечественными авторами Г. В. Волынец, А. С. Потаповым и Н. Л. Пахомовской исследование позволило установить хронический герпесвирусный гепатит у 19,26% детей (18 человек) при обследовании 107 детей с хроническими диффузными заболеваниями печени. Этиология поражения печени в 39% случаев (7 детей) представлена моногерпесвирусной инфекцией Эпштейна – Барр или вирусом герпеса человека 6-го типа. Остальные случаи хронического герпесвирусного гепатита были обусловлены микст-формами герпетических возбудителей – вирусной инфекцией Эпштейна – Барр и вирусом герпеса человека 6-го типа или вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов с вирусом герпеса человека 6-го типа. При микст-формах герпетического гепатита имело место среднетяжелое течение за счет синдромов цитолиза и холестаза, но с быстрой положительной динамикой на фоне противогерпетической терапии.

Цель работы. Изучение течения вирусного гепатита А у ребенка 8 лет при реактивации герпетической микст-инфекции (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус герпеса человека 6-го типа).

Материалы и методы. У больного имело место тяжелое течение вирусного гепатита А за счет синдромов цитолиза (повышение аланинаминотрансферазы до 76 норм), холестаза и гепатопривного синдрома (снижение протромбинового индекса до 48,6%), ассоциированное с активацией персистирующей герпесвирусной микст-инфекции.

Результаты. На фоне применения противогерпетической терапии (ацикловир) и терапии интерфероном альфа-2b имела место быстрая положительная динамика состояния больного (в течение 4–5 дней) по лабораторным и клиническим данным. В данном клиническом случае на фоне заболевания вирусным гепатитом А имела место реактивация персистирующей микст-герпетической инфекции, причем последняя явилась триггером развития тяжелой формы основного заболевания.

Заключение. При инфицировании гепатотропным возбудителем (вирус гепатита А) рекомендуется обследование на коморбидную хроническую герпесвирусную инфекцию при наличии показаний, например, принадлежности к группе часто болеющих детей.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, дети, герпесвирусная инфекция, микст-герпесвирусная инфекция, герпесвирусная моноинфекция, персистирующая герпесвирусная инфекция

Для цитирования: Храмцова Е. Г., Субботина М. Д. Особенности течения вирусного гепатита А у ребенка с персистирующей микст-герпесвирусной инфекцией. Лечящий Врач. 2024; 8 (27): 15–23. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.002>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Features of the course of viral hepatitis A in a child with persistent mixed herpesvirus infection

Elena G. Khramtsova¹✉

Mariya D. Subbotina²

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, eugenmed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3106-0076>

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, m.03@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8748-7146>

Гастроэнтерология. Гепатология

Abstract

Background. Today in the structure of viral hepatitis viral hepatitis A takes the lead position, the course of typical forms is usually favorable. Over the last few years, however, the frequency of viral hepatitis A has become higher, with increased morbidity in non-endemic areas of the Russian Federation, also with reactivation of chronic herpesvirus infections in re-convalescents of the new coronavirus infection Covid19. The research by the Russian scientists Volynets G. V., Potapov A. S., Pakhomovskaya N. L. in 2011 allowed to diagnose chronic herpesvirus hepatitis in 19.26% of children (18) during the examination of 107 children with chronic diffuse liver diseases. The etiology of liver damage in 39% of cases (7 children) was represented by monoherpesvirus infection: Ebstein – Barr virus infection or human herpes virus type 6. The other cases of chronic herpesvirus hepatitis were due to mixtforms of herpetic pathogens: Ebstein – Barr virus infection and human herpes virus type 6, or herpes simplex virus type 1-2 with human herpes virus type 6. In mixtforms of herpetic hepatitis there was a moderately severe course due to syndromes of cytosis and cholestasis, but with rapid positive dynamics as a result of anti-herpetic therapy.

Objective. To investigate the course of viral hepatitis A in an 8-year-old child with reactivation of herpetic mixt-infection (VEB, CMV, HPV-1, type 2, HHV-6).

Materials and methods. The patient had a severe course of viral hepatitis A due to cytosis syndromes (ALT increased to 76 norms), cholestasis and hepatoprivine syndrome (PTI decreased to 48.6%), associated with activation of persistent herpesvirus infection.

Results. There was a rapid positive dynamics of the patient's condition (within 4-5 days) according to laboratory and clinical data on the basis of anti-herpetic therapy (acyclovir) and interferon alfa-2b therapy. In this clinical case during the onset of viral hepatitis A there was reactivation of persistent mixtherapeutic infection, and the latter was the trigger for the development of severe form of the underlying disease process.

Conclusion. In case of infection with a hepatotropic pathogen (hepatitis A virus) it is recommended to examine for comorbid chronic herpesvirus infection if there are indications, for example, belonging to the group of "frequently ill children".

Keywords: viral hepatitis A, children, herpesvirus infection, mixt herpesvirus infection, mono herpesvirus infection, persistent herpesvirus infection

For citation: Khramtsova E. G., Subbotina M. D. Features of the course of viral hepatitis A in a child with persistent mixed herpesvirus infection. Lechaschi Vrach. 2024; 8 (27): 15-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.002>

Conflict of interests. Not declared.

В последние 10 лет заболеваемость вирусными гепатитами, в частности вирусным гепатитом А (ВГА), характеризовалась отчетливой тенденцией к снижению, однако за прошедшие годы отмечается ее некоторое повышение. По данным Статистического сборника Росстата за 2023 г., при учете заболеваемости вирусными гепатитами А, В и С у детей от 0 до 14 лет основную позицию занимает ВГА, составляя в среднем 60-65% от общей заболеваемости при расчете на 100 тысяч населения [1]. В течение 10 лет (с 2010 г. по 2021 г.) заболеваемость ВГА в возрасте от 0 до 14 лет снизилась с 9,8% до 4,1%, с незначительным повышением в 2022 г. до 4,8% [2].

ВГА является управляемой инфекцией, хотя в отдельных регионах показатели заболеваемости относительно высоки (республики Коми, Хакасия и Якутия) [3]. По данным Росстата, представленным в медицинской прессе, только за первый месяц 2023 г. заболеваемость острыми вирусными гепатитами возросла на 45%, причем преобладает увеличение заболеваемости ВГА в 1,5 раза (всего заболело 300 человек), прирост заболеваемости вирусным гепатитом С (ВГС) составил 42%, вирусным гепатитом В (ВГВ) – 11% по данным прошлого года. По мнению директора НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций, руководителя герпес-центра МНОЦ МГУ Г. Х. Викулова, рост заболеваемости вирусными гепатитами, в частности ВГА, может быть частично обусловлен распространностью реактивированных форм герпес-вирусных инфекций у пациентов, перенесших COVID-19 [4].

С начала 2024 г. по данным Роспотребнадзора неблагоприятная ситуация по заболеваемости ВГА сложилась в Забайкальском крае, число случаев заболевания возросло в 2 раза, причем среди заболевших дети составляют 33,3%. Данный регион не является эндемичным по ВГА, частично ситуация связана с ростом числа завозных случаев [5].

Изучение характера течения вирусного гепатита А у детей в основном касается тяжелых форм, которые хотя и встреча-

ются достаточно редко, но требуют обязательной расшифровки предрасполагающих факторов.

Клинические проявления ВГА могут быть весьма разнообразными, от бессимптомной инфекции до молниеносного гепатита, и зависят в первую очередь от состояния иммунной системы, а также от возраста пациента, массивности и продолжительности инфицирования [6, 7]. Поражение печени у детей младше 6 лет в 70% случаев протекает бессимптомно, а у детей старшего возраста и взрослых пациентов инфекция протекает с желтухой и высокими уровнями сывороточных аминотрансфераз, причем в процессе лечения чаще наблюдается быстрая обратная положительная динамика [8].

Течение вирусных гепатитов, в частности ВГА на фоне герпетической инфекции, в настоящее время является малоизученной проблемой. Герпесвирусная инфекция при заражении одним или несколькими возбудителями может протекать как хроническое заболевание с периодами активации, так и как бессимптомное носительство. Ряд герпетических возбудителей – вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6-го типа) могут поражать печень, инфицирование чаще происходит в детском возрасте [9-12].

По данным исследования Г. Г. Тотолян, Л. Ю. Ильченко, И. Г. Федорова и соавт. (2013) установлено, что частота инфицирования ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа, ВЭБ и ЦМВ взрослых с хроническими заболеваниями печени составляет 99% [13, 14]. Также обнаружилось, что в 63,4% случаев имела место латентная и/или персистирующая микст-герпетическая инфекция ВПГ 1-го и 2-го типа и ВЭБ. При реактивации герпесвирусной инфекции (ГВИ) отмечалось нарастание цитолитического синдрома (реактивация ВПГ 2-го типа), холестаза и гепатопривного синдрома при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) [13]. Исследования по выявлению ГВИ с хроническими диффузными заболеваниями печени у детей, проведенные Г. В. Волынец, А. С. Потаповым

и Н. Л. Пахомовской в 2011 г., позволили выявить хронический герпесвирусный гепатит у 18 детей (19,26%) при сплошном обследовании 107 пациентов, причем моноинфекция имела место в 39% случаев (7 детей) и ассоциировалась с ВЭБ, или ВГЧ 6-го типа, или ВПГ 1-го либо 2-го типа. Микст-инфекция включала сочетание ВЭБ + ВГЧ 6-го типа или, реже, ВПГ 1-го и 2-го типа + ВГЧ 6-го типа.

Активность синдрома цитолиза при хроническом герпесвирусном гепатите соответствовала в большинстве случаев критериям легкого лечения: повышение трансамина было в среднем до 4-5 норм, хотя в некоторых случаях возрастало до пограничных значений со среднетяжелым течением (до 10-15 норм). Наиболее выраженное повышение трансамина было у детей с ВПГ 1-го и 2-го типа и Эпштейна – Барр-вирусной инфекцией (ЭБВИ), синдром холестаза был наиболее высоким у детей с ВПГ 1-го и 2-го типа и ЦМВИ.

Всем пациентам проводилась специфическая противогерпесвирусная терапия (препараты ацикловира в суточной дозе 50 мг на 1 кг массы тела в сутки курсом до трех недель) с отчетливой положительной клинико-лабораторной динамикой герпесвирусного поражения печени [15]. В зарубежных источниках имеются описания клинических случаев у взрослых с тяжелым течением ВГА с развитием острой печеночной недостаточности, в частности, при одновременном инфицировании несколькими генотипами вируса ВГА, коинфекции с ВПГ, а также, безусловно, в случаях развития ВГА при хронических гепатитах В и С [7, 16].

Герпетическая инфекция – фактор риска тяжелого течения ВГА у детей. Согласно данным доклада Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения (1987), герпетической инфекцией заражено более 90% населения земного шара, причем заражение обычно происходит на третьем году жизни [17-20]. В России ВПГ 1-го и 2-го типа инфицированы примерно 15 млн населения [21, 22].

Достаточно часто происходит одновременное заражение несколькими герпесвирусами, причем возможно развитие как неспецифической клинической картины, так и типичного симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза (ИМ) [23]. ИМ чаще вызывается вирусом герпеса 4-го типа – ВЭБ, хотя может быть обусловлен ЦМВ, ВГЧ 6-го типа или ассоциацией двух или трех возбудителей семейства *Herpesviridae* [24-26].

У детей ИМ часто протекает с поражением печени и развитием вторичного гепатита, так как вирусы группы герпеса (ВПГ 1-го, 2-го типа, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6-го, 7-го типа и т. д.) обладают гепатотропностью, обусловленной прямым повреждением гепатоцитов и воздействием воспалительных медиаторов (цитокины, FAS-лиганды, фактор некроза опухоли – ФНО) [27, 28]. К особенностям поражения печени при ИМ у детей можно отнести внезапный выраженный подъем уровня билирубина и трансамина, гепатосplenомегалию и быструю положительную динамику клинико-лабораторных показателей на фоне лечения [29].

Из-за тропности герпесвирусов к клеткам лимфоидной и ретикуло-эндотелиальной системы инфекция характеризуется хроническим течением и пожизненным персистированием возбудителя, и, при наличии факторов риска, может происходить ее реактивация, причем наличие вируснейтрализующих антител не обеспечивает защиту от рецидивов, так как возбудитель внедряется в ДНК клетки-хозяина, делая ее невосприимчивой для системы иммунологического надзора [30].

ИМ может развиваться при первичном инфицировании или при реактивации хронической инфекции, классическая клиническая картина развивается в 18% случаев, в ряде

случаев заболевание протекает как острое респираторное заболевание [29, 31].

ИМ при реактивации ВЭБ характеризуется продолжительной лихорадкой в сочетании с умеренным увеличением нёбных миндалин с острывчатым налетом и незначительной гепатосplenомегалией [14, 23]. В детском возрасте гепатит при ИМ, обусловленном ВЭБ, часто проявляется холестатическим синдромом [14]. При реактивации персистирующей ЦМВ-инфекции ИМ характеризуется длительной лихорадкой и лимфаденопатией [24, 25].

К наиболее частым клиническим и лабораторным признакам острой формы ЦМВ-инфекции относят желтуху, гепатосplenомегалию, умеренно выраженные проявления синдромов холестаза, цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности. Основным в клинической картине ЦМВ-гепатита является синдром холестаза, длительно сохраняются гепатосplenомегалия, субктическость кожи и слизистых оболочек [11, 25, 32].

ИМ, обусловленный ВГЧ 6-го типа, отличается относительно редким развитием тонзиллофарингита и гепатосplenомегалии, специфичным является развитие характерной сыпи.

Острый ВГА у инфицированных ВПГ протекает в среднетяжелой форме, в большинстве случаев с лихорадкой (86,4%), а также болевым (97,7%), астеническим (95,5%), диспептическим (79,5%) и катаральным (75%) синдромами [16, 18].

Целью данного исследования является изучение течения вирусного гепатита А у ребенка 8 лет на фоне герпетической микст-инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больной М., 8 лет, поступил в приемное отделение СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» с жалобами на повторную рвоту, субфебрильную температуру, снижение аппетита, головную боль, слабость, ноющие боли в правом подреберье.

Из анамнеза болезни известно, что мальчик заболел 8 дней назад, когда на фоне полного благополучия появилась фебрильная температура, заложенность носа, боль в горле. Участковым педиатром установлен диагноз «ОРВИ», лечение симптоматическое. С 5-го дня заболевания температура снизилась до субфебрильной, общее состояние характеризовалось вялостью, слабостью, присоединились рвота после еды (3 эпизода) и разлитые боли в животе ноющего характера умеренной интенсивности, потемнела моча, появилась желтушность кожных покровов и склер.

Ребенок родился в семье здоровых родителей (роды первые, в срок) с нормотрофией, оценка при рождении по шкале Апгар – 8/8 баллов. Мальчик от первой беременности, протекавшей с токсикозом первой половины, срочных родов. Физиологическая желтуха отсутствовала. Первое прикладывание к груди – в первые 30 минут жизни. Преимущественно грудное вскармливание до 6 месяцев, смешанное с 6 до 18 месяцев. Физическое и психомоторное развитие на первом году жизни соответствовало возрасту. Вакцинировался по индивидуальному графику в связи с частыми простудными заболеваниями, от гепатита В и коронавирусной инфекции не вакцинирован.

Перенесенные инфекции: ветряная оспа, легкое течение, типичная форма, в возрасте 8 лет (за 6 месяцев до настоящего заболевания), ОРВИ – 5-6 раз в год, протекают по типу назофарингита.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Эпидемиологический анамнез: до 4 лет проживал в Таджикистане, за 3 месяца до настоящего заболевания выез-

Гастроэнтерология. Гепатология

жал в Таджикистан. В текущем месяце за пределы Санкт-Петербурга и Ленинградской области не выезжал.

При поступлении температура – 37,6 °C, состояние средней тяжести, тяжесть обусловлена умеренными симптомами интоксикации, диспептическим и желтушным синдромами. При объективном осмотре ребенок правильного телосложения, достаточного питания. Кожные покровы и склеры желтушной окраски, язык обложен серо-желтым налетом. Антропометрические показатели соответствуют возрасту, физическое развитие гармоничное, уровень средний, мезосоматотип.

Подчелюстные, передне- и заднешейные лимфатические узлы пальпируются с обеих сторон, единичные, диаметром 1 см, плотноэластичные, подвижные, умеренно болезненны.

При пальпации сердечный толчок не определяется, верхушечный толчок – в четвертом межреберье по левой среднеключичной линии, ограниченный пределами одного межреберья, умеренной силы, совпадает с левой границей относительной сердечной тупости. Пульс на *a. radialis* симметричен, ритмичен, 94 удара в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения.

При аусcultации тоны сердца ритмичные, звучные, их соотношение правильное, шумов нет, артериальное давление (АД) на правой руке – 100/60 мм. рт.ст. При перкуссии над легкими звук ясный, легочный, симметричный. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится равномерно, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 23 удара в минуту (уд./мин). При поверхностной пальпации живота кожной гиперстезии и мышечной защиты не определяется. Печень выступает из-под края реберной дуги на 5 см, край закруглен, плотноэластичной консистенции, умеренно болезненный. Селезенка +3,5 см. Симптом Ортнера – Грекова положительный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Моча темная. Стула не было. Менингальная и очаговой симптоматики нет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В клиническом анализе крови при поступлении выявлен лейкоцитоз – $18,3 \times 10^9/\text{л}$, лимфоменоцитоз, тромбоцитопения, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ускорена до 18 мм/ч (табл. 1).

Динамика показателей клинического анализа крови характеризуется умеренным лейкоцитозом с практической полной нормализацией на 9-й день госпитализации (на второй неделе заболевания) и лимфоцитозом с последующим нестабильным снижением (на 12-й день стационарного лечения – 39%), незначительным моноцитозом на 15-й день болезни и нормализацией СОЭ к 12-му дню стационарного лечения.

В табл. 2 представлены данные биохимических показателей сыворотки крови в ходе настоящей госпитализации. При поступлении были высокие показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) – повышение до 2998 ЕД/л и 3671 ЕД/л соответственно, повышены уровни общего билирубина до 94,1 мкмоль/л преимущественно за счет прямой фракции (до 56,6 мкмоль/л), а также гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) – до 197 ЕД/л, что свидетельствует о выраженным синдроме цитолиза (за счет повышения АЛТ в 75 раз, АСТ в 90 раз), холестаза (за счет повышения ГГТ в 18 раз, билирубина в 5 раз), гепатопривном синдроме (снижение общего белка и протромбинового индекса – ПТИ, увеличение международного нормализованного отношения – МНО) (табл. 2, 3).

Исходя из результатов коагулограммы, представленных в табл. 3, на момент поступления наблюдается снижение ПТИ до 48,5%, увеличение МНО до 1,44, при выписке ПТИ и МНО составили 100% и 0,97 соответственно.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости краинокаудальный размер правой доли печени составил 94,7 мм, переднезадний размер – 86,3 мм, краинокаудальный размер левой доли – 76,5 мм, переднезадний размер – 0,7 мм, желчный пузырь – 58,7 мм \times 20,4 мм, селезенка – 88 \times 35 мм, выявлена умеренная гепато- и спленомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени, признаки дисфункции желчного пузыря. На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении ритм синусовый, вертикальная электрическая позиция сердца, вольтаж соответствует норме, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 75 уд./мин, выявлена неполная бифасцикулярная блокада правой ножки пучка Гиса и передневерхней левой ножки пучка Гиса.

Для уточнения этиологии гепатита были проведены исследования крови на маркеры вирусных гепатитов А, В, С, Е,

Таблица 1. Динамика изменения показателей клинического анализа крови за время госпитализации пациента М., 8 лет [таблица составлена авторами] / The Dynamics of Changes in Complete Blood Count Parameters During the Hospitalization of an 8-Year-Old Patient M. [table compiled by the authors]

День госпитализации	RBC	HGB	WBC	PLT	NEU (%)	LYMP (%)	MONO (%)	EO (%)	СОЭ (мм/ч)
1-й день (8-й день болезни)	4,8	123	18,3	110	32	58	9	1	18
7-й день (15-й день болезни)	4,6	120	9,2	170	54	34	11	1	22
12-й день (22-й день болезни)	4,8	120	6,0	250	53	39	7	1	10

Таблица 2. Динамика изменения основных биохимических показателей пациента М., 8 лет, за период стационарного обследования и лечения [таблица составлена авторами] / The dynamics of changes in the main biochemical indicators in patient M., 8 years old, during the period of inpatient examination and treatment [table compiled by the authors]

День госпитализации	Общий билирубин (мкмоль / л)	Прямой билирубин (мкмоль / л)	Непрямой билирубин (мкмоль/л)	АТ (ЕД/л)	СТ (ЕД/л)	ГТ (ЕД/л)	Альфа-амилаза (ЕД/л)	С-реактивный белок (мг/л)	Мочевина (ммоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)	Общий белок (г/л)
1-й день	94,1	56,6	39,5	998	3671	197	111	58	4,75	66,2	58
4-й день	66,1	52,2	13,9	1442	344	150	90	44	4,17	46,0	69
8-й день	24,0	16,8	7,2	432	81	110	48	24	3,81	42,5	70
12-й день	20,1	8,5	11,6	165	66	75	46	5	4,22	50,1	72

Таблица 3. Динамика изменения показателей коагулограммы пациента М., 8 лет / Dynamics of changes in coagulation profile indicators in patient M., 8 years old

День госпитализации	ПТИ (%)	МНО (ЕД)	ТВ (сек)	АЧТВ (сек)	Фибриноген (г/л)
2-й день	48,5	1,44	13,6	32,7	2,37
4-й день	100,0	0,97	12,6	29,3	2,17

Примечание. ТВ – тромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Таблица 4. Результаты серологического исследования на антитела к вирусным гепатитам и герпесвирусным инфекциям больного М., 8 лет [таблица составлена авторами] / Results of serological testing for antibodies to viral hepatitis and herpesvirus infections in patient M., 8 years old [table compiled by the authors]

Показатели иммуноферментного анализа крови	Значения
Антитела класса M (IgM) к HAV	12,01
Антитела класса G (IgG) к HAV	6,64
Антитела класса M (IgM) к CMV	0,63
Антитела класса G (IgG) к CMV	172,9
Антитела класса M (IgM) к капсидному антигену EBV	1,91
Антитела класса G (IgG) к капсидному антигену EBV	6,74
Антитела класса G (IgG) к ядерному антигену EBV	2,76
Антитела класса M (IgM) <i>Herpes simplex virus I, II</i>	3,5
Антитела класса G (IgG) <i>Herpes simplex virus I, II</i>	8,91
Суммарные антитела IgM и IgG к HCV	0,06
HBsAg HBV	0,41
Антитела класса M (IgM) к HEV	0,01
Антитела класса G (IgG) к HEV	0,02
Антитела класса G (IgG) <i>Herpes virus VI</i>	7,2

герпетических вирусов – ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го, 2-го типа и ВГЧ 6-го типа.

В табл. 4 представлены результаты серологических исследований методом иммуноферментного анализа (ИФА). Подтверждено наличие у больного ВГА (выявлены антитела к ВГА класса M – 12,01). К ЦМВИ выявлен невысокий титр антител (АТ) класса M (0,63) и высокие значения АТ класса G (172,9), что указывает на стадию реактивации.

Обнаружение АТ класса M к капсидному антигену ВЭБ в количестве 1,91 и АТ класса G (IgG) к капсидному антигену ВЭБ в количестве 6,74 наиболее вероятно указывает на затяжное или хроническое течение этой инфекции в стадии обострения. Установлено наличие АТ класса M к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типа, что указывает на стадию реактивации. На реактивацию персистирующей герпетической инфекции, ассоциированной с ВГЧ 6-го типа, указывают высокие значения АТ класса G – 7,2.

Полученные данные серологического обследования на герпетическую инфекцию подтвердили наличие у больного в качестве сопутствующей патологии персистирующей герпетической микст-инфекции (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го и 2-го типа, ВГЧ 6-го типа) в стадии реактивации (табл. 4).

Общий анализ мочи – в норме, посевы кала на патогенную флору отрицательные. Реакция непрямой гемагглютинации с сальмонеллезным и псевдотуберкулезным диагностиками отрицательная. В копроКитограмме признаки нарушения переваривания выражены умеренно, ахолия стула, яйца

гельминтов и цисты лямблей не обнаружены. Посевы из зева и носа на флору отрицательны.

С учетом клинико-лабораторных данных поставлен клинический диагноз: острый вирусный гепатит А, желтушная форма, тяжелая степень тяжести. Сопутствующий диагноз: персистирующая микст-герпетическая инфекция (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа) в стадии реактивации. Дискинезия желчевыводящих путей с обменными нарушениями.

Согласно клиническим рекомендациям по ВГА у детей сочетание клинических (интоксикация, желтуха, увеличение печени на 5 см, спленомегалия), лабораторных (ПТИ – 48,5%, общий билирубин – 94,1 мкмоль/л, АЛТ – 2298 ЕД/л) и инструментальных (умеренная гепатомегалия, спленомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени по данным УЗИ) признаков подтверждает наличие у больного тяжелой степени острого ВГА.

В качестве лечения использовалась дезинтоксикационно-инфузионная, патогенетическая, симптоматическая и иммуномодулирующая терапия. Для профилактики геморрагического синдрома при сниженном ПТИ использовался раствор Викасола (1%), для нормализации функции желудочно-кишечного тракта – раствор лактулозы, желчеобразования и желчевыведения – Лив.52 и папаверин, функции поджелудочной железы – панкреатин. Учитывая подтверждение сопутствующей персистирующей микст-герпетической инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа), мальчик получал ацикловир, а также иммуномодулирующую терапию – интерферон альфа-2б.

Динамика состояния больного за период госпитализации (пребывание в стационаре составило 13 дней) характеризовалась улучшением состояния и значимым снижением активности синдромов поражения печени. По данным лабораторных маркеров тяжести течения гепатитов (табл. 2), уже на 4-й день стационарного лечения (12-й день болезни) значение АЛТ снизилось с 76,8 нормы до 36,9 нормы (верхняя граница АЛТ – 39 ЕД/л), а АСТ – с 71,1 нормы до увеличения в 7 норм (верхняя граница нормы АСТ – 47 ЕД/л). На рис. 1 отчетливо прослеживается быстрая положительная динамика АЛТ и АСТ уже к четвертому дню стационарного лечения.

На 4-й день госпитализации состояние больного улучшилось до средней тяжести, температура 36,3 °С, сохранились желтуха, общая слабость, аппетит снижен, ЧДД – 20 в минуту, ЧСС – 75 уд./мин, АД – 110/70 мм рт. ст., печень выступает из-под реберной дуги по среднеключичной линии на 4 см, плотная, болезненная при пальпации, селезенка +1 см, плотная, умеренно болезненная при пальпации. Также к этому сроку общий билирубин снизился с 94,1 мкмоль/л до 66,1 мкмоль/л (на 28 мкмоль/л) и восстановился на 100% такой важный маркер тяжести поражения печени, как ПТИ (табл. 2, 3). К восьмому дню госпитализации (начало 3-й недели болезни, 16-й день) состояние было средней тяжести, сохранилась незначительная желтушность кожи (общий билирубин – 24 мкмоль/л), печень выступала из-под реберной дуги по среднеключичной линии на 3 см, плотноэластиче-

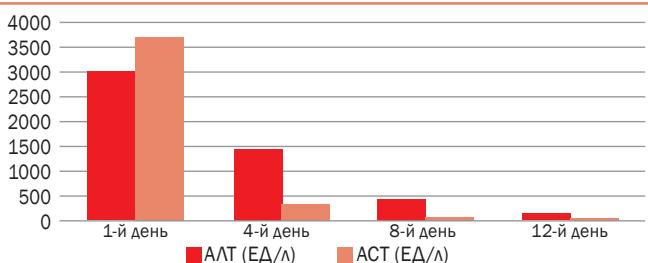


Рис. 1. Динамика изменения показателей ALT и AST у пациента М. восьми лет за время нахождения в стационаре [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in ALT and AST levels in patient M., eight years old, during hospitalization [provided by the authors]

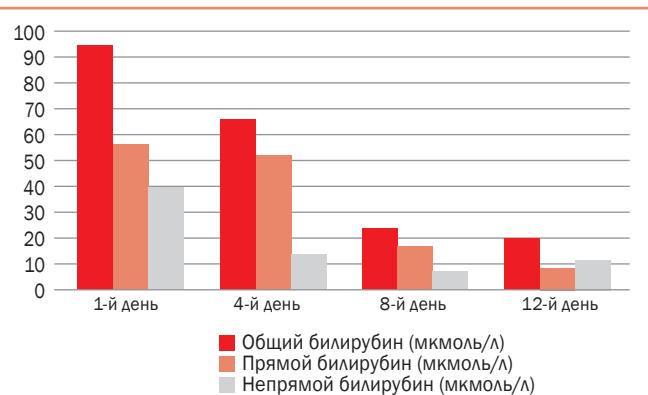


Рис. 2. Динамика изменений показателей билирубина у пациента М. восьми лет за время нахождения в стационаре [предоставлено авторами] / Dynamics of bilirubin levels in patient M., 8 years old, during hospital stay [provided by the authors]

ской консистенции, умеренно болезненная, селезенка +1 см. На рис. 2 видна значимая обратная динамика синдрома холестаза по показателям билирубина к 8-му дню пребывания в стационаре, показатель прямого билирубина снизился почти в 3 раза.

По динамике показателей трансаминаз на рис. 1 к 8-му дню стационарного лечения ALT снизилась до 11 норм против 36,9 нормы, а AST – до 1,7 нормы против 7 норм на 4-й день стационарного лечения. К моменту выписки (12-й день госпитализации, 22-й день заболевания) состояние ребенка удовлетворительное, желтухи не отмечается (билирубин в норме), аппетит хороший, ЧДД – 18 в минуту, ЧСС – 82 уд./мин, АД – 115/70 мм рт. ст., живот безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка +1 см. Значение ALT снизилось до 4,23 нормы, AST составило 1,4 нормы. Мальчик выписан под наблюдение инфекциониста по месту жительства с рекомендациями по дальнейшему ведению.

Таким образом, на 22-й день болезни в биохимическом анализе крови сохранялся синдром цитолиза по данным трансаминаз (соответственно AST – 165 ЕД/л, ALT – 65,7 ЕД/л), что свидетельствует о массивном поражении печени несколькими возбудителями и о вероятном риске перехода ВГА в хроническое течение на фоне персистирующей микст-герпетической инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинического течения ВГА в начале заболевания характеризуются выраженной активностью процесса с интоксикацией, кратковременным фебрилитетом, катаральным синдромом с проявлениями острого фолликулярного тонзиллита. Сохранение лихорадки, интоксикации, диспептического синдрома, лимфаденопатии и спленомегалии на фоне желтушного периода можно трактовать как особенности течения заболевания, нельзя исключать их связь с персистирующей герпетической инфекцией.

Клиническими показаниями для обследования на герпетическую инфекцию у данного больного послужили особенности течения преджелтушного периода – фолликулярный тонзиллит, шейная лимфаденопатия, спленомегалия. Увеличение ALT и AST в желтушном периоде более чем в 70 раз (соответственно 76,8 и 71,1 нормы) не является характерным для течения типичной желтушной цитолитической формы ВГА [15, 16], столь значимое повышение трансаминаз требует дообследования для уточнения коморбидной патологии. Безусловно, в плане дифференциальной диагностики проведено обследование на ВГВ и ВГС (получены отрицательные результаты). Было принято решение обследовать пациента на микст-герпесвирусную хроническую инфекцию – ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа, ВПГ 1-го и 2-го типа с помощью серологических (ИФА) и молекулярно-биологических (полимеразная цепная реакция, ПЦР) методов диагностики.

Серологическое исследование выявило герпетическую персистирующую микст-инфекцию (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа) в стадии реактивации с подтверждением вирусемии ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа качественным методом ПЦР. Отмечается закономерность быстрого снижения активности синдрома цитолиза и гепатопривного синдрома по цифрам трансаминаз и ПТИ к четвертому дню госпитализации (12-й день болезни) на фоне дезинтоксикационной инфузионной и терапии интерфероном альфа-2b, что косвенно подтверждает правомочность диагностики герпесвирусного гепатита в связи с активацией сопутствующей микст-ГВИ. Последующее подключение ацикловира в суточной дозе 20 мг/кг/сут курсом на 5 дней оправданно в связи с подтвержденной реактивацией ГВИ по лабораторным данным: выявлены иммуноглобулины класса M ко всей линейке возбудителей (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа) и обнаружена их ДНК в крови методом качественной ПЦР. Важно отметить, что положительная динамика состояния больного по клиническим и лабораторным маркерам после значимого улучшения к 8-му дню пребывания в стационаре (15-й день болезни) стала замедляться, что также можно отнести к проявлениям коморбидной ГВИ.

При поступлении больного в стационар коэффициент де Ритиса составил 1,22 (AST/ALT), что соответствует хроническому течению гепатита и может считаться маркером предшествующего острому заболеванию (ВГА) хроническому поражению печени, в данном случае герпесвирусной этиологии. На 12-й день заболевания коэффициент де Ритиса изменился, составив 0,23, за счет преобладания увеличения ALT, что характерно для вирусных гепатитов, в том числе ВГА.

Клиническими особенностями течения ВГА у данного пациента можно считать ухудшение состояния после появления желтухи (рвота, болевой абдоминальный синдром, диарея), быструю стабилизацию состояния в течение 4-5 дней на фоне этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии основной и сопутствующей патологии. Тяжелое течение синдромов цитолиза (повышение ALT

до 76 норм), холестаза и гепатопривного синдрома (снижение ПТИ до 48,6%) в дебюте обусловлено персистирующей микст-ГВИ, как и замедленное восстановление лабораторных маркеров активности поражения печени.

К выписке (20-й день болезни) состояние больного было удовлетворительным, сохранялась незначительная прямая гипербилирубинемия до 8,5 мкмоль/л (верхняя граница нормы – 3,4), незначительное увеличение трансамина (АЛТ в 4,2 раза – 165 ЕД/л, АСТ в 1,5 раза – 44 ЕД/л). Таким образом, течение ВГА у больного 8 лет на фоне реактивации персистирующей микст-ГВИ (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа) характеризуется тяжелым течением с преобладанием синдрома цитолиза, синдромов холестаза и печеночно-клеточной недостаточности с быстрой обратной динамикой при условии своевременной этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

При персистирующей ГВИ за счет иммunoупрессивного воздействия (снижение активности цитотоксического ответа, инфицирование Т- и В-лимфоцитов и их гибель, нарушение синтеза интерферонов) возрастает частота ОРВИ, что является одной из клинических масок персистирующей ГВИ [1, 14, 25]. В настоящее время выделяют группу состояний и заболеваний, при которых показано обследование на ГВИ, в которую входят часто болеющие дети [19]. Заболеваемость ОРВИ больного М. (5-6 раз в год) позволяет отнести ребенка к этой группе, поэтому в данном клиническом случае имеет место предшествующая дебюту ВГА реактивация микст-ГВИ с последующим развитием тяжелой формы ВГА. Также перенесенная за несколько месяцев до ВГА ветряная оспа могла послужить триггером для активации персистирующей ГВИ.

Эффективная диагностика ГВИ при неоднозначных и сомнительных показателях серологического исследования на АТ класса G и M (например, нет иммуноглобулинов M) требует исследовать титр АТ класса иммуноглобулинов G (нарастание в динамике в 4 раза) и провести ПЦР крови на ДНК ГВИ. Также важно проверить avidность IgG-антител к ВПГ 1-го, 2-го типа, которая вкупе с данными ПЦР крови на ДНК ГВИ позволяет при низкой avidности диагностировать первичную инфекцию, а при высокой – вторичный иммунный ответ или реактивацию. Безусловно, определение avidности IgG-антител к ВПГ 1-го, 2-го типа должно проводиться по показаниям, а после выписки пациента необходимо обязательное исследование в динамике титра иммуноглобулинов классов G и M, а также определение ДНК возбудителей ГВИ в крови. Таким образом, при развитии ВГА на фоне персистирующей герпетической инфекции, особенно при микстформах, происходит коморбидный эффект взаимоактивации, развивается тяжелое течение ВГА и реактивация персистирующей ГВИ, что является фактором риска развития хронического гепатита.

Выводы

1. При коморбидном течении ВГА на фоне персистирующей микст-герпесвирусной инфекции (ЦМВ, ЭБВИ, ВГЧ 6-го типа, ВПГ 1-го, 2-го типа) происходит реактивация ГВИ, которая способствует тяжелому течению ВГА.

2. При неблагоприятном течении ВГА желательно обследование на коморбидную патологию, в частности на ГВИ, особенно при наличии в анамнезе указаний на факторы риска персистирующей ГВИ (группа часто болеющих детей).

3. Показанием для обследования на персистирующую ГВИ также являются клинические проявления, характерные для ВЭБ-инфекций, так как у больного имели место фолликулярный тонзиллит, шейная лимфаденопатия, спленомегалия.

4. Обследование на ГВИ рекомендуется проводить по всей линейке наиболее распространенных герпесвирусов: ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6-го типа, ВПГ 1-го, 2-го типа, с определением иммуноглобулинов класса G и M и ДНК возбудителей в крови.

5. Применение специфической терапии (ацикловир, интерферон альфа-2б) при подтвержденной ГВИ является оправданным и способствует быстрой обратной динамике синдромов цитолиза, холестаза и гепатопривного синдрома.

6. На фоне персистирующей герпетической инфекции значительно возрастает вероятность развития хронического гепатита, поэтому на амбулаторном этапе после выписки из стационара желательно более длительное наблюдение пациента по аналогии с диспансеризацией детей, перенесших ВГВ: контроль трансамина и билирубина через 1, 3, 6 месяцев при гладком течении и до 12 месяцев при наличии клинических и/или лабораторных признаков поражения печени. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб. / Росстат. М., 2023. 179 с. Healthcare in Russia. 2023: Statistical Yearbook / Rosstat. M., 2023. 179 p. (In Russ.)
2. Марданлы С. Г., Симонова Е. Г., Симонов В. В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет, 2020. 316 с. ISBN 978-5-87471-360-4. EDN BRNQXO. Mardanly S. G., Simonova E. G., Simonov V. V. Herpesvirus Infections: Etiology and Pathogenesis, Clinical and Laboratory Diagnostics, Epidemiology, and Prevention. Orehovo-Zuevo: State Humanitarian-Technological University, 2020. 316 p. ISBN 978-5-87471-360-4. EDN BRNQXO. (In Russ.)
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. On the State of Sanitary and Epidemiological Well-being of the Population in the Russian Federation in 2020: State Report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2021. 256 p. (In Russ.)
4. Шамардина Л. Росстат зафиксировал резкий рост заболеваемости острыми гепатитами и сифилисом в начале года. Медвестник. 2023. 5 апр. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Rosstat-zafiksiroval-rezkii-rost-zabolevaemosti-ostryimi-gepatitami-i-sifilisom-v-nachale-goda.html> (дата обращения: 22.06.2024). Shamardina L. Rosstat recorded a sharp increase in the incidence of acute hepatitis and syphilis at the beginning of the year. Medvestnik. 2023. April 5. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Rosstat-zafiksiroval-rezkii-rost-zabolevaemosti-ostryimi-gepatitami-i-sifilisom-v-nachale-goda.html> (accessed: June 22, 2024). (In Russ.)
5. Пресс-релиз Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Забайкальскому краю, 28.04.2024; URL: <https://75.rosoprebnadzor.ru/press/releases/24303/>. Дата обращения: 02.06.2024. Press release of the Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being in the Trans-Baikal Territory, 28.04.2024; URL: <https://75.rosoprebnadzor.ru/press/releases/24303/>. Accessed on: 02.06.2024. (In Russ.)
6. Булыкин З. А., Данилович С. Д., Курьянов А. П. и др. Гепатит А: современные представления об эпидемиологии, скрининге и патофизиологических механизмах. Universum: медицина и фармакология. 2022; 6 (89): 4-8.

Гастроэнтерология. Гепатология

- Bulykin Z. A., Danilovich S. D., Kuryanov A. P., et al. Hepatitis A: modern concepts of epidemiology, screening, and pathophysiological mechanisms. Universum: Meditsina i Pharmakologiya. 2022; 6 (89): 4-8. (In Russ.)
7. Abutaleb A., Kottil S. Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. Gastroenterology Clinics of North America. 2020; 49 (2): 191-199. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.01.002. PMID: 32389358.
8. Горячева Л. Г., Венцеловайт Н. Д., Гречинякова В. А. Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы. Детские инфекции. 2021; 20 (4): 35-41. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41>.
- Goryacheva L. G., Ventselovayte N. D., Greshnyakova V. A. Viral Hepatitis in Children: Current State and Prospects for Solving the Problem. Detskie infektsii. 2021; 20 (4): 35-41. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41>. (In Russ.)
9. Круглов И. В., Юминова Н. В. Глава 9. Herpesviridae – герпесвирусы и инфекции, которые они вызывают. Актуальные проблемы современной вирусологии: коллективная монография / Под ред. И. В. Круглова, Н. В. Юминовой. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет, 2021. С. 175-203.
- Kurglov I. V., Yumunova N. V. Chapter 9. Herpesviridae – Herpesviruses and the Infections They Cause. In: Current Problems of Modern Virology: A Collective Monograph / Ed. by I. V. Kurglov, N. V. Yumunova. Orehovo-Zuyev: State Humanitarian-Technological University; 2021. Pp. 175-203. (In Russ.)
10. Чудакова Т. К., Михайлова Е. В., Цека Ю. С. и др. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (4): 318.
- Chudakova T. K., Mikhailova E. V., Tseka Y. S., et al. Liver involvement in infectious mononucleosis in children. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; 66 (4): 318. (In Russ.)
11. Krupka J. A., Samelska K., Tomaszik A., Stelmaszczyk-Emmel A., Pawelec K. Infectious mononucleosis-like syndrome with high lymphocytosis and positive IgM EBV and CMV antibodies in a three-year-old girl. Centr Eur J. Immunol. 2017; 42 (2): 210-212. DOI: 10.5114/ceji.2017.69364.
12. Spengler U., Fischer H. P., Caselmann W. H. Liver Disease Associated with Viral Infections. Zakim and Boyer's Hepatology. 2012: 629-43. DOI: 10.1016/B978-1-4377-0881-3.00034-6. Epub 2011 Oct 6. PMCID: PMC7152320.
13. Тотолян Г. Г., Сторожаков Г. И., Федоров И. Г. и др. Влияние вирусов герпеса на течение хронических заболеваний печени. Архивъ внутренней медицины. 2013; 6 (14): 18-24.
- Totolyan G. G., Storozhakov G. I., Fedorov I. G., et al. The Impact of Herpesviruses on the Course of Chronic Liver Diseases. Arkhiv vnutrennei meditsiny. 2013; 6 (14): 18-24. (In Russ.)
14. Тотолян Г. Г., Сторожаков Г. И., Федоров И. Г. и др. Вирусы группы герпеса и поражения печени. Лечебное дело. 2009; 2: 5-11.
- Totolyan G. G., Storozhakov G. I., Fedorov I. G., et al. Herpesvirus Group and Liver Damage. Lechebnoe delo. 2009; 2: 5-11. (In Russ.)
15. Волынец Г. В., Потапов А. С., Пахомовская Н. Л. Хронический герпес-вирусный гепатит у детей: клиника, диагностика, особенности лечения. Российский педиатрический журнал. 2011; 4: 24-29.
- Volynec G. V., Potapov A. S., Pakhomovskaya N. L. Chronic Herpesvirus Hepatitis in Children: Clinic, Diagnosis, and Treatment Features. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal. 2011; 4: 24-29. (In Russ.)
16. Akhunbaev S., Kutmanova A., Gupta A. Co-infection of Hepatitis A and Herpes Simplex Virus: A Case Report. Bulletin of Science and Practice. 2020; 7 (6): 158-162. DOI: 10.33619/2414-2948/56/18.
17. 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.
- Bokovoy A. G., Yegorov A. I. Herpesvirus infections in children and parents: A textbook for students, pediatricians, infectious disease specialists, immunologists. M.: Tsentr strategicheskoi konyunktury, 2014. (In Russ.)
18. Егорова Н. Ю., Молочкова О. В., Гусева Л. Н. и др. Активная герпесвирусная инфекция у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2018; 17 (4): 22-28.
- Egorova N. Yu., Molochkova O. V., Guseva L. N., et al. Active Herpes Virus Infection in Young Children. Detskie infektsii. 2018; 17 (4): 22-28. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-4-22-28-2018-17(4)-22-28. (In Russ.)
19. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и дополн. СПб: СпецЛит, 2013.
- Isakov V. A., Arkhipova Ye. I., Isakov D. V. Human herpesvirus infections: a guide for doctors. 2nd ed., revised. SPb: SpetsLit, 2013. (In Russ.)
20. Руженцова Т. А., Попова Р. В., Гарбузов А. А. и др. Герпесвирусные инфекции в формировании эпизодов ОРВИ у детей. Российский медицинский журнал. Мать и дитя. 2023; 6 (4): 399-404. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-12.
- Ruzhentsova T. A., Popova R. V., Garbuзов A. A., et al. Herpesvirus infections in the formation of ARVI episodes in children. Rossiiskii meditsinskii zhurnal. Mat' i ditya. 2023; 6 (4): 399-404. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-12. (In Russ.)
21. Рыбалкина Т. Н., Каражас Н. В., Савинков П. А. и др. 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., et al. The importance of herpesviruses in the etiology of a number of infectious and somatic diseases of children. Detskie infektsii. 2017; 16 (3): 10-19. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-3-10-19. (In Russ.)
22. Хакизимана Ж. К., Тимченко В. Н., Шакмаева М. А. и др. ВЭБ-мононуклеоз у детей в современных условиях. Детские инфекции. 2020; 19 (2): 23-28.
- Khakizimana J. K., Timchenko V. N., Shakmaeva M. A., et al. EBV mononucleosis in children in modern conditions. Detskie infektsii. 2020; 19 (2): 23-28. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-23-28. (In Russ.)
23. Надрага О. Б., Клименко К. П. Эпштейн – Барр и цитомегаловирусная инфекция у детей. Современная педиатрия. 2017; 7 (87): 7-11.
- Nadraga O. B., Klimenko K. P. Epstein – Barr and cytomegalovirus infection in children. Sovremennaya pediatriya. 2017; 7 (87): 7-11. DOI: 10.15574/SP.2017.87.7-7(87)-7-11. (In Russ.)
24. Пермякова А. В., Пospelova Н. С., Дериюшева А. Ю. Результаты катамнестического наблюдения острой цитомегаловирусной инфекции у детей. Пермский медицинский журнал 2019; 36 (1): 91-96.
- Permyakova A. V., Pospelova N. S., Deryusheva A. Yu. Results of prospective follow-up observation of acute cytomegalovirus infection in children. Permskii meditsinskii zhurnal. 2019; 36 (1): 91-96. DOI: 10.17816/pmj36191%96. (In Russ.)
25. Iemura T., Kondo T., Hishizawa M., et al. NK-cell post-transplant lymphoproliferative disease with chronic active Epstein – Barr virus infection-like clinical findings. Int J Infect Dis. 2019; 6; 88: 31-33. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.07.039.
26. Комлова В. Б., Кокорева С. П., Трушкина А. В. Оптимизация лечения Эпштейна – Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей. Детские инфекции 2015; 14 (3): 43-48. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-3-43-48>.
- Kotlova V. B., Kokoreva S. P., Trushkina A. V. Optimization of Treatment for Epstein – Barr Virus Infectious Mononucleosis in Children. Detskie infektsii. 2015; 14 (3): 43-48. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-3-43-48>. (In Russ.)
27. Харченко Ю. П., Зарецкая А. В., Гудз В. А. и др. Влияние этиологического полиморфизма на клинические проявления и терапию инфекционного мононуклеоза у детей. Современная педиатрия. 2017; 3 (83): 68-74.
- Kharchenko Yu. P., Zaretskaya A. V., Gudz V. A., et al. Influence of etiological polymorphism on clinical manifestations and therapy of infectious mononucleosis in children. Sovremennaya pediatriya. 2017; 3 (83): 68-74. DOI: 10.15574/SP.2017.83.68. (In Russ.)
28. Дроздова Н. Ф., Фазылов В. Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). Вестник современной

- клинической медицины. 2018; 11 (3): 59–61. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).59–61.
- Drozdova N. F., Fazylov V. H.* Infectious mononucleosis caused by Epstein – Barr virus: clinical and pathogenic aspects (review). *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny.* 2018; 11 (3): 59–61. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).59–61. (In Russ.)
29. Кусельман А. И., Соловьева И. Л., Черданцев А. П. Герпесвирусные инфекции у детей: руководство для врачей. Под ред. А.И. Кусельмана. Ульяновск: УлГУ, 2017. 280 с.
- Kuselman A. I., Solovyeva I. L., Cherdantsev A. P.* Herpesvirus Infections in Children: A Guide for Doctors. Edited by A. I. Kuselman. Ulyanovsk: Ulyanovsk State University, 2017. 280 p. (In Russ.)
30. Бондаренко А. Л., Савиных М. В., Савиных Н. А. и др. Возрастные отличия инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр-вирусной этиологии. *Журнал инфектологии.* 2018; 10 (1): 36–41. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-36-41.
- Bondarenko A. L., Savinykh M. V., Savinykh N. A., et al.* Age differences of the Epstein – Barr virus infectious mononucleosis. *Zhurnal infektologii.* 2018; 10 (1): 36–41. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-36-41. (In Russ.)
31. Симовян Э. Н., Денисенко В. Б., Григорян А. В. и др. Эпштейна – Барр-вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции.* 2016; 15 (1): 15–24.
- Simovyan E. N., Denisenko V. B., Grigoryan A. V., et al.* Epstein–Barr Virus Infection in Children: Improving Diagnostic and Treatment Programs. *Detskie infektsii.* 2016; 15 (1): 15–24. (In Russ.)
- образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; eugenmed@mail.ru**
- Субботина Мария Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей имени профессора М. Г. Данилевича, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; m.03@bk.ru**
- Information about the authors:**
- Elena G. Khramtsova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, 191015, Russia; eugenmed@mail.ru**
- Maria D. Subbotina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M. G. Danilevich, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; m.03@bk.ru**

Поступила/Received 08.07.2024

Поступила после рецензирования/Revised 13.08.2024

Принята в печать/Accepted 16.08.2024

Сведения об авторах:

Храмцова Елена Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии, Федеральное государственное бюджетное