

*На правах рукописи*

**РАИМОВА ЮЛИЯ АЛЕКСЕЕВНА**

**СОЧЕТАННАЯ SARS-CoV-2 И  
ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Халиуллина Светлана Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

**Савенкова Марина Сергеевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФДПО Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Соловьева Ирина Леонидовна** - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет», Институт медицины, экологии и физической культуры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.061.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49Б) и на сайте организации (<https://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
доцент

Е.Н. Тафеева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Герпесвирусные инфекции (ГВИ) человека широко распространены в мире (Бабаченко И.В., 2024; Горелов А.В., 2023; Harfouche M. 2024). Еще в 1999 году ВОЗ оценивала распространенность герпесвирусов (ГВ) эквивалентно «всемирной пандемии». С тех пор показатель превалентности для ГВИ оставался примерно на одном уровне. Но ситуация изменилась в условиях распространения нового патогена - SARS-CoV-2 (Савенкова М.С., 2023; Соломай Т.В., 2021, 2022; Kuri A., 2020).

Пандемия COVID-19 способствовала серьезным сдвигам в экосфере человека. Спектр нозологических форм, клинические характеристики и особенности течения инфекционных заболеваний претерпели изменения (Бабаченко И.В. 2022, 2025; Facciola A., 2023; Hiraе K., 2023).

Влияние SARS-CoV-2 на организм человека не ограничивается только поражением респираторного тракта. Инфицирование вирусом может привести к нарушениям со стороны разных органов и систем. Доказано, что SARS-CoV-2 может вызывать состояние иммунной дисрегуляции, связанной с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и супрессией клеточного звена адаптивного иммунного ответа (Рассохин В.В., 2024; Gaylis N.V., 2024). В таких условиях высока вероятность обострения хронических заболеваний и реактивации персистирующих патогенов. Это подтверждают результаты эпидемиологических исследований: в настоящее время отмечается рост заболеваемости ГВИ (Соломай Т.В., 2021, 2022). Речь, в первую очередь, идет об активации альфа-герпесвирусов у взрослых и Эпштейна-Барр вируса (ВЭБ) у детей (Gaspar S., 2025; Shafiee A., 2023). Но эти работы затрагивают, преимущественно, демографические и эпидемиологические характеристики данного явления. Публикаций, касающихся системного анализа особенностей клиники и дифференциального диагноза сочетанного и моновариантов течения SARS-CoV-2 и ГВИ, протекающих с клиникой мононуклеозоподобного синдрома (МНПС), нет. Последний характеризуется длительной лихорадкой, лимфаденопатией, изменениями со стороны рото- и носоглотки, клинико-лабораторными признаками поражения печени, выраженной и длительной астенией. Те же симптомы описываются в острый период COVID-19 и, нередко, сохраняются после него (long COVID). Схожесть клинической симптоматики этих состояний позволяет предполагать важную роль ГВ в инициации постковидного синдрома. Вероятно, их активация под влиянием SARS-CoV-2,

может привести к такому сценарию развития событий, что потребуется изменение подходов к диагностике и лечению. Раннее выявление сочетанного течения обеих инфекций, с одной стороны, позволит правильно организовать противоэпидемические мероприятия с учетом необходимости отдельной изоляции заболевших, с другой – прогнозировать и эффективно влиять на исход такого варианта болезни. Всё это и стало поводом к организации настоящего исследования.

**Целью исследования** явилась оптимизация диагностики мононуклеозоподобного синдрома моно- и смешанной вирусной природы в постпандемический период.

**Задачи исследования:**

1. Определить изменения спектра основных возбудителей инфекционного мононуклеоза/мононуклеозоподобного синдрома с учетом пандемии COVID-19.
2. Выявить особенности течения сочетанной SARS-CoV-2/герпесвирусной инфекции и их «моновариантов», протекающих с клиникой мононуклеозоподобного синдрома, на основе изучения клинико-анамнестических и лабораторных данных.
3. Описать изменения клинико-лабораторных показателей мононуклеоза/мононуклеозоподобного синдрома в период до- и после пандемии COVID-19.
4. Определить особенности состояния адаптивного клеточного иммунитета и цитокинового профиля у детей с активной герпесвирусной инфекцией на фоне COVID-19.
5. Оценить влияние сочетанного инфицирования SARS-CoV-2 и герпесвирусами на состояние здоровья переболевших детей в катамнезе.

**Научная новизна.** Впервые выявлено, что частота регистрации маркеров активной ГВИ у детей, госпитализированных в стационар по поводу МНПС, составила 39% (6554 из 16819 обследованных). В случае сочетанной инфекции (СИ) чаще определяли ДНК вируса герпеса человека-6 (ВГЧ-6, у 45%) и ВЭБ (у 34%), без сочетанного инфицирования (моновариант ГВИ) – ВЭБ (у 60%). Показано, что доля цитомегаловирусов (ЦМВ) за период 2018-2024 гг. возросла с 2 до 30%.

Определены основные клинико-лабораторные маркеры, отличающие СИ от моновариантов инфицирования. Пациентов с СИ от МНПС, вызванного ГВ отличали: более частое развитие астенического синдрома (99 против 86,  $p=0,002$ ), пиретическая лихорадка (75 против 62,  $p=0,048$ ), отсутствие реакции лимфоузлов (9 против 25,  $p=0,003$ ) и лимфоидной ткани носоглотки (24 против 59,  $p<0,001$ ). У них чаще наблюдали респираторный синдром (76 против 34,

$p < 0,001$ ), рвоту (24 против 12,  $p = 0,028$ ) и диареею (35 против 15,  $p = 0,002$ ), нейтрофилез, лимфопению ( $p < 0,05$ ).

СИ, в отличие от COVID-19, характеризовалась более высокой (75 против 46,  $p < 0,001$ ) и продолжительной лихорадкой (5 против 4 суток,  $p = 0,01$ ), ронхопатией (34 против 2,  $p < 0,001$ ), гепато/спленомегалией ( $p < 0,001$ ), лейкоцитозом (74 против 29,  $p < 0,001$ ), нейтропенией (25 против 6,  $p < 0,001$ ) и лимфоцитозом (25 против 8,  $p = 0,002$ ).

Впервые выявлено, что современный МНПС, в отличии от «допандемийного» периода, имеет ряд особенностей: более частую регистрацию катарального (20 против 6,  $p = 0,004$ ), респираторного (34 против 19,  $p = 0,017$ ) и диарейного (15 против 2,  $p < 0,001$ ) синдромов, экзантемы (34 против 18,  $p = 0,01$ ).

Впервые показано, что состояние Т-клеточного иммунного ответа при СИ у детей, в целом, характеризуется средними («промежуточными») показателями между сниженными значениями при COVID-19 и, напротив, высокими при ГВИ. При изучении цитокинового профиля выявлено, что СИ, в отличие от моноинфекций SARS-CoV-2 и ГВ, характеризуется самым высоким уровнем интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-4 и ИЛ-10) в крови и, напротив, меньшей продукцией ИЛ-2 и ИЛ-8.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Установлено, что число детей, нуждающихся в госпитализации по поводу клинических проявлений инфекционного мононуклеоза (ИМН)/МНПС растет. За последние 6 лет их количество увеличилось в 1,5 раза. В этиологической структуре возбудителей МНПС возросла доля ЦМВ с 2% в 2018 году до 30% в 2022-24 гг.,  $p < 0,001$ . При СИ в 63% случаев была подтверждена активность ВГЧ-6.

Показано, что при проведении дифференциального диагноза СИ с моноинфекцией ГВ, в качестве наиболее значимых признаков следует учитывать: гепатомегалию, реакцию лимфоидной ткани, ронхопатию, наличие респираторного синдрома, жидкого стула и рвоты, изменение уровня лимфоцитов и нейтрофилов в общеклиническом анализе крови (ОАК). При проведении дифференциального диагноза COVID-19 с СИ - наличие респираторного синдрома, рвоты и жидкого стула, количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов в ОАК, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). На основе полученных данных разработаны онлайн калькуляторы, позволяющие с высокой вероятностью предполагать варианты инфицирования пациентов с клиникой ИМН/МНПС (ГВ или SARS-CoV-2 моноинфекции или их сочетанный вариант).

Современный ИМН/МНПС характеризуется увеличением возраста дебюта заболевания, школьников в сравнении с 2018 годом стало больше (36% против 19%,  $p=0,008$ ). Чаще стали регистрировать катарально-респираторный синдром, поражение желудочно-кишечного тракта и экзантему,  $p<0,05$ .

Оценка клеточного звена иммунитета показала, что при инфицировании SARS-CoV-2 у детей создаются условия для реактивации герпесвирусов за счет снижения количества основных клеток, участвующих в формировании адаптивного иммунного ответа. Биологические эффекты повышения уровня провоспалительных цитокинов характеризовались увеличением продолжительности госпитализации и лихорадки, наличием лимфаденопатии.

Показано, что дети, перенесшие МНПС, обусловленный СИ, обращаются за медицинской помощью в течение последующего года чаще, чем переболевшие ГВИ в моноварианте. Поводом для повторных консультаций были частые острые респираторные инфекции (ОРИ) и ангины, которые у трети обследованных сопровождались персистирующей лимфаденопатией.

Основные положения, выводы и практические рекомендации данного исследования применяются в работе ГАУЗ «РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ, приемно-диагностического отделения ГАУЗ «ДРКБ» МЗ РТ, ГАУЗ «Детская поликлиника №11», г. Казани, включены в образовательный процесс кафедр детских инфекций, инфекционных болезней, госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

**Методология и методы исследования.** Диссертационное исследование проводили с использованием общенаучных и отраслевых подходов в соответствии с поставленными целью и задачами. При выполнении работы применяли клинические, лабораторные методы исследования, иммуноферментный, молекулярно-генетический, цитофлуориметрический анализы.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Этиологическая структура возбудителей инфекционного мононуклеоза и мононуклеозоподобного синдрома у детей в постпандемическом периоде претерпела изменения, главным образом, за счет увеличения доли ВГЧ-6.
2. Сочетанное инфицирование SARS-CoV-2 и лимфотропными герпесвирусами характеризуется высокой (пиретической) лихорадкой, лимфаденопатией и гепато- и/или спленомегалией, катарально-респираторным синдромом и признаками поражения ЖКТ.

3. Манифестация ИМН/МНПС при инфицировании SARS-CoV-2, требующая госпитализации ребенка, часто связана с депрессией клеточного звена адаптивного иммунного ответа.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Исследование выполнено на современном уровне благодаря правильно спланированному дизайну, достаточной выборке пациентов, четко сформулированной цели и поставленным задачам.

Материалы исследования доложены на X и XII Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2023, 2025), XV Всероссийской НПК с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2023), I межрегиональном форуме ИНФЕКЦИО (Казань, 2023), XXI и XXII Ежегодных Конгрессах детских инфекционистов России с международным участием (Москва, 2022, 2023), XV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2023).

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в т.ч. 7 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки и высшего образования РФ, 4 - в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, RSCI. Получены свидетельства государственной регистрации 2-х программ для ЭВМ, 1-й базы данных.

**Личный вклад автора.** Автор непосредственно принимал участие на всех этапах планирования и проведения диссертационного исследования. Самостоятельно проведено научное обобщение результатов, сформулированы цель и задачи, положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы к публикациям.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 184 страницах, состоит из введения, обзора литературы, глав «материалы и методы», «результаты», заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 406 источников, из них – 327 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 12 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** проанализировано современное состояние проблемы, касающейся ГВИ, COVID-19 и их взаимного влияния друг на друга. Представлены данные об изменении активности иммунной системы при этих заболеваниях.

Во второй главе описаны материалы и методы, дизайн, пациенты, включенные в исследование (Таблица 1).

С января 2018 по декабрь 2024 гг. в РКИБ г. Казани было госпитализировано 16819 детей с предварительным диагнозом ИМН/МНПС, из них 39% (6554) имели лабораторное подтверждение активной ГВИ. Из этого количества пациентов методом случайной выборки было отобрано по 100 детей с ИМН/МНПС, ассоциированным с ГВ (моноинфекция) и в сочетании с SARS-CoV-2. Третью группу составили дети с COVID-19, но с отрицательными результатами обследования на ГВ. Для изучения состояния клеточного иммунитета и цитокинового профиля у детей, инфицированных ГВ, SARS-CoV-2 и их сочетанием, набрали еще 100 пациентов (Таблица 1). Далее в течение года у них регистрировали сохраняющиеся или вновь возникшие жалобы.

Таблица 1 – Характеристика выбранных групп и дизайна исследования

| Раздел исследования  | Группы пациентов/объектов исследования   | Сроки проведения. Дизайн исследования                                     |
|--|--|---|
| Изучение распространенности активной ГВИ среди детей, госпитализированных в РКИБ за последние 6 лет с оценкой влияния пандемии COVID-19 на структуру возбудителей ИМН/МНПС | Журналы статистического учета, электронная база данных (ЭБД) больных РКИБ, лабораторные журналы. 16819 проведенных анализов для выявления ДНК и антител ГВ в крови, 6554 положительных результата                | Январь 2018-апрель 2024 гг.<br>Дескриптивное, одномоментное аналитическое |
| Оценка клиничко-лабораторных различий сочетанной SARS-CoV-2 и ГВ инфекции и:<br>- ИМН/МНПС, ассоциированных с ГВ,<br>- COVID-19  | 100 детей с СИ и 100 – с ГВ без сочетания с COVID-19.<br>100 детей с СИ и 100 – с COVID-19 без активной ГВИ.<br>60 человек – с клиникой ИМН/МНПС для оценки работоспособности предложенных on-line калькуляторов | 2021-2024 гг.<br>Ретроспективное сравнительное                            |
| Сравнение основных характеристик ИМН/МНПС до и после пандемии COVID-19   | 100 детей с ИМН/МНПС до начала пандемии COVID-19 (2018-2019 гг.) и 100 детей во время пандемии (2023-2024 гг.).  | 2018-2019 и 2023-2024 гг.<br>Ретроспективное сравнительное                |
| Оценка состояния клеточного иммунитета и цитокинового профиля  | 100 больных: 58 – детей с ГВИ, 15 – с микст- и 27 – с COVID-19.  | 2022-декабрь 2024 г.<br>Одномоментное аналитическое                       |

## Продолжение Таблицы 1

| Раздел исследования  | Группы пациентов/объектов исследования  | Сроки проведения. Дизайн исследования                   |
|--|---|---|
| Оценка основных симптомов, сохраняющихся или вновь появившихся, после перенесенных ИМН/МНПС и COVID-19 в моно- и сочетанных с ГВ вариантах | Телефонный опрос по составленным анкетам. Общее количество ответивших - 136 человек.<br>Анализ данных по дальнейшим госпитализациям в РКИБ (ЭБД госпитализированных больных). | 2021 - февраль 2025 г.<br>Ретроспективное сравнительное |

Лабораторно-инструментальное обследование: ОАК, биохимический анализ крови (БхАК), ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенография легких. Этиологию заболевания уточняли методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), иммунохроматографическим (ИХА) и иммуноферментным методами (ИФА). Определяли РНК и антиген SARS-CoV-2 в смыве из носоглотки, ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 в крови, антитела к SARS-CoV-2 (IgM, IgG), к ГВ (IgM, IgG VCA, IgG EA, EBNA ВЭБ; IgM, IgG с авидностью ЦМВ; IgG ВГЧ-6). Оценку клеточного звена иммунитета проводили методом проточной цитометрии, уровня цитокинов - в ИФА.

Статистический анализ проводили с использованием программ STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2007, StatTech v.3.1.10. Рассчитывали: среднее значение (M) и 95% доверительный интервал (ДИ), медиану (Me), межквартильный размах (МКР), критерии Стьюдента, Манна-Уитни,  $\chi^2$  Пирсона, Фишера, коэффициент ( $\rho$ ) Спирмена. Операционные характеристики тестов определяли с использованием четырехпольных таблиц. При построении прогностической модели использовали логистическую регрессию, ROC-анализ.

В третьей главе представлены результаты анализа клинико-лабораторных особенностей ИМН/МНПС в зависимости от этиологии и времени возникновения заболевания; состояние клеточного иммунитета и цитокиновый профиль; данные катамнеза.

### **Распространенность состояний активации ГВ до-, во время и после пандемии COVID-19**

Проанализированы этиологические причины ИМН/МНПС у детей, госпитализированных в РКИБ, с признаками активной ГВИ (январь 2018-декабрь 2023 гг.). Начиная с 2022 г. отмечался рост числа пациентов с диагнозом ИМН/МНПС. Частота регистрации ВЭБ увеличилась на 12%, ВГЧ-6 – на 42%, ЦМВ – в 4 раза. Самой частой причиной развития заболевания был ВГЧ-6. Данные представлены на Рисунке 1.

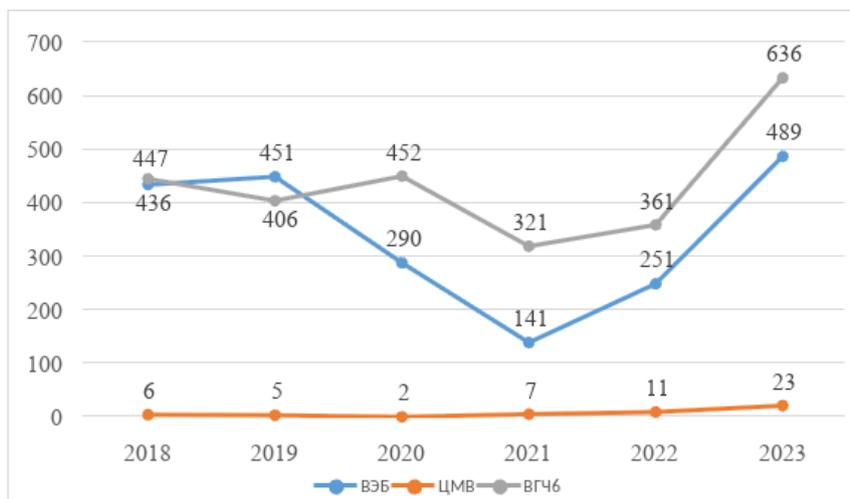


Рисунок 1 – Показатели госпитализаций пациентов с ИМН/МНПС по годам с учетом этиологии (абс. знач.)

### Особенности течения ИМН/МНПС при одновременном инфицировании ГВ и SARS-CoV-2

Для выявления различий между ИМН/МНПС, ассоциированными с ГВ в моноварианте и в сочетании с SARS-CoV-2, было отобрано 200 пациентов: 100 – в группу СИ («микст-») и 100 – в группу ГВИ (Таблица 2). Этиология ИМН/МНПС без-/в сочетании с SARS-CoV-2 отличается. В классическом варианте (без SARS-CoV-2) преобладал ВЭБ, его регистрировали в 90% случаев: у 60 детей без- и у 30 в сочетании с ЦМВ (7 случаев) или ВГЧ-6 (23). При СИ доля ВЭБ в структуре ИМН/МНПС составила 54%: у 34 обследованных без- и у 20 - с другими лимфотропными ГВ. Важно, что при СИ в общей структуре ГВ преобладал ВГЧ-6 - у 63 обследованных (у 45 в моноварианте, у 18 - в сочетании с другими ГВ). У детей без COVID-19, ДНК ВГЧ-6 выделили в 25 случаях (24 – в сочетании с ЦМВ и ВГЧ-6). По-видимому, при инфицировании SARS-CoV-2, складываются условия для реактивации ВГЧ-6, который, в свою очередь, может самостоятельно или совместно с другими ГВ вызывать клинику МНПС у детей с COVID-19. У детей без инфицирования SARS-CoV-2, ВГЧ-6, в качестве самостоятельной причины развития МНПС, был выявлен лишь у 1% обследованных.

Пациенты с СИ были моложе (2 года против 5 лет,  $p=0,002$ ). Различия между сравниваемыми группами представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристики пациентов с ИМН/МНПС в зависимости от варианта инфицирования, N=200 (представлены только статистически значимые различия)

| Признак                                  | микст-,<br>n=100, абс.знач. | ГВИ, n=100,<br>абс.знач. | p      |
|--|-----------------------------|--------------------------|--------|
| средний возраст, лет (Me, МКР)           | 2 (1-4)                     | 5 (2,1-10)               | 0,002  |
| 1-2 года                                 | 49                          | 33                       | 0,022  |
| 7-14 лет                                 | 13                          | 36                       | <0,001 |
| астения                                  | 99                          | 86                       | 0,002  |
| t 39 °С и выше                           | 75                          | 62                       | 0,048  |
| генерализованная лимфаденопатия          | 6                           | 15                       | 0,038  |
| лимфоузлы не увеличены                   | 30                          | 10                       | <0,001 |
| л/узлы умеренно болезненные              | 60                          | 27                       | <0,001 |
| выраженная болезненность л/узлов         | 9                           | 25                       | 0,003  |
| гипертрофия небных миндалин, ГНМ         | 74                          | 90                       | 0,004  |
| респираторный синдром                    | 76                          | 34                       | <0,001 |
| пневмония                                | 16                          | 0                        | -      |
| гепатомегалия                            | 51                          | 71                       | 0,004  |
| спленомегалия                            | 30                          | 58                       | <0,001 |
| в т.ч. гепатоспленомегалия               | 27                          | 51                       | <0,001 |
| рвота                                    | 24                          | 12                       | 0,028  |
| жидкий стул                              | 35                          | 15                       | 0,002  |
| сыпь                                     | 7                           | 34                       | <0,001 |
| Показатели ОАК и БхАК                    |                             |                          |        |
| гемоглобин <110 г/л                      | 12                          | 29                       | 0,003  |
| лейкопения                               | 13                          | 5                        | 0,049  |
| средние показатели уровня нейтрофилов    | 59 (30-78)                  | 32,3 (18,9-48,3)         | <0,001 |
| нейтрофилез                              | 59                          | 19                       | <0,001 |
| нейтропения                              | 25                          | 58                       | <0,001 |
| средние показатели уровня лимфоцитов     | 35 (20-57)                  | 57,3 (39-67,8)           | <0,001 |
| лимфоцитоз                               | 25                          | 55                       | <0,001 |
| лимфопения                               | 58                          | 16                       | <0,001 |
| средние показатели уровня моноцитов      | 4 (2-6)                     | 8,1 (5,9-11,9)           | <0,001 |
| моноцитоз                                | 9                           | 43                       | <0,001 |
| С-реактивный белок (СРБ) >5, но <50 мг/л | 57                          | 39                       | 0,011  |
| повышение уровня АЛТ в 6 раз и выше      | 3                           | 21                       | <0,001 |
| повышение уровня АСТ до 5 раз            | 19                          | 56                       | <0,001 |
| повышение уровня АСТ в 6 раз и выше      | 2                           | 13                       | 0,008  |

Используя метод бинарной логистической регрессии, разработана прогностическая модель для определения вероятности диагноза «ИМН/МНПС,

ассоциированный с ГВ» и «ИМН/МНПС, ассоциированный с сочетанной SARS-CoV-2 и ГВИ» (Рисунок 2).

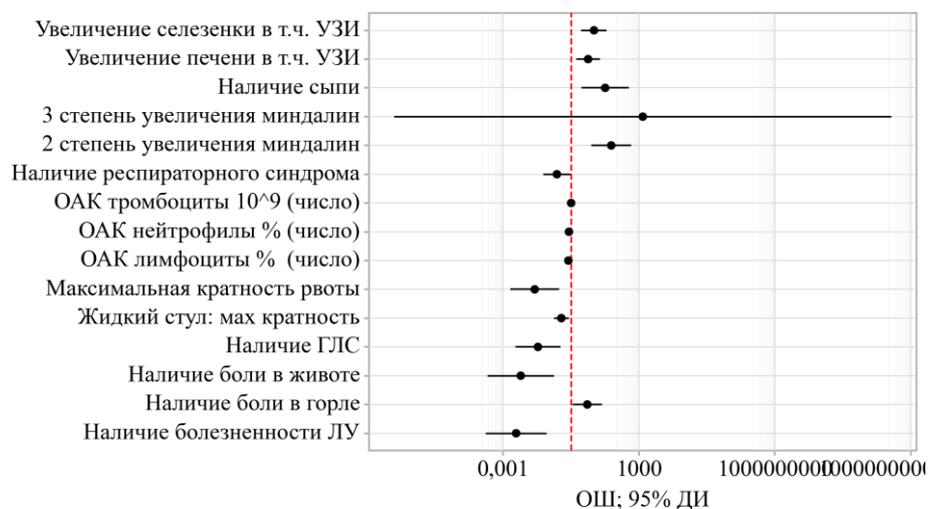


Рисунок 2 – Оценки ОШ с 95% ДИ для изучаемых предикторов

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) прогностической модели составили 75,3% и 96,8%. На основе полученных результатов был разработан онлайн калькулятор, позволяющий прогнозировать моно- или сочетанный вариант инфекции, который доступен по ссылке <https://fluctio.ru/calc/calc-imm-mnps-mixed.html>. Оценка работоспособности калькулятора на экзаменационной выборке из 60 пациентов показала Se 85%, Sp 90%, прогностическую ценность результатов (+PPV, -PPV) 89,5% и 85,7%.

Для выявления отличительных клинико-лабораторных признаков моноинфекции SARS-CoV-2 и ее сочетания с ГВ, обследовано 100 пациентов с диагнозом «COVID-19» и 100 – с СИ (Таблица 3).

Таблица 3 – Основные характеристики пациентов с COVID-19, протекающего как моноинфекция и в сочетании с ГВ, N=200 (представлены только статистически значимые различия)

| Признак                          | микст-,<br>n=100, абс.знач. | COVID-19,<br>n=100, абс.знач. | p      |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------|
| дети до года                     | 11                          | 43                            | <0,001 |
| 1-2 года                         | 49                          | 35                            | 0,045  |
| 3-6 лет                          | 27                          | 12                            | 0,008  |
| госпитализация по скорой помощи  | 42                          | 64                            | 0,002  |
| день болезни при госпитализации  | Me 4 (МКР 3-6)              | 3 (2-4)                       | <0,001 |
| t 37-37,9 °C                     | 5                           | 22                            | <0,001 |
| t 39 °C и выше                   | 75                          | 46                            | <0,001 |
| средняя температура (Me, МКР)    | 39,5 (39-39,8)              | 38,8 (38-39,4)                | <0,001 |
| продолжительность лихорадки, дн. | 5 (4-8)                     | 4 (2-5)                       | 0,010  |
| л/узлы шейной группы > 2 см      | 11                          | 1                             | 0,025  |

## Продолжение Таблицы 3

| Признак                               | микст-,<br>n=100, абс.знач. | COVID-19,<br>n=100, абс.знач. | p      |
|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------|
| заложенность носа                     | 32                          | 80                            | <0,001 |
| храп во сне                           | 34                          | 2                             | <0,001 |
| кашель                                | 35                          | 70                            | <0,001 |
| одышка, тахипноэ                      | 8                           | 22                            | 0,006  |
| сыпь                                  | 7                           | 38                            | <0,001 |
| гепатомегалия                         | 51                          | 9                             | <0,001 |
| спленомегалия                         | 30                          | 2                             | <0,001 |
| в т.ч. гепатоспленомегалия            | 27                          | 1                             | <0,001 |
| боль в животе                         | 6                           | 21                            | 0,002  |
| диарея                                | 19                          | 33                            | 0,025  |
| Показатели ОАК и БхАК                 |                             |                               |        |
| средние показатели уровня лейкоцитов  | 14,8 (9,1-17,6)             | 9 (6,9-14,2)                  | <0,001 |
| лейкоцитоз                            | 74                          | 29                            | <0,001 |
| нейтропения                           | 25                          | 6                             | <0,001 |
| лимфоцитоз                            | 25                          | 8                             | 0,002  |
| средние показатели уровня тромбоцитов | 243,5 (191-284)             | 268,5 (220,5-330)             | 0,007  |
| тромбоцитоз >370 x10 <sup>9</sup> /л  | 6                           | 16                            | 0,024  |
| повышение уровня АСТ до 5 раз         | 19                          | 33                            | 0,025  |

На основе полученных при сравнении групп данных, была разработана прогностическая модель для определения вероятности диагноза «COVID-19» и «микст-инфекции» (Рисунок 3).

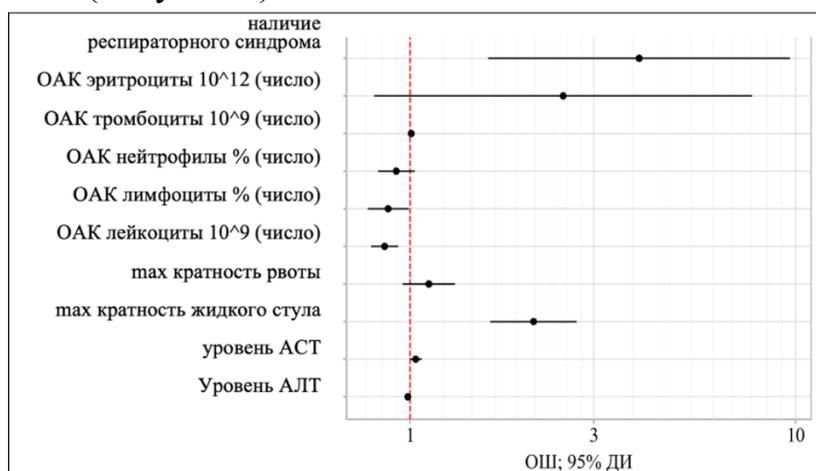


Рисунок 3 – Оценки ОШ с 95% ДИ для изучаемых предикторов

Se и Sp прогностической модели составили 79,8% и 87,1%. На основе полученных результатов был разработан онлайн калькулятор, позволяющий прогнозировать моно- или сочетанный вариант инфекции, который доступен по ссылке <https://fluctio.ru/calc/calc-cvi-mixed.html>. Работоспособность калькулятора оценили на выборке из 60 пациентов, нуждающихся в дифференциальном диагнозе между «МНПС, ассоциированный с СИ», «COVID-19, протекающий с клиникой МНПС». Se составила 80%, Sp 95%, +PPV 94%, -PPV 82,6%.

## Влияние перенесенного COVID-19 на основные характеристики ИМН и МНПС

Для оценки различий основных этиологических и клиническо-лабораторных характеристик ИМН/МНПС, развившихся до начала пандемии COVID-19 (2018-2019 гг.) и после нее (2023-2024 гг.) было отобрано по 100 пациентов в группу. Вклад каждого представителя ГВ, с учетом в т.ч. микст-вариантов, в этиологию ИМН/МНПС представлен на рисунке 4.

В структуре возбудителей ИМН/МНПС произошли изменения за счет увеличения доли ВГЧ-6 и ЦМВ.

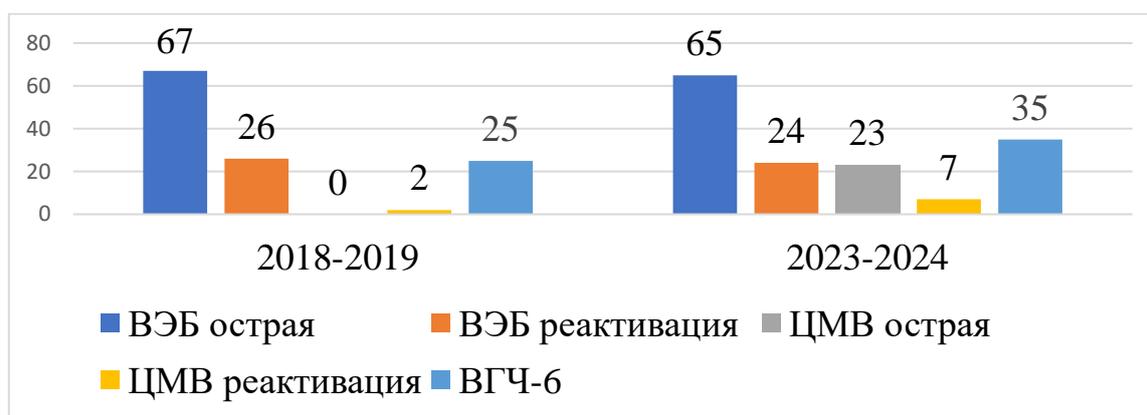


Рисунок 4 – Этиологическая структура возбудителей ИМН/МНПС в зависимости от характера и времени развития болезни, %.

Клинико-лабораторные особенности ИМН/МНПС в сравниваемых группах представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Основные характеристики пациентов с ИМН/МНПС до (2018-2019 гг.) и после (2023-2024 гг.) пандемии COVID-19, N=200 (представлены только статистически значимые различия)

| Признак/симптом                            | ИМН/МНПС 2018-2019, абс.знач. | ИМН/МНПС 2023-2024, абс.знач. | p      |
|--|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| 3-6 лет                                    | 47                            | 18                            | <0,001 |
| 7-14 лет                                   | 19                            | 36                            | 0,008  |
| госпитализирован по скорой помощи          | 15                            | 39                            | <0,001 |
| длительность госпитализации, дн. (Me, МКР) | 5,8 (4-7)                     | 6,9 (5-9)                     | 0,001  |
| л/узлы безболезненные                      | 87                            | 38                            | <0,001 |
| л/узлы умеренно болезненные                | 3                             | 27                            | <0,001 |
| выраженная болезненность л/узлов           | 2                             | 25                            | <0,001 |
| ангина                                     | 88                            | 72                            | 0,005  |
| ГНМ 1 степени                              | 10                            | 31                            | <0,001 |
| ГНМ 2 степени                              | 82                            | 50                            | <0,001 |
| катаральный синдром                        | 82                            | 96                            | 0,001  |
| респираторный синдром                      | 19                            | 34                            | 0,017  |
| гепатомегалия                              | 60                            | 71                            | 0,017  |
| спленомегалия                              | 91                            | 58                            | <0,001 |

Продолжение Таблицы 4

| Признак/симптом                            | ИМН/МНПС<br>2018-2019,<br>абс.знач. | ИМН/МНПС<br>2023-2024,<br>абс.знач. | p      |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|
| в т.ч. гепатоспленомегалия                 | 77                                  | 51                                  | <0,001 |
| заложенность носа                          | 64                                  | 28                                  | <0,001 |
| ринорея                                    | 6                                   | 20                                  | 0,004  |
| боль в горле                               | 58                                  | 36                                  | 0,002  |
| ронхопатия                                 | 36                                  | 21                                  | 0,019  |
| кашель                                     | 49                                  | 29                                  | 0,004  |
| рвота                                      | 2                                   | 12                                  | 0,005  |
| диарея                                     | 2                                   | 15                                  | <0,001 |
| сыпь                                       | 18                                  | 34                                  | 0,010  |
| продолжительность инфузионной терапии, дн, | 3 (0-4)                             | 4 (2-6)                             | 0,001  |
| <b>Показатели ОАК, БхАК</b>                |                                     |                                     |        |
| средние показатели уровня эритроцитов      | 4,5 (4,25-4,77)                     | 4,3 (4,2-4,6)                       | 0,012  |
| гемоглобин <110 г/л                        | 16                                  | 29                                  | 0,027  |
| средние показатели уровня лимфоцитов       | 44 (32-50)                          | 57,3 (39-67,8)                      | <0,001 |
| лимфоцитоз                                 | 23                                  | 55                                  | <0,001 |
| лимфопения                                 | 37                                  | 16                                  | <0,001 |
| средние показатели уровня тромбоцитов      | 214 (164-268)                       | 231 (183-310)                       | 0,047  |
| тромбоцитопения <150 x10 <sup>9</sup> /л   | 17                                  | 7                                   | 0,029  |
| тромбоцитоз >370 x10 <sup>9</sup> /л       | 5                                   | 14                                  | 0,025  |
| СРБ >5, но <50 мг/л                        | 67                                  | 39                                  | <0,001 |
| СРБ >50 мг/л                               | 7                                   | 23                                  | 0,001  |
| повышение уровня АЛТ до 5 раз              | 40                                  | 26                                  | 0,035  |
| повышение уровня АСТ до 5 раз              | 77                                  | 56                                  | 0,001  |

### **Характер иммунопатологических нарушений при сочетанных вариантах инфицирования**

Проведена оценка состояния клеточного звена адаптивного иммунитета у детей с ИМН/МНПС, ассоциированным с ГВ, COVID-19 и СИ (Таблица 5).

Самым низким общий уровень лимфоцитов и, что важно, цитотоксических клеток был у пациентов с COVID-19. При инфицировании SARS-CoV-2, действительно, могут создаваться условия для реактивации персистентных инфекций. При ГВИ и СИ таких результатов получено не было.

Условной оценкой выраженности и силы иммунного ответа может служить уровень экспрессии CD3+HLA-DR. Полученные результаты показали, что максимальным он был у детей с первичной ГВИ, минимальным – при COVID-19. При СИ показатель принимал «промежуточные» значения, но был выше референсных.

Максимальное повышение уровня Th регистрировали при СИ, минимальное - при COVID-19. Учитывая тот факт, что Th «управляют» механизмами клеточного звена иммунного ответа, их снижение можно

расценивать как проявление иммунодефицита (по аналогии с ВИЧ-инфекцией), т.е. инфицирование SARS-CoV-2, действительно может приводить к реактивации персистентных инфекций.

Таблица 5 – Состояние клеточного звена иммунитета у пациентов при различных вариантах инфицирования, N=100

| Показатели<br>(норма) $\times 10^9/\text{л}$ | микст-,<br>n=15<br>(1) | COVID-19,<br>n=27<br>(2) | ГВИ <sup>1</sup> |              |              | p <sup>2</sup>   |
|--|------------------------|--------------------------|------------------|--------------|--------------|--|
|  |                        |                          | n=58<br>(3)      | n=34<br>(3a) | n=24<br>(3б) |  |
| количество<br>лимфоцитов в ОАК               | 4,2 <sup>3</sup>       | 2,3                      | 6                | 6,8          | 5            | p <sub>1-3</sub> =0,009<br>p <sub>1-3a</sub> <0,001  |
| CD3<br>(0,946-2,079)                         | 2,6                    | 1,4                      | 3,9              | 4,3          | 3,2          | p <sub>1-2</sub> <0,001  |
| CD3HLA-DR+<br>(0,211-0,477)                  | 1,2                    | 0,2                      | 1,2              | 2            | 0,4          | p <sub>1-3a</sub> =0,022   |
| CD4<br>(0,576-1,336)                         | 1,4                    | 0,7                      | 1,1              | 1,1          | 0,9          | p <sub>1-2</sub> <0,001<br>p <sub>1-3</sub> <0,001<br>p <sub>1-3a</sub> <0,001<br>p <sub>1-3б</sub> =0,005 |
| CD8<br>(0,372-0,974)                         | 0,6                    | 0,3                      | 1                | 2,2          | 0,4          | p <sub>1-3</sub> =0,040<br>p <sub>1-3a</sub> =0,003  |
| CD4/CD8<br>(1,2-2,6)                         | 2,5                    | 2                        | 0,6              | 0,4          | 1,3          | p <sub>1-3</sub> <0,001<br>p <sub>1-3a</sub> <0,001<br>p <sub>1-3б</sub> <0,001                            |
| CD20<br>(0,8-3,3)                            | 0,7                    | 0,2                      | 0,2              | 0,3          | 0,01         | p <sub>1-2</sub> <0,001<br>p <sub>1-3</sub> =0,004<br>p <sub>1-3a</sub> =0,013<br>p <sub>1-3б</sub> =0,015 |
| CD3-CD16+CD56+<br>(0,123-0,369)              | 0,4                    | 0,2                      | 0,3              | 0,4          | 0,3          | p <sub>1-2</sub> =0,080  |

Примечание – <sup>1</sup> – группа 3 – ГВИ всего, 3a – первичная ГВИ, 3б – реактивация ГВИ

<sup>2</sup> – статистически значимые различия между первой группой и всеми остальными

<sup>3</sup> – Ме относятся ко всем ячейкам таблицы

Известно, что функциональное состояние CD3+CD4+ коррелирует с уровнем цитокинов: для Th 1-го порядка это ИФН- $\gamma$ , для Th 2-го порядка – ИЛ-4. У пациентов с СИ уровень этих цитокинов был самым высоким (Таблица 6).

СИ характеризовались повышением уровня ИФН- $\alpha$ , противовоспалительных цитокинов в крови и, напротив, меньшей продукцией ИЛ-2 и ИЛ-8. Биологические эффекты цитокинов, ожидаемо, были разнообразны, но чаще корреляцию выявляли для провоспалительных цитокинов – с длительностью госпитализации и лихорадки (ИЛ-2, ИЛ-8), одышкой (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), лимфаденопатией (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ); избыточная продукция противовоспалительных цитокинов была связана с длительностью госпитализации и лихорадки, лимфаденопатией и синдромом цитолиза.

Таблица 6 – Уровень цитокинов у детей, инфицированных SARS-CoV-2, лимфотропными ГВ и их сочетанием

| Показатели<br>(норма в<br>пг/мл) | микст-<br>n=15<br>(1) | COVID-19,<br>n=27<br>(2) | ГВИ         |              |              | p <sup>2</sup>   |
|----------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------|--------------|--------------|--|
|                                  |                       |                          | n=58<br>(3) | n=34<br>(3а) | n=24<br>(3б) |  |
| ИЛ-1 (0-11)                      | 7,7 <sup>4</sup>      | 8,5                      | 7,6         | 7,6          | 7,2          |  |
| ИЛ-2 (0-10)                      | 23,3                  | 52                       | 57,4        | 113,7        | 24,6         | p <sub>1-2</sub> =0,006<br>p <sub>1-3</sub> =0,003<br>p <sub>1-3a</sub> <0,001                             |
| ИЛ-4 (0-4)                       | 16,4                  | 6,9                      | 4,1         | 1,7          | 7,2          | p <sub>1-2</sub> =0,003<br>p <sub>1-3</sub> <0,001<br>p <sub>1-3a</sub> =0,005<br>p <sub>1-3б</sub> <0,001 |
| ИЛ-6 (0-10)                      | 4,7                   | 9,7                      | 5,4         | 5,3          | 5,7          |  |
| ИЛ-8 (0-10)                      | 9,9                   | 21,7                     | 32,8        | 44,1         | 24           | p <sub>1-2</sub> =0,041<br>p <sub>1-3</sub> =0,004<br>p <sub>1-3a</sub> =0,002<br>p <sub>1-3б</sub> =0,013 |
| ИЛ-10 (0-31)                     | 32,9                  | 8,4                      | 14,9        | 23,8         | 12,5         | p <sub>1-2</sub> =0,001  |
| ФНО-α (0-6)                      | 2,5                   | 2,2                      | 2,8         | 3,5          | 2,5          |  |
| ИФН-α (0-20)                     | 23,2                  | 22                       | 14          | 14,8         | 12           | p <sub>1-3</sub> =0,019<br>p <sub>1-3a</sub> <0,001<br>p <sub>1-3б</sub> <0,001                            |
| ИФН-γ (0-20)                     | 5,9                   | 4,7                      | 4,3         | 3,9          | 4,4          |  |

Примечание – <sup>1</sup> – группа 3 – ГВИ всего, 3а – первичная ГВИ, 3б – реактивация ГВИ

<sup>2</sup> – статистически значимые различия между первой группой и всеми остальными

<sup>3</sup> – Ме относятся ко всем ячейкам таблицы

### Результаты наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19 и сочетанную SARS-CoV-2 и ГВИ в катамнезе

Для оценки наличия/отсутствия основных симптомов, характеризующих состояние после COVID-19 у наших пациентов, провели опрос родителей с использованием упрощенной анкеты из протокола наблюдательного исследования «Последствия инфекции COVID-19 для здоровья и благополучия детей», ISARIC. На телефонный звонок откликнулись 136 родителей из 400. Статистически значимые различия по жалобам и симптомам были получены только в отношении нарушения сна. Таких пациентов было больше после перенесенной СИ, причем в сравнении с обеими группами. Появление новых симптомов со стороны ЛОР органов (ГНМ), регистрировали чаще у детей после перенесенной СИ и ИМН. Дополнительно проанализирован катамнез пациентов с использованием внутрибольничной базы данных, куда заносятся сведения о последующих госпитализациях и обращениях в консультативно-

диагностическое отделение РКИБ. Срок наблюдения составил 12 месяцев. Оказалось, что 111 из 400 пациентов (28%) обращались повторно, в т.ч. за амбулаторной консультацией. В группе после СИ, таких пациентов было 31, после COVID-19 – 43, после ИМН – 23, ИМН (допандемический период) – 14. Пациенты, перенесшие СИ, чаще обращались по поводу ОРИ (31), в т.ч. рецидивирующих, экссудативных тонзиллитов (26%, 10/31), лимфаденопатии (33%, 13/31). Активация ГВИ послужила поводом для обращения у 22,5% (7/31) в группе СИ, острые кишечные инфекции (ОКИ) – у 19% (6/31). Дети, перенесшие COVID-19 чаще болели ОРИ (58%, 25/43), которые рецидивировали (у 30%, 13/43), ОКИ (37%, 16/43) и ангинами (23%, 10/43). Самым частым поводом для обращения за консультацией у пациентов после перенесенного ИМН были сохраняющиеся признаки активной ГВИ: увеличение лимфоузлов, лихорадка, астения, изменение активности печеночных ферментов и пр. (57%, 21/37). Частота прочих инфекционных заболеваний в этой группе не отличалась от средних показателей в популяции.

## **ВЫВОДЫ**

1. После пандемии COVID-19 спектр возбудителей МНПС у детей претерпел изменения: лидирующие позиции занял ВГЧ-6 (его доля среди положительных результатов обследования на ГВ возросла с 49% (436/889) в 2018 году до 55,4%, 636/1148 в 2023). При сочетанном течении SARS-CoV-2 и ГВ, в группе последних преобладал ВГЧ-6 (63%, в т.ч. в 18% случаев в сочетании с другими ГВ) в сравнении с ВЭБ (54%) и ЦМВ (4%),  $p < 0,001$ . За развитие клиники классического ИМН, как и ранее, в подавляющем большинстве случаев (90%) отвечал ВЭБ.
2. Сочетанное течение SARS-CoV-2 и герпесвирусной инфекции от герпесвирусной моноинфекции отличает меньший возраст пациентов (Me 2 года против 5 лет,  $p = 0,002$ ), более выраженный лихорадочный синдром (пиретическая температура у 63% детей против 31%,  $p < 0,001$ ), катаральный синдром (76% против 34%,  $p < 0,001$ ), наличие рвоты (23% против 11%,  $p = 0,024$ ), жидкого стула (19% против 9%,  $p = 0,042$ ) и ронхопатии (34% против 21%,  $p = 0,04$ ). У детей с сочетанной инфекцией реже регистрировали лимфаденопатию ( $p < 0,001$ ), гипертрофию миндалин (24% против 59%,  $p < 0,001$ ), гепато- и спленомегалию (51% против 71% и 30% против 58%, соответственно,  $p < 0,001$ ). Изменения показателей ОАК при сочетанной инфекции чаще соответствовали таковым при

COVID-19: лимфопения (58% против 16%,  $p<0,001$ ), нейтрофилез (59% против 19%,  $p<0,001$ ).

3. Сочетанная SARS-CoV-2 и ГИ инфекция в отличие от COVID-19 характеризовалась: более выраженной и продолжительной лихорадкой ( $p<0,05$ ), наличием гепато- и/или спленомегалии ( $p<0,001$ ), ронхопатии (34% против 2%,  $p<0,001$ ), лимфоцитарного (25% против 8%,  $p=0,002$ ) лейкоцитоза (74% против 29%,  $p<0,001$ ). У детей с сочетанной инфекцией реже регистрировали катаральный (32% против 80%,  $p<0,001$ ), респираторный (35% против 70%,  $p<0,001$ ), диарейный (19% против 33%,  $p=0,025$ ) синдромы и экзантему (7% против 38%,  $p<0,001$ ).

4. ИМН/МНПС в постпандемийный период чаще, чем до пандемии COVID-19 сопровождался развитием катарального (96% против 82%,  $p=0,001$ ), респираторного (34% против 19%,  $p=0,017$ ), диарейного (15% против 2%,  $p<0,001$ ) синдромов, гепатомегалии (71% против 60%,  $p=0,017$ ), экзантемы (34% против 18%,  $p=0,01$ ), но реже развивались экссудативный тонзиллит (72% против 88%,  $p=0,005$ ) и спленомегалия (58% против 91%,  $p<0,001$ ). Дети, с ИМН/МНПС в постпандемийный период нуждались в более длительной госпитализации (Me 6,9 против 5,8 дней,  $p=0,001$ ) и инфузионной терапии (Me 4 против 3 дней,  $p=0,001$ ).

5. Инфицирование SARS-CoV-2 создает условия для более выраженных клинических проявлений первичного инфицирования и реактивации лимфотропных ГВ у детей. При COVID-19, как общее количество Т-лимфоцитов ( $1,4 \times 10^9$ /л против 3,9 при ГВИ и 2,6 при сочетанной инфекции), в т.ч. реактивированных (CD3HLA-DR+), так и CD4+ ( $0,7 \times 10^9$ /л против 1,1 и 1,4 соответственно) и CD8+ ( $0,3 \times 10^9$ /л против 1 и 0,6 соответственно) было самым низким между сравниваемыми группами. При ГВИ эти показатели, напротив, были самыми высокими. Сочетанная инфекция демонстрировала «промежуточные» результаты при оценке показателей клеточного звена адаптивного иммунитета.

6. Сочетанная инфекция характеризуется повышением уровня ИЛ-2 (23,3 пг/мл), ИЛ-4 (16,4 пг/мл), ИЛ-10 (32,9 пг/мл) и ИФН-альфа (23,2 пг/мл) в крови, при этом уровень противовоспалительных цитокинов у таких детей был значимо выше, чем при COVID-19 и ГВИ,  $p<0,05$ . Биологические эффекты повышения уровня этих цитокинов были связаны с длительностью лихорадки, выраженной реакцией лимфоидной ткани, синдромом цитолиза и продолжительностью госпитализации.

7. Дети, перенесшие COVID-19 и сочетанную герпесвирусную и SARS-CoV-2 инфекцию обращались за медицинской помощью в течение последующего года чаще, чем пациенты переболевшие ИМН в допандемический период (43% и 31% против 14%,  $p < 0,05$ ). Самым частым поводом для повторных консультаций были рецидивирующие ОРВИ.

### **Практические рекомендации**

1. С учетом возрастающей роли ВГЧ-6 в развитии мононуклеозоподобного синдрома, всех детей с подозрением на эту патологию следует тестировать на наличие ДНК вируса и/или Ig M к его антигенам в крови.
2. Пациентов с COVID-19 и болью в горле, увеличением небных миндалин, печени, селезенки и наличием сыпи необходимо дополнительно обследовать на ВЭБ и ВГЧ-6 инфекции.
3. При наличии респираторного синдрома, рвоты и жидкого стула у пациентов с ИМН/МНПС необходимо исключить сопутствующую SARS-CoV-2 инфекцию. Для оптимизации отбора пациентов для специфического лабораторного обследования разработаны онлайн-калькуляторы (находятся в открытом доступе по ссылкам):

<https://fluctio.ru/calc/calc-cvi-mixed.html>

<https://fluctio.ru/calc/calc-immn-mnps-mixed.html>

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

В перспективе предполагается дальнейшее наблюдение за детьми, перенесшими COVID-19, для выявления взаимного влияния SARS-CoV-2 и ГВ на постострый период обоих заболеваний.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Раимова Ю.А. Диарейный синдром у детей, инфицированных SARS-Cov-2 / Ю.А. Раимова, В.А. Поздняк // Белые цветы: Сборник тезисов 28-й Международной научно-практ. конференции молодых ученых – Казань, 2022. – С. 813-814.
2. Сочетанное течение COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей / С.В. Халиуллина, Ю.А. Раимова, В.А. Анохин [и др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 7. – С. 13-18.
3. Острый гепатит как самостоятельная форма смешанных (герпетических и новой коронавирусной) инфекций у ребенка / С.В. Халиуллина, В.А.

Анохин, Ю.А. Раимова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 188-193.

4. Диарейный синдром у детей в период пандемии коронавирусной инфекции / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, Ю.А. Раимова [и др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 48-55.

5. Реактивация герпесвирусов - одна из возможных причин развития post-COVID-19 / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, Ю.А. Раимова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 100-107.

6. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе у детей / С.В. Халиуллина, Ф.М. Якупова, Ю. А. Раимова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 54-61.

7. Состояние Т-клеточного иммунитета детей при сочетанном инфицировании SARS-CoV-2 и герпесвирусами / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, Ю.А. Раимова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 5. – С. 37-44.

8. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621585 Российская Федерация. База данных клинико-лабораторных характеристик мононуклеозоподобного синдрома у детей в период пандемии COVID-19: № 2023621340: заявл. 12.05.2023: опубл. 18.05.2023 / С.В. Халиуллина, В.А. Поздняк, Ю.А. Раимова [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

9. Раимова Ю.А. Сочетанное течение COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей / Ю.А. Раимова // X международный молодёжный научный медицинский форум "Белые цветы": Сборник тезисов. – Казань, 2023. – С. 1017.

10. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025662006 Российская Федерация. Калькулятор вероятности инфицирования SARS-CoV-2 у детей с нетипичными проявлениями мононуклеозоподобного синдрома: заявл. 05.05.2025: опубл. 16.05.2025 / С.В. Халиуллина, Ю.А. Раимова, В.А. Поздняк [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

11. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025661743 Российская Федерация. Калькулятор вероятности сочетанного инфицирования SARS-CoV-2 и герпесвирусами у детей с нетипичными

**проявлениями мононуклеозоподобного синдрома: заявл. 30.04.2025: опубл. 13.05.2025 / С.В. Халиуллина, Ю.А. Раимова, В.А. Поздняк [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
БхАК – биохимический анализ крови  
ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6 типа  
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр  
ГВ – герпесвирусы  
ГВИ – герпесвирусные инфекции  
ГНМ – гипертрофия небных миндалин  
ИЛ – интерлейкины  
ИМН – инфекционный мононуклеоз  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИФН – интерферон  
ИХА – иммунохроматографический анализ  
МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот  
МКР – межквартильный размах  
МНПС – мононуклеозоподобный синдром  
ОАК – общеклинический анализ крови  
ОКИ – острые кишечные инфекции  
ОРИ – острые респираторные инфекции  
ОШ – отношение шансов  
СИ – сочетанная инфекция  
СРБ – С-реактивный белок  
ЦМВ – цитомегаловирус  
ЭБД – электронная база данных  
ISARIC – International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium  
PPV – прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов  
Se – чувствительность  
Sp – специфичность  
Th – Т-хелперы