

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**РАИМОВА ЮЛИЯ АЛЕКСЕЕВНА**

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

3.1.22 Инфекционные болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент С.В. Халиуллина

Казань – 2025

Оглавление	
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Герпесвирусные инфекции – современное состояние проблемы.....	14
1.2 Основные клинико-эпидемиологические характеристики COVID-19 у детей. Long COVID.....	27
1.3 Сочетанное течение SARS-CoV-2 и герпесвирусных инфекций. Ведущие причины реактивации персистирующих патогенов.....	39
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1 Объекты и дизайн исследования .....	48
2.2 Методы лабораторного исследования .....	52
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ SARS-COV-2- И ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ .....	57
3.1 Распространенность состояний активации герпесвирусов до-, во время и после пандемии COVID-19 .....	58
3.2 Особенности течения ИМН/МНПС при одновременном инфицировании герпесвирусами и SARS-CoV-2.....	61
3.3 Особенности течения COVID-19 при моноинфекции и при одновременном инфицировании герпесвирусами.....	81
3.4 Влияние перенесенного COVID-19 на основные характеристики инфекционного мононуклеоза и мононуклеозоподобного синдрома.....	93
3.5 Характер иммунопатологических нарушений при сочетанных вариантах течения инфекций .....	99
3.6 Результаты наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19 и сочетанную SARS-CoV-2 и герпесвирусную инфекцию в катамнезе.....	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	114
Практические рекомендации.....	130
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	130
Список сокращений .....	131
Список литературы .....	132
Список иллюстративного материала.....	179
Приложение 1 – Анкета для детей, перенесших COVID-19 и COVID-19 в сочетании с активной герпесвирусной инфекцией. ....	182

Приложение 2 – Калькулятор вероятности сочетанного инфицирования SARS-CoV-2 и герпесвирусами у детей с нетипичными проявлениями мононуклеозоподобного синдрома .....	183
Приложение 3 – Калькулятор вероятности инфицирования SARS-CoV-2 у детей с нетипичными проявлениями мононуклеозоподобного синдрома .....	184

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Герпесвирусные инфекции человека широко распространены в мире [8, 14, 59, 61, 181, 225]. В зависимости от возраста и территории проживания, серопозитивность к герпесвирусам в популяционных исследованиях находится в примерном диапазоне 40-98%. Еще в 1999 году ВОЗ оценивала распространенность этих вирусов эквивалентно «всемирной пандемии». С тех пор показатель превалентности для герпесвирусных инфекций (ГВИ) оставался примерно на одном уровне. Но ситуация изменилась в условиях появления и распространения нового патогена - SARS-CoV-2 [23, 61, 76, 260].

Пандемия COVID-19 способствовала серьезным сдвигам в экосфере человека. Это связано и с исключительно высокой заболеваемостью новым вариантом коронавирусной инфекции, и с влиянием самого вируса на организм человека, и с введенными по всему миру масштабными противоэпидемическими мероприятиями. Спектр нозологических форм, клинические характеристики и особенности течения инфекционных заболеваний претерпели изменения, что объясняется целым рядом причин [4, 49, 68, 219, 244].

Влияние SARS-CoV-2 на организм человека не ограничивается только поражением дыхательной системы. Инфицирование вирусом может привести к различным нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и других систем. Доказано, что SARS-CoV-2, даже при нетяжелых формах заболевания, вызывает состояние иммунной дисрегуляции [2, 24, 137, 193, 253, 269]. Речь, в первую очередь, идет об избыточной продукции провоспалительных цитокинов и супрессии клеточного звена адаптивного иммунного ответа. Очевидно, что в таких условиях высока вероятность обострения хронических заболеваний и реактивации персистирующих патогенов. Это подтверждают результаты эпидемиологических исследований,

согласно которым, в настоящее время отмечается рост заболеваемости герпесвирусными инфекциями [62, 76].

Клиника активной герпесвирусной инфекции, нередко, характеризуется развитием т.н. «мононуклеозоподобного синдрома» (МНПС), который включает длительную лихорадку, лимфаденопатию, изменения со стороны рото- и носоглотки, клиничко-лабораторные признаки поражения печени, выраженную и достаточно длительную астенизацию. Те же симптомы описываются и при постковидном синдроме или, как принято называть его в современной зарубежной литературе, long COVID. Схожесть клинической симптоматики этих состояний позволяет предполагать важную роль герпесвирусов в инициации постковидного синдрома. Вероятно, активация последних под влиянием SARS-CoV-2, может привести к такому сценарию развития событий, что потребует изменения подходов к диагностике и лечению уже в остром периоде COVID-19. 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.

### **Степень разработанности темы исследования**

Результатов эпидемиологических исследований, посвященных изучению динамики заболеваемости герпесвирусными инфекциями много, чаще речь идет об активации альфа-герпесвирусов у взрослых и Эпштейна-Барр вируса у детей [120, 157, 168, 149, 213, 256, 322, 350, 391]. Опубликованные данные нередко противоречивы. Часть экспертов указывает на рост частоты активации ГВИ, часть, напротив, говорит о снижении этих показателей [157, 168, 256, 350, 156]. Подобного рода исследования проводят в Китае [120], есть они и в России [157, 168]. Но речь в них идет, преимущественно, о демографических и эпидемиологических характеристиках этого явления. Публикаций, касающихся

системного анализа особенностей клиники и дифференциального диагноза сочетанного и моновариантов течения SARS-CoV-2 и герпесвирусных инфекций нет.

Состояние иммунной системы при COVID-19 хорошо изучено у взрослых пациентов [166, 310, 239, 359, 354], опубликовано много работ, касающихся и герпесвирусных инфекций [198], но активность клеточного звена иммунного ответа при сочетанной SARS-CoV-2 и герпесвирусной инфекции практически не описана. Есть отдельные работы, касающиеся long COVID [166].

Определение особенностей эпидемиологии, патофизиологии, клиники и отдаленных последствий (прогноза) помогут улучшить наше понимание сценариев микст-инфекции.

### **Цель исследования**

Оптимизация диагностики моноклеозоподобного синдрома моно- и смешанной вирусной природы в постпандемический период.

### **Задачи исследования**

1. Определить изменения спектра основных возбудителей инфекционного моноклеоза/моноклеозоподобного синдрома с учетом пандемии COVID-19.
2. Выявить особенности течения сочетанной SARS-CoV-2/герпесвирусной инфекции и их «моновариантов», протекающих с клиникой моноклеозоподобного синдрома, на основе изучения клинико-anamnestических и лабораторных данных.
3. Описать изменения клинико-лабораторных показателей моноклеоза/моноклеозоподобного 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 показано, что в период пандемии COVID-19 не все случаи клиники, соответствующей МНПС, связаны с инфицированием герпесвирусами (ГВ). Выявлено, что частота регистрации маркеров активной ГВИ у детей, госпитализированных в стационар по поводу МНПС, составила 39% (6554 из 16819 обследованных). В случае сочетанного течения SARS-CoV-2 и герпесвирусной инфекций, самыми частыми представителями последней были: вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6, у 45%) и вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ, у 34%), без сочетанного инфицирования (моновариант герпесвирусной инфекции) – ВЭБ (у 60%). Продемонстрирована возрастающая роль цитомегаловируса (ЦМВ) в этиологии МНПС, частота его регистрации у таких пациентов в период 2018-2024 гг. возросла с 2 до 30%.

Определены основные клинические и лабораторные маркеры, отличающие сочетанную SARS-CoV-2 и герпесвирусную инфекцию от моновариантов инфицирования. Так, пациентов с сочетанной инфекцией 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 значимых увеличения и болезненности лимфоузлов (9% против 25%,  $p=0,003$ ), реакции лимфоидной ткани носоглотки (24% против 59%,  $p<0,001$ ). За то у них чаще развивали респираторный синдром (76% против 34%,  $p<0,001$ ), рвоту (24% против 12%,  $p=0,028$ ) и диарею (35% против 15%,  $p=0,002$ ). Гематологические изменения у больных с сочетанной инфекцией чаще, чем в группе с ГВИ характеризовались: нейтрофилезом, лимфопенией.

Выявлено, что сочетанное течение SARS-CoV-2 и ГВ инфекций, в отличие от COVID-19, характеризовалось более медленным развитием клинической симптоматики (чаще пациентов госпитализировали позднее 3-х суток от начала болезни,  $p < 0,001$ ), 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-, сплено- и гепатоспленомегалией ( $p < 0,001$ ). В общеклинический анализ крови (ОАК) у больных с сочетанной инфекцией чаще в сравнении с пациентами с COVID-19 регистрировали: лейкоцитоз (74% против 29%,  $p < 0,001$ ), нейтропению (25% против 6%,  $p < 0,001$ ) и лимфоцитоз (25% против 8%,  $p = 0,002$ ).

Впервые описаны клиничко-лабораторные особенности ИМН/МНПС, развившихся у детей до- и после пандемии COVID-19. Выявлено, что современный МНПС имеет ряд клинических отличий: 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%,  $p = 0,01$ ). Пациентов с ИМН/МНПС в период после пандемии COVID-19 отличал медленный регресс симптомов заболевания, что объективно отражалось в более продолжительных госпитализации и инфузионной терапии.

Впервые показано, что состояние Т-клеточного иммунного ответа при сочетанной SARS-CoV-2 и ГВ инфекции у детей, в целом, характеризуется средними («промежуточными») показателями между сниженными значениями при COVID-19 и, напротив, высокими при ГВИ. При изучении цитокинового профиля у больных с различными вариантами инфицирования выявлено, что сочетанная SARS-CoV-2 и герпесвирусная инфекция, в отличие от моноинфекций SARS-CoV-2 и ГВ, характеризуется самым высоким уровнем интерферона (ИФН)-альфа 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 ИМН/МНПС растет. За последние 6 лет их количество в среднем увеличилось в 1,5 раза: в 2018 году через ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова» (РКИБ) с диагнозом «ИМН/МНПС» прошло 889 детей, в 2023 - 1148. В этиологической структуре возбудителей МНПС также произошли изменения – возросла доля ЦМВ с 2% в 2018 году до 30% в 2022-24 гг,  $p < 0,001$ . При сочетанном инфицировании ГВ с SARS-CoV-2 в 45% случаев в моноварианте и 18% в сочетании с другими ГВ, лабораторно была подтверждена активность ВГЧ-6.

Показано, что при сочетанном течении COVID-19 и ГВ инфекции, выявляются симптомы, характерные для обеих болезней. Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных сочетанной инфекции с моноинфекцией ГВ, как наиболее значимые в плане дифференциальной диагностики, выявил следующие признаки: увеличение печени, гипертрофию небных миндалин, выраженную болезненность шейной группы лимфоузлов, ронхопатию, наличие респираторного синдрома, жидкого стула и рвоты, изменение уровня лимфоцитов и нейтрофилов в ОАК. При проведении дифференциального диагноза COVID-19 с сочетанной инфекцией следует учитывать: наличие респираторного синдрома, максимальную кратность рвоты и жидкого стула, количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов в ОАК, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ). Для ускорения процесса постановки диагноза и отбора пациентов, нуждающихся в расширении стандартного набора лабораторных методов диагностики, были разработаны онлайн калькуляторы (Приложения 2, 3), позволяющие с высокой вероятностью предполагать варианты инфицирования пациентов с клиникой ИМН/МНПС (ГВ или SARS-CoV-2 моноинфекции или их сочетанный вариант).

Сравнение клинико-лабораторных особенностей ИМН/МНПС до- и после пандемии COVID-19 выявило увеличение 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 (ЖКТ) и экзантему,  $p<0,05$ .

Оценка клеточного иммунитета показала, что при инфицировании SARS-CoV-2 у детей действительно могут создаваться условия для реактивации герпесвирусов за счет снижения количества основных клеток, участвующих в формировании адаптивного иммунного ответа. Это состояние можно рассматривать как предиктор активации хронических и персистентных инфекций, что и показало изучение динамики роста случаев активной герпесвирусной инфекции у наших больных.

Выявлено, что сочетанная SARS-CoV-2 и ГВ инфекция, в отличие от моновариантов их течения, характеризуется преобладанием случаев повышения уровня ИФН-альфа и противовоспалительных цитокинов в крови и, напротив, меньшей продукцией ИЛ-2 и ИЛ-8. Биологические эффекты повышения уровня для провоспалительных цитокинов характеризовались увеличением продолжительности госпитализации и лихорадки, наличием одышки и лимфаденопатии.

Показано, что дети, перенесшие МНПС, обусловленный сочетанной герпесвирусной и SARS-CoV-2 инфекцией, обращаются за медицинской помощью в течение последующего года чаще, чем переболевшие моно-герпесвирусной инфекцией. Поводом для повторных консультаций были частые ОРВИ и ангины, которые у трети обследованных сопровождались персистирующей лимфаденопатией.

### **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.

### **Внедрение результатов работы**

Основные результаты, полученные в ходе проведения исследования, и практические рекомендации применяются в работе ГАУЗ «РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова», приемно-диагностического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», детской поликлиники № 11, приемного отделения ГКБ № 12 г. Казани, включены в образовательный процесс кафедр детских инфекций, инфекционных болезней, госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

### **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**

Материалы исследования доложены на X и XII Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2023 г., 2025 г.), XV-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке Качество жизни» (Казань, 2023 г.), Первом межрегиональном форуме ИНФЕКЦИО (Казань, 2023 г.), XXI Ежегодном Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2022 г.), XV Юбилейном Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2023 г.), XXII Ежегодном Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» к 85-летию академика В. Ф. Учайкина (Москва 2023 г.).

### **Личный вклад автора**

В процессе выполнения диссертационного исследования автор непосредственно принимал участие во всех этапах работы: осуществление научно-информационного поиска, проведение осмотра и клинического обследования пациентов, ведение и систематизация первичной документации, выполнение лабораторных исследований, комплексная оценка клинических и лабораторных данных, проведение статистического анализа результатов.

Автор самостоятельно осуществил: систематизацию и научное обобщение полученных результатов, формулировку научной концепции, разработку основных положений исследования, формулировку выводов и практических рекомендаций, подготовку материалов для публикации научных работ. Доля личного участия в работах, опубликованных в соавторстве, составляет 75%.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 9 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, в том числе 5 – в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, RSCI. По результатам проведенного исследования получены свидетельства государственной регистрации 2 программ для ЭВМ: № 2025661743 «Калькулятор вероятности сочетанного инфицирования SARS-CoV-2 и герпесвирусами у детей с нетипичными проявлениями мононуклеозоподобного синдрома», № 2025662006 «Калькулятор вероятности инфицирования SARS-CoV-2 у детей с нетипичными проявлениями мононуклеозоподобного синдрома» и 1 базы данных № 2023621585 «Клинико-лабораторные характеристики мононуклеозоподобного синдрома у детей в период пандемии COVID-19».

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 184 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы собственных исследований, включающей 6 подглав; заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 406 источника, из них – 327 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 21 таблицами, 12 рисунками, 3 приложениями.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Начиная с конца 2019 года, человечество столкнулось с появлением совершенно нового патогена, о котором на тот момент мало что было известно. С тех пор прошло пять лет и COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) стал одной из самых изученных инфекций в истории человечества. Однако, едва ли не еще большее количество вопросов, связанных с патогенезом, клиникой и исходами заболевания еще предстоит решить. Что лежит в основе затяжного течения SARS-CoV-2 инфекции? Что такое long COVID и почему он развивается, но развивается не у всех переболевших? Почему дети болеют легче и имеют лучший прогноз? Как в конечном итоге изменится структура инфекционной патологии после пандемии, повлияет ли на нее сам SARS-CoV-2 или противоэпидемические мероприятия с ним связанные? Как на появление нового вируса «ответят» другие патогены, в частности исключительно широко распространенные в человеческой популяции представители семейства Herpesviridae? Отчасти ответы на эти вопросы есть уже сейчас.

### 1.1 Герпесвирусные инфекции – современное состояние проблемы

Из более чем 100 известных сегодня представителей семейства Herpesviridae, 9 могут вызывать заболевания у человека: вирус простого герпеса типов 1 и 2 (ВПГ-1,2), вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (ВВО), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса человека 6 А и В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В), вирус герпеса человека 7 (ВГЧ-7) и вирус герпеса человека 8 (ВГЧ-8) или, как его еще называют, вирус саркомы Капоши [15, 279]. Распространенность герпесвирусов в человеческой популяции исключительно высока. Это связано с особыми уникальными взаимоотношениями между патогеном и организмом человека, герпесвирусы могут персистировать в макроорганизме в определенных тканях и клетках (пермиссивных) пожизненно, формируя латентную, острую и

хроническую формы инфекции [15, 119, 197, 308]. Наиболее важной патогенетической характеристикой герпесвирусов является их способность принимать два различных режима жизненного цикла: латентный и литический [345]. После первичной продуктивной инфекции вирусы герпеса переходят в латентную фазу, к транскрипционно и трансляционно подавленному состоянию. Однако латентная стадия часто прерывается клинически бессимптомными эпизодами реактивации, что важно учитывать при оценке их эпидемического потенциала и отдаленных последствий [152, 315, 345, 351, 359, 384,].

Практически каждый человек в своей жизни встречался со всеми представителями семейства *Herpesviridae* и, с учетом невозможности элиминации возбудителя из организма, все мы, в определенных условиях, имеем риски реактивации этих персистентных инфекций.

Герпесвирусы делят на три группы в зависимости от скорости репродукции [15, 279]:

- $\alpha$ -герпесвирусы (ВПГ-1,2 и ВВО) имеют короткий репликативный цикл, вызывают цитопатический эффект в монослойных клеточных культурах;
- $\beta$ -герпесвирусы (ЦМВ, ВГЧ-6А, ВГЧ-6В и ВГЧ-7) с длинным репликативным циклом; вызывают возникновение манифестной и латентной инфекции в слюнных железах, почках и других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях;
- $\gamma$ -герпесвирусы (ВЭБ, ВГЧ-8) характеризуются тропизмом к В- и Т-лимфоцитам и очень ограниченным кругом хозяев.

У детей рецидивирующее течение  $\alpha$ -герпесвирусных инфекций в условиях нормальной работы иммунной системы, встречается значительно реже, чем у взрослых, а реактивация ВВО вообще явление исключительно редкое [61, 199, 302].

В отличие от  $\alpha$ -герпесвирусов,  $\beta$ - и  $\gamma$ -герпесвирусы, такие как ЦМВ и ВЭБ, устанавливают латентность не в нейрональных клетках, основными клетками, в которых они сохраняются пожизненно, считаются макрофаги и лимфоциты [256, 345, 350].

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) был идентифицирован в 1963 году группой ученых во главе с Майклом Энтони Эпштайном (Эпштейном) в клеточной линии, полученной из лимфомы Беркитта [175]. У людей обнаружены два основных типа ВЭБ: ВЭБ-1 и ВЭБ-2 (также известные как типы А и В). Оба типа различаются последовательностью генов, кодирующих ядерные антигены ВЭБ: EBNA-2, EBNA-3A/3, EBNA-3B/4 и EBNA-3C/6 [237]. ВЭБ-2 менее эффективно immortalизирует В-клетки *in vitro*, жизнеспособность линий лимфобластоидных клеток, инфицированных ВЭБ-2, ниже, чем у линий, инфицированных ВЭБ-1.

Вирус размножается в эпителиальных клетках ротоглотки и В-клетках, причем в отличие от других представителей семейства, ВЭБ может вызывать пролиферацию латентно инфицированных лимфоцитов [237, 402]. Известно, что инфицирование В-лимфоцитов опосредовано взаимодействием гликопротеина вирусной оболочки gp350/220 с клеточным рецептором для компонента комплемента C3d CR2 (CD21). Показано также, что ВЭБ может инфицировать клетки, хотя и с низкой эффективностью, через CD21-независимые механизмы [237, 251]. Так происходит заражение Т-лимфоцитов, НК-клеток, клеток плоского и железистого эпителия, гладкомышечных клеток [184, 336].

ВЭБ-инфекция у здоровых хронических носителей ограничена В-лимфоцитами, хотя в определенных ситуациях вирус может быть обнаружен и в эпителиальных клетках. Считают, что наиболее вероятная роль эпителиальных клеток - место для репликации и амплификации ВЭБ, но не персистенции [336].

Антитела к ВЭБ регистрируют у 90-95% населения мира и только небольшой процент инфицированных демонстрирует клинические признаки заболевания. Первичная встреча с вирусом вызывает сильный клеточный иммунный ответ, который позволяет контролировать инфекцию. Считается, что вновь инфицированные клетки эффективно удаляются антигенспецифическим ответом Т-клеток. Вирус может сохраняться в организме хозяина пожизненно только в покоящихся В-клетках памяти, при этом вирусные белки практически не экспрессируются, что позволяет ему ускользать от иммунного надзора [237, 377, 378, 402]. В-клетки памяти периодически подвергаются дифференциации в

плазматические клетки, что запускает репликацию вируса, он попадает в слюну и может инфицировать другие лимфоциты.

Возраст первичной встречи с ВЭБ в мире различается в зависимости от социально-экономических факторов, территорий постоянного проживания, численности населения страны, санитарных условий и пр. Показано, например, что в Уганде к первому году жизни уже 80% детей серопозитивны, тогда как в США эта цифра составляет около 45% [179, 226]. В России первая встреча с ВЭБ приходится в среднем на первое десятилетие жизни [73, 77].

ВЭБ - классический возбудитель инфекционного мононуклеоза, но с ним ассоциирован ряд лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных опухолей. Отдельно стоит упомянуть и о ассоциированном с этим возбудителем вариантом первичного иммунодефицитного состояния (синдроме Дункана).

Известно, что клинический вариант ВЭБ-инфекции зависит от многих факторов: расовой принадлежности инфицированных, состояния иммунной системы, возраста и пр., например, у африканских детей заражение Эпштейна-Барр вирусом может привести к развитию лимфомы Беркитта, а у молодых китайских юношей – назофарингеальной карциномы [105, 198, 322, 336, 402]. Вместе с тем, предполагают, что происхождение всех этих разновидностей злокачественных новообразований можно рассматривать как возникающее на определенных стадиях жизненного цикла ВЭБ и, по-видимому, связанное с нарушениями иммунной системы [73, 237]. Согласно современным представлениям, у вируса Эпштейна-Барр возможно три типа латентности. При первом типе избирательно экспрессируется ядерный антиген (EBNA-1) и латентные мембранные белки LMP-2A (latent membrane protein), а В-клетки памяти, в которых сохраняется вирус, время от времени делятся. Этот тип латентности ассоциирован с ВЭБ-положительной лимфомой Беркитта [15, 73, 166, 184, 237, 338, 379]. При втором типе латентности экспрессируются EBNA-1, LMP-1, LMP-2A и LMP-2B, которые сдерживают программу роста вируса, инфицированные клетки при этом мигрируют в зародышевые центры лимфоидных фолликулов [166, 184, 237]. С этим типом латентности связаны ВЭБ-положительные ходжкинские лимфомы,

периферические Т/НК-клеточные лимфомы, диффузные крупно-В-клеточные лимфомы (у пожилых) [15, 73, 192, 260, 280, 336]. Третий тип латентности характеризуется экспрессией всех латентных белков ВЭБ, инфицированные В-клетки памяти трансформируются в активированные лимфобласты. Этот тип наблюдают у иммунокомпрометированных пациентов с посттрансплантационными лимфопролиферативными расстройствами и у ВИЧ инфицированных [73, 109, 314, 336, 338, 379].

На сегодняшний день накоплены данные, подтверждающие связь ВЭБ с рассеянным склерозом, синдромами хронической усталости, Алисы в стране чудес, болезнью Кикучи-Фуджимото и пр.

Описаны хронические формы ВЭБ инфекции (хронический мононуклеоз, обусловленный ВЭБ). К критериям последнего, согласно данным Straus S.E., 1988 г., Казанцева А.П., 2003 г., относят [14, 354]:

I. Перенесенное не более чем за 6 месяцев тяжелое заболевание, диагностированное как первичное заболевание инфекционным мононуклеозом или ассоциированное с необычно высокими титрами антител к ВЭБ (IgM VCA, EA).

II. Гистологически подтвержденное вовлечение в процесс ряда органов: интерстициальная пневмония; гипоплазия элементов костного мозга; увеит; лимфаденопатия; персистирующий гепатит; спленомегалия.

III. Нарастание количества ВЭБ в пораженных тканях, доказанное методом антикомплементарной иммунофлюоресценции с ядерным антигеном ВЭБ (EBNA).

При этом авторы указывают на наличие чрезвычайно широкого спектра возможных клинических симптомов хронической ВЭБ инфекции.

Малашенкова И.К. с соавт., 2003 г. [35], предлагают рассматривать течение хронической ВЭБ-инфекции в нескольких вариантах:

- а) хроническая активная ВЭБ-инфекция по типу хронического инфекционного мононуклеоза;
- б) генерализованная форма хронической активной ВЭБ-инфекции с поражением центральной нервной системы (ЦНС), миокарда, почек и др.;
- в) ВЭБ-ассоциированный гемофагоцитарный синдром;

г) стертые или атипичные формы ВЭБ-инфекции: длительный субфебрилитет неясного генеза, клиника вторичного иммунодефицита — рецидивирующие бактериальные, грибковые, часто микст-инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта, фурункулез и другие проявления.

В современной зарубежной литературе термин «хроническая активная инфекция ВЭБ» («chronic active ВЭБ infection») заменен на «хроническая активная болезнь ВЭБ» («chronic active ВЭБ disease») [180, 257, 287].

Хроническая активная болезнь ВЭБ, по мнению авторов, характеризуется слабостью, потливостью, миалгиями, артралгиями, различными вариантами экзантем, болью в горле, заложенностью носа, ощущением дискомфорта в правом подреберье, нарушением сна, эмоциональной лабильностью, депрессивными расстройствами, когнитивными нарушениями. Нередко наблюдают длительный субфебрилитет, увеличение лимфоузлов, гепатоспленомегалию. Указанная клиника может носить волнообразный характер [35, 166]. Описаны варианты тяжелой хронической активной ВЭБ-инфекции с опасными для жизни осложнениями (вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром, интерстициальная пневмония, лимфома, аневризмы коронарных артерий и поражение центральной нервной системы) и неблагоприятным исходом [80, 81, 116, 204, 287, 299]. Kawada J. с соавт., 2023 г., предложили следующие симптомы хронической активной болезни ВЭБ [387]:

1. Постоянные или рецидивирующие симптомы, напоминающие инфекционный мононуклеоз, в течение более 3 месяцев.
2. Выявление повышенного количества геномов ВЭБ в периферической крови и/или пораженных тканях (более 10 000 МЕ/мл ( $4,0 \log$  МЕ/мл) ДНК вируса Эпштейна-Барр в образцах цельной крови с использованием ПЦР в реальном времени) [387, 395].
3. Выявление инфицированных ВЭБ Т- или НК-клеток в периферической крови и/или пораженных тканях.
4. Хроническое заболевание, которое невозможно объяснить другими известными патологическими процессами на момент постановки диагноза.

Для постановки диагноза «хронической активной болезни ВЭБ» необходимо наличие всех четырех критериев.

Наряду с хронической активной, описаны и стертые варианты хронической ВЭБ-инфекции, которые включают длительный субфебрилитет, слабость, увеличение периферических лимфоузлов, боли в мышцах и суставах. Другая группа пациентов указывает на появление частых респираторных заболеваний, дисфункцию ЖКТ, которых ранее не было [35, 124, 166, 248].

Важно, что в современном мире наличием подобных симптомов описывают состояния после перенесенного COVID-19 (long COVID).

Цитомегаловирус относится к панвисцеротропным патогенам и реплицируется системно, он адаптирован к различным нишам макроорганизма, что клинически проявляется широким разнообразием симптомов [15, 153, 200, 279]. Серопозитивность оценивается в 60-70% среди взрослых в промышленно развитых странах и почти в 100% в развивающихся странах, к шести годам антитела к ЦМВ имеют около 40% детей, к подростковому возрасту – 70,6% [22, 200, 309]. Как и другие представители семейства, ЦМВ сохраняется в макроорганизме переходя в латентную фазу после первичной инфекции и эпизодически реактивируясь в течение жизни человека [53, 153, 200, 311]. В латентном состоянии патоген сохраняется в миелоидных клетках-предшественниках и моноцитах, в фибробластах - реплицируется литически, образуя инфекционный вирус [153]. Во время реактивации выделение вируса со слизистых оболочек является обычным явлением и практически всегда протекает бессимптомно.

В иммуносохранном организме цитомегаловирусная инфекция протекает практически всегда субклинически. Клиническая картина при инфицировании ЦМВ чаще характеризуется тремя основными вариантами: врожденная цитомегаловирусная инфекция (при наличии симптомов) с гепатоспленомегалией, ретинитом, сыпью и поражением ЦНС; примерно у 10% детей старшего возраста и взрослых первичная цитомегаловирусная инфекция может вызывать мононуклеозоподобный синдром с лихорадкой, недомоганием и фарингитом; у пациентов с иммунодефицитными состояниями инфекция проявляется опасным

для жизни диссеминированным заболеванием с полиорганной недостаточностью (поражение легких, ЖКТ, печени, сетчатки глаз и ЦНС) [100]. ЦМВ представляет серьезную угрозу для больных в критическом состоянии при отсутствии иммуносупрессии в анамнезе [151, 186, 392]. Систематический обзор 13 исследований с участием 1258 тяжелобольных иммунокомпетентных пациентов показал, что частота активной ЦМВ-инфекции составляет 17% (95% ДИ, 11%–24%) [151]. В медицинской литературе имеется большое число сообщений о тяжелых клинических проявлениях ЦМВ-инфекции у иммунокомпетентных пациентов без серьезной сопутствующей патологии [347]. Rafailidis P.I. с соавт., 2008 г., представили результаты систематического обзора, включавшего анализ 89 статей, согласно которому, основным местом поражения ЦМВ был ЖКТ (проявления классифицированы как гастроэнтерит, дуоденит, илеит, колит, проктит или обострение воспалительного заболевания кишечника, а ведущими симптомами были: лихорадка, диффузная или локализованная в нижних квадрантах боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, потеря веса, водянистая диарея, гемоколит, гематохезия и мелена); на втором месте – поражение ЦНС, при этом у пациентов диагностировали энцефалиты, миелиты, энцефаломиелиты, менингиты, менингоэнцефалиты, менингоградикулопатии, которые представляли собой различные комбинации следующих симптомов и признаков: лихорадка, озноб, утомляемость, миалгия, двигательные нарушения (локальная слабость, параплегия), сенсорные нарушения (онемение, гипестезия, парестезия, дизестезия, анестезия), дезориентация, спутанность сознания, односторонняя или двусторонняя потеря зрения, задержка мочи, запор [347]. Реже у пациентов с ЦМВ-инфекцией наблюдали сосудистый тромбоз, поражение глаз и нижних отделов респираторного тракта (интерстициальный пневмонит, пневмония), геморрагический диатез, гемолитическую анемию.

Исследование, проведенное Wreghitt T.G. с соавт., 2003 г., включавшее наблюдение за 124 больными, лечившимися у врачей общей практики, показало, что самыми частыми симптомами были недомогание (67%), лихорадка (46%) и потливость (46%), а из лабораторных показателей - аномальные результаты тестов

функции печени (69%); у 12% заболевание рецидивировало, у многих симптомы сохранялись до 32 недель (средняя продолжительность 7,8 недель) [148].

Клинические варианты ЦМВ-инфекции у детей могут различаться. Приобретенные формы (в отсутствие иммунодефицита) напоминают легкое течение гриппа, проявляются длительным субфебрилитетом, часто протекают по типу инфекционного мононуклеоза (лихорадка, катаральные явления, увеличение шейной группы лимфоузлов). Заболевание может протекать с изолированным поражением слюнных желез или с поражением внутренних органов. Исходя из ведущего клинического синдрома, выделяют: респираторную, церебральную, желудочно-кишечную, гепатобилиарную, почечную, гематологическую формы. Помимо перечисленных органов и систем могут поражаться сердце, надпочечники, щитовидная железа, яичники и яички, глаза, кожный покров, тимус [36].

Реактивация ЦМВ-инфекции может приводить к широкому спектру клинических симптомов — от сиалоаденита со скудной клинической симптоматикой (увеличение слюнных желез, регионарный лимфаденит) до тяжелых диссеминированных форм (ЦМВ-гепатит с холестатическим компонентом, интерстициальная пневмония, энтероколит, в том числе язвенно-некротический, эзофагит, миокардит) [36].

Доказано, что ЦМВ и ВЭБ участвуют в патогенезе формирования частых респираторных заболеваний у детей [49].

Согласно современным представлениям, вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6) является «собирательным» названием двух видов: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [39, 57, 86, 90, 91, 143]. Они проявляют широкий клеточный тропизм *in vivo* и, как другие герпесвирусы, вызывают пожизненную латентную инфекцию в организме человека [90]. Пермиссивными клетками для ВГЧ-6А/В считают мононуклеарные клетки периферической крови, моноциты, макрофаги, клетки костного мозга [143].

ВГЧ-6В заражает людей в первые годы жизни, вызывает детскую розеолу, серопревалентность в отношении него оценивается в 90% и выше. О ВГЧ-6А известно меньше [34, 90, 91, 143]. В отличие от других герпесвирусов, которые сохраняют свой латентный геном в виде кольцевой эписомы, ВГЧ-6А/В

интегрируют свой геном в теломеры инфицированных клеток. Доказано, что ВГЧ-6А/В также может интегрироваться в хромосомы зародышевых клеток, поэтому в каждой ядродержащей клетке такого индивидуума (примерно 0,6-3% человеческой популяции) есть копия генома вируса (сiВГЧ-6) [18, 143]. ВГЧ-6А/В инфицирует ряд линий клеток человека *in vitro*, но наиболее эффективно размножается в активированных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах и нескольких линиях Т-клеток [18, 123, 373]. Описаны случаи реактивации ВГЧ-6А/В из интегрированного состояния с развитием клинически манифестных форм на фоне иммунодефицитов [18, 188].

Известно, что половина случаев лихорадки у новорожденных и 20-40% случаев фебрильных судорог у детей обусловлены ВГЧ-6-инфекцией [7, 34, 84, 160, 259, 332]. Показано, что у детей старше года инфицирование ВГЧ-6А/В может проявляться клиникой мононуклеозоподобного синдрома в виде лихорадки с лимфопролиферативным синдромом, поражением органов ретикуло-эндотелиальной системы [20, 50].

Мелехина Е.В. с соавт., 2018 г. при обследовании 59 детей г. Москвы с лабораторно подтвержденной ВГЧ-6-инфекцией показали, что ВГЧ-6А-инфекция чаще развивается у детей до 3 лет и характеризуется лихорадочным состоянием с фебрильными судорожными приступами, сыпью и поражением верхних дыхательных путей с катаральным синдромом; ВГЧ-6В-инфекция вызывает, преимущественно, острое инфекционное заболевание у детей 3 лет и старше с развитием неспецифической симптоматики (периферическая лимфаденопатия, гепатомегалия и поражение нижних отделов респираторного тракта) [46]. Позже, в своей диссертационной работе Мелехина Е.В., 2019 г. [39] показала, что «при первичном инфицировании ВГЧ-6А/В манифестные формы в классических клинических вариантах (внезапная экзантема, фебрильный судорожный приступ, инфекционный мононуклеоз) развиваются у 22% пациентов, у 15% - заболевание протекает под маской острой респираторной инфекции, у 63% - бессимптомно. Инфекция, вызванная ВГЧ-6А, встречается преимущественно у детей младше 4 лет и является «более нейротропной», чем ВГЧ-6В. Инфекция, вызванная ВГЧ-6В,

чаще выявляется у детей старше 4 лет и клинически здоровых, сопровождается более выраженным лимфопролиферативным синдромом и более частым поражением небных миндалин. Реактивация инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, характерна для детей старше 4 лет и реже протекает с «классическими» симптомами, из которых наиболее частым являются респираторные проявления и инфекционный мононуклеоз». Аналогичные результаты приводят и другие исследователи, подчеркивая то, что реактивация ВГЧ-6 возможна и у лиц без иммунодефицитного состояния, но по их данным это может привести к развитию височной эпилепсии, энцефалита, сахарного диабета 1-го типа [1,34]. Увеличивается количество публикаций, описывающих случаи энцефалитов, вызванных ВГЧ-6, в т.ч. и у иммунокомпетентных пациентов, синдрома хронической усталости/миалгического энцефаломиелита [90, 156, 180, 228, 229, 258, 298, 335].

У взрослых первичная встреча с вирусом наблюдается редко и характеризуется клиникой мононуклеозоподобного синдрома, появлением персистирующей лимфоаденопатии, признаками поражения печени [34].

Особое значение ВГЧ-6А/В имеет у пациентов со случаями отторжения трансплантированных органов и тканей [86, 279].

Вирус герпеса человека 7 типа (ВГЧ-7) относится к лимфотропным и нейротропным вирусам с распространением до 75-90% среди здоровых взрослых [18, 43, 93]. ВГЧ-7 может поражать слюнные железы, миндалины, лимфоидную ткань, кожу, легкие, печень и почки [18, 172]. Пермиссивными клетками для вируса являются CD4+ Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, фибробласты, дендритные и эпителиальные клетки [43, 393]. Клинические проявления ВГЧ-7 инфекции включают кожные сыпи (внезапная экзантема), фебрильные судороги, энцефалит [103, 123, 296]. Фаткулина Г.Р. с соавт., 2020 г., описывая клинику ВГЧ-7 инфекции у детей с лабораторно подтвержденным диагнозом указывает на наличие признаков (в порядке убывания) тонзиллита, генерализованной шейной лимфаденопатии, периодических подъемов температуры до субфебрильных или фебрильных цифр, фарингита, рецидивирующих респираторных инфекций в

сочетании с гепато/спленомегалией [67]. Описаны случаи развития менингита, ассоциированного с ВГЧ-7 у детей без нарушения функции иммунной системы [236, 281, 405]. Показано, что наряду с другими герпесвирусами, ВГЧ-7 может выступать в качестве возможных причин болезни Альцгеймера [93]. Реактивация ВГЧ-7 на фоне иммунодефицита имеет значение при отторжении пересаженных органов (реакция «трансплантат против хозяина») [43, 333, 393].

Вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8)/герпесвирус саркомы Капоши (KSHV) также является частью семейства гамма-герпесвирусов. Считают, что ВГЧ-8 играет важную роль в клеточной пролиферации и развитии злокачественных новообразований [282]. Как и другие представители семейства, ВГЧ-8 существует в двух фазах: латентной и литической. Вирус может трансформировать эндотелиальные клетки человека, что приводит к саркоме Капоши, кроме того, он кодирует белки, которые имеют гомологию с IL-6 (вирусный IL-6), который, в свою очередь, инициирует каскад экспрессии цитокинов хозяина, вызывая гипервоспалительный ответ у пациентов с ослабленным иммунитетом [217, 282]. ВГЧ-8 может быть причиной и других неопластических заболеваний, возникших после трансплантации. Описаны случаи первичной выпотной лимфомы, болезни Кастлемана [92, 164, 308, 326, 346, 353]. Среди неопухолевых поражений выделяют: синдром высвобождения цитокинов, который ранее описывали у ВИЧ-инфицированных, гемофагоцитарный синдром, гепатит, депрессию костного мозга и пр. [207, 104, 282, 217]. Высказаны предположения о связи ВГЧ-8 с развитием сахарного диабета 2 типа, саркоидоза [92, 95, 164]. Серопревалентность в общей популяции не так высока, как при других герпесвирусах [161, 355, 364]. Chiereghin A. с соавт., 2017 г., показали, что у доноров в Италии она составляет примерно 4%, у реципиентов органов – 18% [220, 286, 375, 353]. У людей, живущих с ВИЧ, этот показатель достигает 30-55% [120, 282, 353].

Таким образом, семейство герпесвирусов – одно из самых распространенных среди патогенов человека. Входящие в него вирусы отличаются от большинства известных способностью к персистенции. Сохраняясь в состоянии латенции «защищенными» от иммунного надзора макроорганизма, герпесвирусы могут

реактивироваться под действием провоцирующих факторов, в подавляющем большинстве случаев – это иммунодефицитные состояния. В патогенезе реактивации ГВ имеют значение не только стойкие и тяжелые иммунодефициты, но и т.н. транзиторные иммуносупрессии, которые могут быть вызваны физиологическими причинами (например, беременность), приемом лекарственных препаратов и, наконец, сопутствующими заболеваниями. Последнее является наиболее актуальным в период пандемии COVID-19.

Существует мнение, что герпесвирусы могут «помогать тонкой настройке иммунитета хозяина» [345]. Это связано с модуляцией различных типов иммунного ответа. По сути, герпесвирусы могут либо усиливать, либо, напротив ослаблять устойчивость макроорганизма к другим патогенам [149, 322]. Например, в исследованиях Barton E. с соавт., 2007 г. было показано, что мыши инфицированные  $\beta$ - или  $\gamma$ -герпесвирусами были более устойчивыми к заражению *Listeria monocytogenes* и *Yersinia pestis* [213]. Furman D. с соавт., 2015 г., показали, что у взрослых, инфицированных ЦМВ, наблюдался более сильный ответ Т-клеток CD8<sup>+</sup> на вирус гриппа по сравнению с лицами с отрицательным результатом тестов на ЦМВ [149]. Напротив, ВПГ-2 способствовал колонизации стрептококком группы В половых путей женщин [120]. Хорошо известны случаи тяжелых проявлений стрептококковой инфекции (целлюлит, некротизирующий фасциит и эндокардит) у пациентов с ветряной оспой или опоясывающим лишаем [157, 168, 345]. Клеточные и молекулярные механизмы усиления заболеваний при сочетанном инфицировании до конца не выяснены.

В подавляющем большинстве случаев, герпесвирусы не наносят серьезного вреда здоровому хозяину, однако сценарий может измениться при определенных обстоятельствах. В ситуациях, когда иммунная система не справляется с контролем репликации вируса, возможно развитие тяжелых клинических проявлений, вплоть до наступления неблагоприятного исхода. Вероятность подобного развития событий высока у новорожденных детей и пожилых людей; онкологических больных; лиц, перенесших трансплантацию; пациентов, получающих продолжительную гормональную терапию и цитостатики и пр. В последнее время,

к списку причин, провоцирующих реактивацию герпесвирусов добавился COVID-19.

## **1.2 Основные клинико-эпидемиологические характеристики COVID-19 у детей. Long COVID**

Начиная с конца 2019 года, новый вариант коронавируса, названный в последствии SARS-CoV-2, быстро распространился по всему миру, достигнув к 11 марта 2020 года, масштабов глобальной пандемии. На сегодняшний день, спустя пять лет, COVID-19 не теряет своей актуальности и остается одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью, причем это касается не только пациентов с инфекционной патологией. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году») доля COVID-19 в структуре причин временной нетрудоспособности за указанный период составила 14,5%, занимая второе место после болезней системы кровообращения (44%). Экономическая значимость этой нозологической формы также занимает лидирующие позиции, составляя более 154 млн. рублей и пропуская вперед только группу острых инфекций верхних дыхательных путей. Вместе с тем, в 2023 году заболеваемость COVID-19 в России и в мире значительно снизилась по сравнению с периодом пандемии. По данным официальной статистики в 2023 году в РФ было зарегистрировано 2 072 203 случая заболевания (в 2022 году эта цифра составила 12 102 028) [19]. Но доля детей в общей структуре переболевших COVID-19 в 2023 году составила 12% и процент вовлечения детского населения в эпидемический процесс неуклонно растет. Предполагают, что тому есть несколько причин: мутации и появление новых геновариантов вируса, эффективная специфическая профилактика взрослых групп населения, отмена ограничительных мер и увеличение количества социальных контактов [299]. Если в начале пандемии COVID-19, данные официальной статистики указывали на очень небольшую долю

детей в общей структуре заболевших, в среднем 1-2% (1,8% (1 695 265) - до 5 лет, 6,3% (6 020 084) – 5-14 лет, 14,5% (13 647 211) – 15-24 года), то к концу 2024 года эта цифра значимо возросла [27, 113, 114, 134, 138, 142, 362].

Поперечное исследование по изучению распространенности инфицирования SARS-CoV-2 среди детей до 18 лет, проведенное в Англии в период с октября 2019 по июнь 2021 года, показало рост скорректированной серопревалентности с 0% до 5% после первой волны (июнь–август 2020 года), до 18% после второй волны (январь–март 2021 года) и до 20% к апрелю–июню 2021 года. Серопревалентность варьировала от 14% у детей в возрасте от 0 до 4 лет до 33% у подростков 15–18 лет [132, 142].

Количество госпитализаций и смертей, связанное с COVID-19, среди детского населения было значимо меньшим, чем у взрослых и существенно различалось с течением времени из-за появления новых вариантов вируса. Поэтому эксперты рассматривают эпидемиологические, клинические и лабораторные особенности SARS-CoV-2 инфекции, стратифицируя пандемию на периоды, в зависимости от преобладающего геноварианта вируса.

Первая значимая мутация была выявлена в Великобритании в декабре 2020 г. – геновариант B.1.1.7 (альфа, британский), в апреле 2021 г. выявлен геновариант B.1.617.1/B.1.617.2 (дельта/каппа, индийский), в ноябре 2021 г. появился новый геновариант B.1.1.529 (Омикрон) [19]. Начиная с этого времени в мире и на территории Российской Федерации практически все случаи COVID-19 связаны с инфицированием геновариантом Омикрон. Согласно отчетам ААР (American Academy of Pediatrics), самый высокий пик заболеваемости среди детей пришелся на зиму 2022 года во время распространения Омикрона, но ситуация меняется и, по данным последнего отчета, опубликованного 27 апреля 2024 года, число госпитализированных детей с COVID-19, было одним из самых низких за все время, начиная с 2020 года [87].

Одновременно с этим, эксперты отмечают рост бессимптомных случаев COVID-19 среди детей. Проведенный метаанализ 124 исследований показал, что в

2020 году этот показатель составил 29% (95% ДИ 24,0–33,0%), в 2021 году – 34% (95% ДИ 28,0–39,0%), а в 2022 году – 45% (95% ДИ 21,0–69,0%) [162].

Данные, опубликованные в РФ, в целом соответствуют мировым [13, 23, 29, 70, 75]. Так, было показано, что доля детей от 0 до 17 лет в общей структуре больных COVID-19 увеличилась с 10% в 2020 г. до 18% в 2022 г. [13, 23, 29, 58, 70, 75]. Самитова Э.Р., 2022 г., анализируя заболеваемость COVID-19 в Москве, выявила, что в сентябре 2022 года доля детей, среди общего числа заболевших, составила 10,4%. Из них стационарного лечения требовали 5% детей, у 30,8% регистрировали бессимптомные формы. Во вторую волну COVID-19 (с 01.10.2020 г. по 31.12.2020 г.) доля заболевших детей составила 11,9%, в третью волну (с 01.05.2020 г. по 30.06.2020 г.) – 9,1% [58]. Автор исследования указала на существенные различия в возрастной структуре госпитализированных детей в разные периоды пандемии: в первую волну преобладали дети школьного возраста до 14 лет (33,8%), во вторую, третью и четвертую – подростки 14-17 лет (32%, 37,2% и 30,2% соответственно). Пятая волна пандемии характеризовалась ростом, среди госпитализированных, детей раннего возраста: 25,3% до года, 23,7% - 1-3 года. При этом, если в первые волны среди заболевших регистрировали большое количество детей из закрытых коллективов с круглосуточным пребыванием, то к концу пандемии это были случаи, в основном, из семейных очагов. Преобладание в структуре заболевших, детей раннего возраста, объясняют сформированным в первые волны пандемии коллективным иммунитетом у школьников, серопозитивность которых, по данным популяционных исследований, приблизилась к 99% к марту 2022 года [142].

Схожие, с представленными выше, эпидемиологические характеристики COVID-19 описаны при обследовании заболевших детей в Рязани в период с марта 2020 г. по декабрь 2021 г. Белых Н.А. с соавт., 2023 г. показали, что среди пациентов, включенных в ретроспективный анализ, преобладали школьники (68,7%), заражение чаще происходило при внутрисемейном контакте (87,2%) [23, 29, 75, 173, 275].

Соотношение мальчиков и девочек, по данным литературы, не зависит от геноварианта SARS-CoV-2 [58, 362].

У детей, в отличие от взрослых, COVID-19 протекает чаще всего бессимптомно, а клинически значимые формы заболевания, в подавляющем большинстве, имеют легкое течение [8, 29, 53, 75, 173, 275, 369]. В начале пандемии, когда возможность лабораторного тестирования была ограниченной, это послужило поводом предполагать, что дети подвержены меньшему риску заражения SARS-CoV-2 [142]. Однако, по мере накопления опыта, стало понятным, что это не так. Несмотря на то, что по данным литературы около 20-50% детей переносят COVID-19 бессимптомно, немалая часть все же имеет клинически распознаваемые симптомы, около 5-20% нуждаются в госпитализации, 1-6% переносят болезнь в тяжелой форме, а уровень смертности в отдельные периоды пандемии достигал 0,2% [139, 162, 305, 362, 365, 369, 372, 396]. Эксперты считают, что основной причиной более легких симптомов и низкого уровня смертности у детей, инфицированных SARS-CoV-2, по сравнению со взрослыми, являются возрастные различия во врожденных и адаптивных иммунных реакциях [111, 342, 343, 366, 369]. Дети, как правило, имеют более высокую активность врожденного, чем адаптивного иммунного ответа. В исследованиях было показано, что чрезмерно активный ответ антигенспецифических антител, низкие уровни интерферонов и высокие уровни интерлейкинов, характерные для взрослых пациентов, коррелировали с тяжестью COVID-19 [369]. Еще одной причиной преобладания легких форм болезни у детей считают наличие у них большего количества лимфоцитов по сравнению со взрослыми. Недавние исследования показали, что Т-клеточная лимфопения как в крови, так и в альвеолярной жидкости может служить маркером тяжелой формы COVID-19 у пациентов любого возраста, включая детей [154, 252, 276, 369]. Возрастные различия, связанные с В-лимфоцитами, могут приводить к формированию более сильного антительного ответа на SARS-CoV-2 у детей, причем это касается как IgM, так и IgG [122, 150, 234, 365]. И это еще одна причина благоприятного течения заболевания в педиатрической популяции. И, наконец, доказано, что верхние дыхательные пути

детей, по сравнению со взрослыми, демонстрируют большее количество врожденных иммунных клеток и экспрессию рецепторов распознавания образов. Дети, инфицированные SARS-CoV-2, по-видимому, вырабатывают большее количество интерферонов на местном уровне, что способствует более сильному иммунному ответу на начальных стадиях инфекции, чем у взрослых [355, 269].

Существует еще целый ряд объяснений более легкого течения COVID-19 в педиатрической популяции, не связанных с особенностями иммунного реагирования. Например, известно, что экспрессия рецепторов АПФ2 у детей ниже [106, 155, 362]. Она увеличивается, начиная с 10 лет, а эпидемиологические исследования, что важно, демонстрируют увеличение доли заболевших COVID-19 в общей структуре, начиная именно с этого возраста [106, 289]. Существует теория о молекулярном механизме, объясняющая преобладание легких форм болезни у детей [186, 234]. В рамках этой гипотезы, ученые предполагают более низкое сродство АПФ2 рецептора с шиповидным белком SARS-CoV-2 в раннем возрасте. Отсутствие у детей коморбидных заболеваний, безусловно тоже, играет немаловажную роль. Предполагают, что предшествующее воздействие сезонных коронавирусов приводит к более легким проявлениям болезни вследствие «тренированности» иммунной системы [268, 362, 369]. Таким образом, COVID-19 у детей протекает в целом нетяжело.

В начале пандемии, когда преобладали альфа и дельта геноварианты SARS-CoV-2, клиника COVID-19 у детей характеризовалась [9, 29, 30, 45, 65, 114, 173, 362]:

- повышением температуры тела, вялостью, недомоганием;
- головной болью, болью в мышцах;
- катаральным синдромом (заложенность носа, боль и гиперемия в горле);
- сухим, непродуктивным кашлем;
- симптомами поражения ЖКТ (диарея, рвота, абдоминальный синдром);
- различные кожные проявления, чаще по типу отморожения (ангииты с акральная локализацией, «ковидные» пальцы);

- аносмия, дисгевзия (у детей старшего возраста).

Исследования этого временного периода показали, что среди инфицированных детей у 60% (по сравнению с 80% у взрослых) наблюдалась лихорадка, у 56% (по сравнению с 84% у взрослых) кашель, у 20% (по сравнению с 38,4% у взрослых) был насморк [141]. В детской популяции по сравнению со взрослыми преобладали симптомы поражения ЖКТ [21, 51, 304]. Исследования, проведенные в Кении в период с августа 2020 года по декабрь 2021 года, выявили бессимптомное течение заболевания у 18,7% детей, лихорадку (у 51,8%), рвоту (у 36,5%), кашель (у 27,1%), диарею (у 20,0%), заложенность носа (у 14,1%) и учащенное дыхание (у 12,9%) [65].

При распространении Омикрона, клиническая картина COVID-19 у детей принципиально не отличалась. Так, Yue J. с соавт., 2024 г. показали, что инфицирование Омикроном приводило к появлению лихорадки у 95%, кашлю - у 29,2%, судорогам у - 13,5%, рвоте, насморку, осиплости голоса - у 6% [400]. Это исследование включало анализ данных 4520 китайских детей, больных COVID-19, 85,4% из них лечились амбулаторно. Схожие симптомы выявили и у другой группы обследованных детей чуть ранее [130]. Было показано, что у 2001 ребенка с подтвержденным диагнозом COVID-19, заболевание характеризовалось: лихорадкой (у 95%) с температурой тела от 37,3 до 40 °С, кашлем (у 38,8%), болью в горле (у 22,1%), заложенностью носа (у 17,8%), насморком (у 17,2%), усталостью (у 21,6%), головной (у 19,8%) и мышечно-суставной (13,5%) болью.

Таким образом, и в начале пандемии, и по ее завершении, клиническая картина COVID-19 у детей отличалась преобладанием легких форм, отсутствием серьезных осложнений и благоприятным исходом.

В литературе есть сравнительные описания клиники COVID-19 у детей в зависимости от циркулирующего в популяции геноварианта SARS-CoV-2. Так, Wurm J. с соавт., 2024 г. представили данные анализа симптомов COVID-19 у 1323 детей в разные периоды пандемии [361]. Было выделено четыре периода в соответствии с преобладающим вариантом SARS-CoV-2: T1 (Дикий тип), T2 (Альфа), T3 (Дельта) и T4 (Омикрон). Оказалось, что характер и частота

клинических проявлений со временем менялись. Респираторные симптомы были менее распространены в самом начале пандемии (Т1, Дикий тип), лихорадка – во время Т2 (Альфа), а сыпь - во время Т4 (Омикрон). Напротив, лихорадка и неврологические симптомы были более распространены в период циркуляции Омикрона (Т4). Кроме того, в этот временной промежуток чаще регистрировали конъюнктивит, ларинготрахеит и судороги [63]. Самитова Э.Р., 2022 г. также сравнила особенности COVID-19 у детей, проживающих в Москве, в разные периоды пандемии [58]. Всего ею было выделено 5 эпидемиологических подъемов (волн) заболеваемости с временным интервалом от 1,5 до 2 месяцев. Волны соответствовали введению новых ограничительных мер (первая волна март-октябрь 2020 г., вторая – октябрь-декабрь 2020 г., третья – май-июнь 2021 г., четвертый - период циркуляции геноварианта Дельта, пятый – Омикрон). Исследование проводилось с 09.03.2020 г. по 13.03.2022 г. Клинические проявления COVID 19 у детей в первую волну подъёма заболеваемости были различными: у 60% – по типу ОРВИ (у 93,7% из них – ринофарингит); у 39,7% – пневмония; 10,6% – гастроинтестинальные проявления. Тяжелые формы заболевания с массивным объемом поражения легких (КТ 3) диагностировали в этот период у 3% госпитализированных больных. С апреля 2020 г. у детей стали чаще регистрировать тяжёлые и критические формы COVID-19, которые соответствовали клинико-лабораторным проявлениям, получившим впоследствии название «мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C)». Во вторую волну в клинической картине SARS-CoV-2 инфекции доминировали лихорадка и респираторный синдром, реже наблюдали поражение нижних дыхательных путей в виде развития вирусной пневмонии (у 28,1%). Клинические формы по типу острых респираторных вирусных инфекций были выявлены у 92% детей; поражение ЖКТ - у 13,2%, ЦНС, сердечно сосудистой системы и кожи – у 2,2%, 0,24% и 2% соответственно. Этот период отличался самым большим количеством госпитализированных с MIS-C и тяжелой коморбидной патологией. Третий период характеризовался клиникой ОРВИ – у 93,6% госпитализированных, из них ринофарингит – у 45,2%, пневмония – у 34,8%. Гастроинтестинальную форму

COVID-19 наблюдали у 11,6%, симптомы со стороны ЦНС – у 1,9%, ССС – у 0,27%, экзантему – у 2,5%. MIS-C регистрировали у 5,8% детей. В четвертую волну назофарингит, ассоциированный с SARS-CoV-2, диагностировали у 16,9%, пневмонию – у 34,1%, поражение ЦНС – у 1%, сердца – у 0,38%, кожи – у 1,2%, MIS-C – у 9,6% госпитализированных. В период циркуляции Омикрона преобладали симптомы поражения ЖКТ (у 17,3%), пневмония характеризовалась нетяжелым течением (КТ-1), ее наблюдали лишь у 5% госпитализированных. Случаев MIS-C зарегистрировано не было. В этот период отмечался рост заболеваемости среди детей раннего возраста, которые переносили COVID-19 тяжелее: с фебрильной лихорадкой, обструкцией верхних и нижних дыхательных путей [58].

Изменения лабораторных маркеров при COVID-19 у детей выражены неярко, в отличие от взрослых. Вместе с тем, различные исследования демонстрируют разные, порой противоположные результаты. По-видимому, определенное влияние на эту ситуацию оказывают разные периоды пандемии и самого заболевания, разный возраст детей, особенности отбора участников, качество проведенных исследований и пр., например, Alkan G. с соавт., 2021 г. показали, что COVID-19 у детей характеризовался снижением уровней лимфоцитов (36%), лейкоцитов (19,2%) и значительным увеличением D-димеров (17,9%) и С-реактивного белка (20,7%) [186]. Другие авторы, напротив, указывают на наличие нормального или повышенного уровня лейкоцитов, умеренные нейтрофилез и лимфопению и отсутствие значимых изменений прочих показателей общеклинического анализа крови [32, 131, 140, 167, 399]. Метаанализ, проведенный Qi K. с соавт., 2021 г., включавший обследование в общей сложности 2874 ребенка с COVID-19, показал, что наиболее часто изменяющимися лабораторными маркерами были лейкопения (27 исследований), лимфопения (25 исследований), лимфоцитоз (19 исследований), повышение уровня С-реактивного белка (24 исследования), аланинаминотрансферазы (21 исследование), аспаратаминотрансферазы (19 исследований), увеличение уровня D-димера (11 исследований) [102, 167].

Изменения лабораторных показателей совершенно четко (также, как и у взрослых пациентов) коррелирует с тяжестью COVID-19. В случаях тяжелого течения заболевания чаще регистрировали тромбоцитопению, лейкоцитоз, лимфопению, значительное повышение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, тропонина, снижение уровня сывороточного натрия [102, 140, 167, 339].

Прошедшие 5 лет с начала пандемии показали, что несмотря на преобладание субклинических и легких форм у детей, SARS-CoV-2 инфекция может приводить к развитию у них серьезных осложнений. Описаны тяжелые поражения ЦНС, ассоциированные с COVID-19 [137, 210, 378, 334], регистрировались случаи повреждения миокарда, кардиогенного шока [215, 290, 295, 348, 356, 383,], более, чем в три раза во время пандемии увеличилось число вновь выявленных случаев целиакии, воспалительных заболеваний кишечника [51, 171, 297, 337] и т.д.

В настоящее время у детей рассматривают два отличных от выздоровления исхода COVID-19 (некоторые исследователи относят их к осложнениям): мультисистемный воспалительный синдром у детей и long COVID [291, 404]. Согласно определению CDC, мультисистемный воспалительный синдром у детей - это тяжелое гипервоспалительное состояние, характеризующееся лихорадкой и поражением многих органов, включая сердечную дисфункцию, а также шок, возникающий через 2–8 недель после заражения SARS-CoV-2 [112, 386, 292]. Схожее определение было дано экспертами ВОЗ [288]. С точки зрения клинических особенностей – это полиорганная недостаточность, требующая интенсивной терапии в условиях реанимационных отделений, с высоким риском летального исхода.

Long COVID (или post COVID-19, состояние после COVID-19), в отличие от MIS-C, рассматривается экспертами CDC как хроническое состояние, которое возникает после заражения SARS-CoV-2 и присутствует не менее 3 месяцев. Длительный COVID включает широкий спектр симптомов или состояний, которые могут улучшаться, ухудшаться или продолжаться [269].

Эксперты ВОЗ (консенсус от 16 февраля 2023 года) дают схожее определение случая long COVID, называя его «состоянием после COVID-19 у детей и подростков, возникающее у лиц с историей, подтвержденной или вероятной инфекции SARS-CoV-2, когда симптомы длятся не менее 2 месяцев, которые первоначально возникли в течение 3 месяцев после острого COVID-19» [82, 107]. К наиболее частым симптомам long COVID относят: лихорадку, головную боль, головокружение, боль в груди/животе/глазах/горле, боль в суставах/мышцах или отек, кашель, одышку, ощущение сердцебиения, тошноту, диарею, потерю аппетита, когнитивные расстройства, бессонницу, фотофобию, перепады настроения, боль/звон в ушах, симптомы нарушения осанки, различные сыпи и пр. Эксперты указывают, что «симптомы, описанные до сих пор у детей и подростков, неспецифичны и могут возникать при других детских инфекциях и заболеваниях. Из-за отсутствия эмпирических данных следует рассмотреть широкий список потенциальных симптомов long COVID-19, затрагивающих различные системы органов, пока не появятся дополнительные данные» [82]. Первоначальные оценки распространенности long COVID в детской популяции, основанные на опросе родителей, демонстрировали довольно высокие значения: 12,9% для детей в возрасте 2–11 лет и 14,5% для детей в возрасте 12–16 лет [142, 300]. В дальнейшем это состояние стало регистрироваться значительно реже и, по данным опроса, проведенного в марте 2023 года, симптомы, соответствующие определению случая long COVID, регистрировали лишь на 0,2% чаще в возрастной группе 2-11 лет и на 1,01% - у детей 12-16 лет по сравнению с контролем [301]. Эксперты предполагают, что более 60 миллионов человек в мире на сегодняшний день имели признаки long COVID [274, 279].

Национальная академия наук, инженерии и медицины (НАСЕМ) предлагает еще одно определение long COVID [169]. Оно достаточно объемное («Длинное определение COVID от НАСЕМ 2024 г.»), но полностью отражает современное понимание проблемы. Согласно этому определению [169]:

«Long COVID характеризуется различными вариантами. Полный перечень возможных признаков, симптомов и диагностируемых состояний может иметь

сотни вариантов. Любая система организма может быть вовлечена, и проявления могут быть следующими:

- отдельные или множественные симптомы, такие как одышка, кашель, постоянная усталость, недомогание после физической нагрузки, трудности с концентрацией внимания, изменения памяти, повторяющиеся головные боли, головокружение, учащенное сердцебиение, нарушение сна, проблемы со вкусом или обонянием, вздутие живота, запор и диарея;

- единичные или множественные диагностируемые состояния, такие как интерстициальное заболевание легких и гипоксемия, сердечно-сосудистые заболевания и аритмии, когнитивные нарушения, расстройства настроения, тревожность, мигрень, инсульт, тромбы, хроническое заболевание почек, синдром постуральной ортостатической тахикардии и другие формы дисавтономии, миалгический энцефаломиелит – синдром хронической усталости, синдром активации тучных клеток, фибромиалгия, заболевания соединительной ткани, гиперлипидемия, диабет и аутоиммунные заболевания, такие как волчанка, ревматоидный артрит и синдром Шегрена.

К важным особенностям long COVID следует отнести:

- возможность возникновения после бессимптомной, легкой или тяжелой инфекции SARS-CoV-2. Предыдущие инфекции могли быть распознаны или не распознаны;

- заболевание может длиться непрерывно с момента острой инфекции SARS-CoV-2 или иметь отсроченное начало в течение недель или месяцев после, казалось бы, полного выздоровления от острой инфекции;

- оно может поражать детей и взрослых, независимо от состояния здоровья, инвалидности или социально-экономического статуса, возраста, пола, сексуальной ориентации, расы, этнической группы или географического положения;

- может усугубить уже имеющиеся проблемы со здоровьем или проявиться в виде новых заболеваний;

- может варьировать от легкого до тяжелого и исчезнуть в течение нескольких месяцев или сохраняться в течение месяцев или лет;

- его можно диагностировать на основании клинических данных; ни один из имеющихся в настоящее время биомаркеров не позволяет однозначно определить наличие этого состояния;

- может повлиять на способность пациентов работать, посещать школу, заботиться о семье и заботиться о себе, что приводит к серьезным эмоциональным и физическим последствиям для пациентов, их семей и лиц, осуществляющих уход».

Таким образом, ясного понимания проблемы, четкого определения клинико-лабораторных маркеров у long COVID на сегодняшний день нет. По сути, long COVID – гетерогенный набор патофизиологических процессов, при котором безусловна только временная связь с перенесенным острым COVID-19. Все это определяет сложность диагностики этого состояния. Очевидно, что диагноз будет выставляться на основе факта перенесенного острого заболевания и по наличию широкого спектра жалоб и симптомов, отсутствовавших ранее. А поскольку лабораторных маркеров у long COVID нет, этот диагноз пополнит группу выставленных «по принципу исключения».

Патогенез long COVID пока до конца не ясен. В начале пандемии, когда преобладали тяжелые формы заболевания, это состояние относили к синдрому постинтенсивной терапии (PICS) [169]. Но в дальнейшем, когда long COVID стали регистрировать у пациентов, перенесших легкие и субклинические формы инфекции, стало очевидным, что это не PICS. На сегодня, в качестве основных причин, рассматривают персистенцию SARS-CoV-2, изменение кишечной микробиоты, аутоиммунные реакции, прайминг иммунной системы, связанный с молекулярной мимикрией, микрососудистое свертывание крови с эндотелиальной дисфункцией, дисфункциональную сигнализацию в стволе мозга и/или блуждающем нерве и пр. [101, 169, 250, 283, 312].

Наиболее часто в качестве причины развития long COVID рассматривают реактивацию хронических и персистентных инфекций (чаще речь идет о семействе герпесвирусов) на фоне иммунологической дисфункции, вызванной SARS-CoV-2 [76, 159, 169, 185, 190, 201, 203, 205, 210, 212, 239, 250,

265, 268, 312, 327]. Тем более, что ранее ассоциированный с Эпштейна-Барр вирусом синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит, болезнь системной непереносимости нагрузок) имеет очень много общих черт с состоянием после перенесенного COVID-19. Не исключено, что в ряде случаев за long COVID принимают именно реактивацию герпесвирусных инфекций, и в первую очередь это касается Эпштейна-Барр вируса [125, 159, 250]. Более того, показано, что вирус ВЭБ во время острого COVID-19 является предиктором длительного COVID [287].

Очевидно, что эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

### **1.3 Сочетанное течение SARS-CoV-2 и герпесвирусных инфекций. Ведущие причины реактивации персистирующих патогенов**

Вероятной причиной реактивации герпесвирусной инфекции может быть описанное в литературе изменение иммунологической реактивности организма человека под действием COVID-19, проявляющееся дисбалансом CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток [278]. С другой стороны, ранее было показано, что реактивация ВЭБ в культуре клеток происходит без значимого участия иммунной системы хозяина под влиянием внешних негативных факторов [278]. В этой связи не исключено, что SARS-CoV-2 может оказывать непосредственное воздействие на клетки, латентно инфицированные вирусами герпеса, вступая с ними в конкурентные отношения и тем самым вызывая реактивацию. В каждом из двух предполагаемых сценариев, SARS-CoV-2 создает благоприятные условия для перехода вирусов герпеса из латентного состояния к репродукции.

В литературе накапливаются данные о реактивации ВЭБ на фоне COVID-19 [403]. К примеру, было показано, что ДНК ВЭБ в крови выявлялась у 95% пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких, и у 84% без нее. Исследование наличия серологических маркеров герпесвирусных инфекций в группах пациентов с COVID-19, также продемонстрировало зависимость частоты выявления IgM VCA и IgG EA ВЭБ, IgM

к антигенам ВГЧ-6 от тяжести заболевания. По результатам этой работы были представлены доказательства роли SARS-CoV-2 в реактивации ВЭБ на 10–21-е сутки от момента обращения пациентов за медицинской помощью [82]. Подобных исследований в детской популяции крайне мало, что делает данную тему актуальной и определяет необходимость ее дальнейшего изучения.

У взрослых, ситуация несколько иная. Данных о реактивации герпесвирусов в результате перенесенного COVID-19 становится все больше. Так, американские ученые в 2021 году выявили, что реактивация хронической ВЭБ инфекции с появлением в крови титров IgM напрямую коррелирует с частотой развития long COVID (на тот момент это состояние носило название Post-COVID Conditions, PCC) [19, 83]. В этом же исследовании было показано, что выраженность активности специфичных к цитомегаловирусу Т-клеток ассоциировалась с частотой развития событий после перенесенного COVID-19 [287]. Ретроспективное исследование, которое включало наблюдение за 100 пациентами с тяжелой формой COVID-19 продемонстрировало, что у 56% обследованных в течение 10 дней наступала реактивация герпесвирусной инфекции: у 12% - вируса простого герпеса, у 58% - Эпштейна-Барр вируса и у 19% - цитомегаловируса [132]. Ряд исследований, касающихся описываемого явления представлен в Таблице 1. Статьи отбирали в базах PubMed, SCOPUS, eLibrary по ключевой фразе «reactivation of herpesviruses in patients with COVID-19» (полнотекстовые в свободном доступе).

Таблица 1 – Исследования, оценивающие частоту реактивации герпесвирусов у больных COVID-19

Число и характеристика пациентов	Основные результаты	Примечания/авторы
30 пациентов в возрасте 21-74 года, пережившие лабораторно подтвержденный COVID-19.	У 66,7% (20/30) пациентов с длительным течением COVID-19 и у 10% (2/20) из группы контроля была выявлена реактивация ВЭБ, $p < 0,001$ .	Активацию ВЭБ подтверждали определением VCA IgM, VCA IgG, EBNA-1 IgG и EA-D IgG в крови методом ИФА и ДНК ВЭБ в крови методом ПЦР. Gold J.E. с соавт., 2021 [216]

Продолжение Таблицы 1

Число и характеристика пациентов	Основные результаты	Примечания/авторы
100 пациентов с тяжелым течением COVID-19. Средний возраст 59 лет (диапазон 53-67). Исследование проводили в отделении интенсивной терапии (ОИТ) онкогематологии.	У 63 пациентов наблюдали реактивацию ГВ: 12% для ВПГ-1,2, 58% ВЭБ и 19% ЦМВ. Общая кумулятивная частота реактивации ГВ составила 56,1% [55,9–56,4] через 10 дней.	ДНК ВЭБ, ВПГ-1,2 и ЦМВ определяли в крови методом ПЦР. Saade A. с соавт. 2021 [214]
Большинство включенных пациентов были с тяжелыми формами COVID-19.	Суммарная кумулятивная оценка заболеваемости составила 38% для ВПГ-1,2, 19% для ЦМВ, 45% для ВЭБ, 18% для ВГЧ-6, 44% для ВГЧ-7 и 19% для ВГЧ-8.	Мета-анализ, включивший 32 исследования. Shafiee A. с соавт., 2023 [331]
217 пациентов, поступивших в Уханьскую инфекционную больницу к 12 марта 2020 г.	У 25,3% (55/217) пациентов была выявлена реактивация ВЭБ. В сравнение с контролем такие пациенты были старше ( $p < 0,001$ ), женщин среди них было больше ( $p = 0,02$ ).	Активацию ВЭБ и ЦМВ подтверждали определением VCA-IgG, EBNA-IgG, VCA-IgM, EA-IgG в крови с помощью ИФА. Meng, M. с соавт., 2022 [136]
Пациенты преимущественно проходили лечение в ОИТ. Их возраст варьировал от 2 до 99 лет с почти равным распределением по полу (48% мужчин и 52% женщин).	Распространенность активной инфекции ВЭБ, ВГЧ-6, ВПГ-1,2, ЦМВ, ВПГ-1 и ВВО в популяции COVID-19 составила 41%, 3%, 28%, 25%, 22% и 18% соответственно. Вероятность активной ВЭБ-инфекции у пациентов с тяжелой формой COVID-19 была в 6 раз выше, чем в контрольной группе без COVID-19, $p = 0,04$ .	Мета-анализ, включивший 36 исследований. Banko A. с соавт., 2023 [98]
67 пациентов старше 18 лет, госпитализированных в остром периоде COVID-19.	У 22,4% (15/67) пациентов обнаружили активную ВЭБ-инфекцию, у 4,5% (3/67) — ВГЧ-6. Авторы констатируют, что частота активации несколько больше, чем в здоровых когортах.	ДНК вирусов определяли в плазме крови методом ПЦР. Brooks V. с соавт., 2022 [177]
67 пациентов (средний возраст 37 лет), госпитализированных в первые 2 недели от начала клинических проявлений COVID-19	55,2% (37/67) пациентов были серопозитивными в отношении антител IgM капсидного антигена ВЭБ (VCA). Реактивация ВЭБ может быть связана с тяжестью течения COVID-19.	Реактивацию ВЭБ определяли по наличию в крови антител методом ИФА. Chen T. с соавт., 2021 [319]

## Продолжение Таблицы 1

Число и характеристика пациентов	Основные результаты	Примечания/авторы
88 пациентов от 18 до 65 лет с РСС.	У 72,3% (68/88) выявили реактивацию ГВ: ВЭБ - у 42,6% (29/68), ВГЧ-6 - у 25% (17/68), ВЭБ и ВГЧ-6 - у 32,4% (22/68). ДНК ЦМВ не обнаружили ни на каких биологических средах.	Выявление ДНК ВЭБ, ВГЧ-6, и ЦМВ в периферической крови, слюне и ротоглотке проводили методом ПЦР. Zubchenko, S. с соавт., 2022 [212]
145 взрослых пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ).	У 50% и 42% с тяжелой формой COVID-19 (ОРДС) наблюдали реактивацию ВПГ-1,2 и ЦМВ соответственно	Определение ДНК ВПГ-1,2 и ЦМВ методом ПЦР в крови и бронхоальвеолярном лаваже. Luyt С.Е. с соавт., 2022 [113]
83 взрослых пациента с SARS-CoV-2, госпитализированные в ОИТ для проведения ИВЛ.	У 21,7% (18/83) пациентов наблюдали реактивацию ВПГ-1,2 на слизистых оболочках в среднем через 17 дней	ДНК ВПГ-1,2 определяли в материале из очага поражения кожи или слизистой оболочки с помощью ПЦР. Chiesa A.F. с соавт., 2022 [209]
34 взрослых пациента, поступивших в ОИТ с COVID-19.	Виремия ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 выявлена у 82% (28/34), 15% (5/34) и 22% (7/34) пациентов соответственно. Реактивация ВЭБ произошла вскоре после поступления в отделение интенсивной терапии и была связана с более длительным пребыванием в отделении.	Обнаружение ДНК ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 проводили с помощью количественной ПЦР в цельной крови. Simonnet A. с соавт., 2021 [216]
117 пациентов с тяжелым течением COVID-19, в ОИТ, группа контроля – 126 пациентов с сепсисом из того же отделения без COVID-19.	У 16% (19/117) пациентов была выявлена реактивация ВЭБ, что сопоставимо с 14% (18/126) из контрольной группы без COVID-19 ( $p = 0,672$ ). У 9% (11/117) - реактивация ЦМВ, что сопоставимо с 13% (16/126) из контроля ( $P = 0,296$ ).	Реактивацию ВЭБ и ЦМВ подтверждали с помощью ПЦР. Naendrup J.H. с соавт., 2021 [330]
889 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Исследуемая популяция включала амбулаторных и стационарных пациентов.	Распространенность ВПГ-1,2 у пациентов с COVID-19 составила 2,81% (25/889) по сравнению с 0,77% в больничной популяции с отношением шансов 5,27. Распространенность ВВО у пациентов с COVID-19 составила 1,8% (16/889) по сравнению с 0,43% среди пациентов больниц, отношение шансов 5,26.	Наличие ГВ-инфекции подтверждали с использованием ИФА (титр антител). Katz J. с соавт., 2021 [254]

## Продолжение Таблицы 1

Число и характеристика пациентов	Основные результаты	Примечания/авторы
104 пациента, инфицированных SARS-CoV-2. Из них 42/104 (40,4%) были госпитализированы в ОИТ и 62/104 (59,6%) - в отделение субреанимации.	ДНК ВЭБ была обнаружена у 95,2% (40/42) пациентов ОИТ и у 83,6% (51/61) пациентов субреанимации. Другие оппортунистические вирусные инфекции не наблюдали.	Определяли анти-VCA, анти-EBNA, анти-CMV Ig G с использованием хемилюминесцентного анализа. Нагрузку ДНК ЦМВ и ДНК ВЭБ определяли с помощью ПЦР. Paolucci S. с соавт., 2021 [163]
431 пациент с COVID-19 и ОРДС, поступившие в ОИТ.	Реактивацию ЦМВ в крови наблюдали у 20,4% (88/431) больных.	Наличие ДНК ЦМВ в крови подтверждали с помощью ПЦР. Gatto I. с соавт., 2022 [147]
153 пациента госпитализированных с COVID-19.	У 26,1% (40/153) пациентов подтвердили реактивацию ВПГ-1 (у 31,1% (19/61) из дыхательных путей и у 24,7% (36/146) из крови).	ДНК ВПГ-1 определяли в крови, эндотрахеальных аспиратах, бронхо-альвеолярной жидкости. Meyer A. с соавт., 2021 [227]
122 пациента с ОРДС, связанным с COVID-19. Средний возраст составил 66 лет.	ГВ-инфекцию выявили у 38,5% (47/122) больных: 21,9% (27/122) – ВПГ-1, 10,7% (13/122) – ЦМВ, 5,7% (7/122) - коинфекция.	ДНК ЦМВ и ВПГ-1 определяли в респираторных образцах методом ПЦР. Reizine F. с соавт., 2021 [211]
25 пациентов с SARS-CoV-2, находящихся на ИВЛ.	У 83,3% (15/18) пациентов выделили ДНК ВПГ-1.	В жидкости бронхоальвеолярного лаважа или аспиратах из трахеи определяли ДНК ВПГ-1. Seeßle J. с соавт., 2021 [218]
95 взрослых пациентов с COVID-19 без дыхательной недостаточности и 92 донора (условно здоровых).	Выявили отсутствие достоверных различий между группами пациентов и доноров по частоте выявления IgG к ВПГ-1 (88–91,6%), ВПГ-2 (20–20,7%), ВЭБ (98,9–100%), ЦМВ (82,1–83,7%), ВГЧ-6 (48,4–51,1%); низкоавидных IgG к ВПГ-1,2 (6,5–8,4%); ВЭБ (2,2–6,3%) и ЦМВ (0–1,1%); IgM к ВПГ-1 (0%), ВПГ-2 (0–1,1%), ЦМВ (0–2,2%) и ВГЧ-6 (5,4–8,4%). Маркеры реактивации ВЭБ-инфекции (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA) достоверно чаще выявляли в группе пациентов – 70,5% и 56,8% (p < 0,05).	Определение специфических антител методом ИФА в крови. Соломай Т.В. с соавт., 2021 [55]

## Продолжение Таблицы 1

Число и характеристика пациентов	Основные результаты	Примечания/авторы
72 ребенка старше 1 года, пережившие COVID-19	ВЭБ обнаружили у 61,1% (44/72) пациентов, ВГЧ-6 – у 56,9% (41/72), ЦМВ – 41,7% (30/72), ВПГ-1,2 – у 15,3% (11/72). Моноинфекция установлена у 41 (56,9%) ребенка, комбинация вирусов – у 31, из них сочетание двух вирусов – у 22 (71,0%), трех вирусов – у 6 (19,3%), четырех вирусов – у 3 (9,7%) детей.	Определение специфических антител методом ИФА в крови и ДНК методом ПЦР в слюне, моче, крови. Савенкова М.С. с соавт., 2023 [53]

Данные, представленные в Таблице 1, и по частоте регистрации, и по выраженности наблюдаемого феномена имеют достаточно широкий разброс. Это вполне объяснимо, поскольку выборки значимо различались по основным характеристикам пациентов, срокам наблюдения и периодам заболевания. Часть исследований включала наблюдения в условиях стационаров, отделениях интенсивной терапии, часть – в амбулаторных условиях. Геноварианты SARS-CoV-2 также отличались в разных исследованиях, поскольку сбор данных не ограничивался определенным периодом пандемии. Тем не менее, очевидно, что среди всего семейства Herpesviridae, самым «реагирующим» на COVID-19 является Эпштейна-Барр вирус (Рисунок 1). И, видимо, именно он, этот вирус – одна из главных «инфекционных» причин развития long COVID.

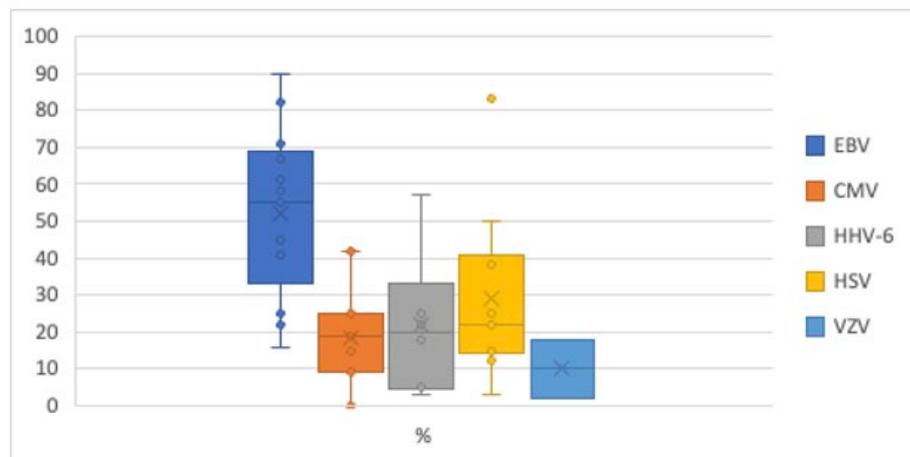


Рисунок 1 – Доля пациентов с реактивацией ГВ на фоне COVID-19 по данным исследований, представленным в Таблице 1

Публикаций, подтверждающих данное предположение, становится все больше [24, 79, 97, 98, 136, 147, 163, 176, 177, 209, 210, 211, 212, 214, 216, 218, 227, 241, 247, 254, 287, 313, 319, 324, 330, 331, 376]. Интерес к этому представителю семейства герпесвирусов связан со сходством клинической симптоматики long COVID и реактивации хронической ВЭБ-инфекции, о которых было написано выше: быстрая утомляемость, нарушение сна, «мозговой туман», цефалгии, артралгии, лихорадка, желудочно-кишечные жалобы, различные кожные высыпания и пр. [97, 214, 241, 313, 324, 376]. Более того, исследования показали, что обнаружение ДНК ВЭБ во время острой инфекции SARS-CoV-2 коррелировало с появлением симптомов Post-COVID Conditions (long COVID) через 30–60 дней после выздоровления [214]. Основываясь на этих результатах, Peluso M.J. с соавт., 2022 г., «сузили» возможный фенотип PCC (long COVID) у пациентов с реактивацией ВЭБ на фоне инфицирования SARS-CoV-2 и показали, что феномен реактивации может быть специфически связан с утомляемостью и неврологическими симптомами после перенесенного COVID-19 [241].

Причины, приводящие к реактивации персистирующих вирусов у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, находятся на этапе изучения. Существует несколько гипотез. Одним из возможных механизмов, с помощью которого ВЭБ индуцирует развитие long COVID, является повреждение клеток и нарушение митохондриальных путей. Предполагают, что измененный метаболический профиль и митохондриальный биогенез в обоих вирусах могут привести к устойчивой воспалительной реакции при сочетанном варианте инфицирования [110]. Доказано, что регуляторные белки ВЭБ, индуцируют деградацию белка p53, который обычно «управляет» репарацией повреждений ДНК и апоптозом [110, 176, 335]. Интересно, что SARS-CoV-2 также располагает молекулярными механизмами контроля над p53, что, в конечном итоге способствует беспрепятственной репликации и размножению вируса [110]. Еще один возможный механизм, посредством которого уже ВЭБ участвует в «утяжелении» инфекции SARS-CoV-2 описан Verma D. с соавт., 2021 г. Исследователи показали, что репликация ВЭБ в латентную фазу индуцирует

экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на эпителиальных клетках, облегчая проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки [294]. В то же время, промотор АПФ2 усиливает реакцию активатора транскрипции Z (Zta). Zta, в свою очередь, способствует реактивации латентного ВЭБ и его перехода в литическую фазу [176, 393].

Ведущим механизмом активации персистентных инфекций, при COVID-19, по мнению большинства экспертов, является запускающаяся при инфицировании SARS-CoV-2, дисрегуляция иммунной системы. Речь, в первую очередь, идет о снижении активности клеточного звена адаптивного иммунитета, в частности, количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), которые отвечают за «первую линию» формирования иммунного ответа, поддерживающего герпесвирусы в состоянии латенции [176, 270]. В исследованиях Chen T. с соавт., 2021 г., показано, что число CD3+CD8+ клеток у пациентов с ко-инфекцией (коронавирусной и ВЭБ) было на порядок ниже, чем у пациентов с моновариантом SARS-CoV-2 [319]. Авторы считают, что цитотоксические лимфоциты можно рассматривать как своего рода «краеугольный камень» ВЭБ-специфического иммунного контроля [335]. И именно эта субпопуляция лейкоцитов истощается у пациентов с COVID-19. Исследование Раоlусси с соавт., 2021 г., позволило выявить корреляцию между сниженным количеством CD3+CD8+ и NK-клеток, уровнями ДНК ВЭБ и тяжестью COVID-19 [163].

Еще в 2004 году, изучая состояние субпопуляций Т-клеток при атипичной пневмонии, ассоциированной с SARS, Li T. с соавт. показали, что острая фаза заболевания сопровождалась резким снижением CD4+ и CD8+ Т-клеток и выраженной лейкопенией у 80% пациентов [50, 115]. Количество CD3+CD8+ при этом, нормализовывалось лишь спустя 2-3 месяца, а CD3+CD4+ - через год и более. При COVID-19 были зарегистрированы схожие изменения, характеризующиеся выраженной лимфопенией и депрессией клеточного звена иммунного ответа [17, 26, 245, 304, 333, 400]. Минимальных значений уровень CD3+ клеток достигал на 4-6 день от начала болезни, а восстановление показателей до нормальных значений происходило в течение года [50, 121, 270, 272, 376]. Кроме того, исследования

показали, что SARS-CoV-2 способен снижать продукцию интерферонов, особенно IFN $\gamma$ , обладающего, как известно, способностью ингибировать репликацию вирусов, в т.ч. за счет ускорения дифференцировки CD3+CD4+ (Th0-клетки) в Th1-клетки через реализацию механизма «петли положительной обратной связи» [240, 245, 358]. Изменения в работе иммунной системы при COVID-19 получили свое название – «SARS-CoV-2 феномен лимфоцитарного «истощения» у инфицированных» [50, 334]. Предполагают, что в основе нарушений – прямое цитотоксическое действие вируса на лимфоциты и индукция апоптоза этих клеток [25, 121]. С другой стороны, есть публикации, которые указывают на увеличение активности клеток, относящихся к пулу CD3+CD8+, увеличение числа Т-хелперов 17 и нарушение функции Т-регуляторных клеток у пациентов, перенесших COVID-19 [3, 17, 28, 85]. С этими изменениями связывают развитие постковидного синдрома, но при этом указывают, что иммунный статус у реконвалесцентов различается [17, 287]. Стоит подчеркнуть, что практически все публикации, касающиеся оценки состояния работы иммунной системы, описывают взрослую популяцию.

Таким образом, исходы инфицирования SARS-CoV-2 различаются: от полного выздоровления до формирования клиники long COVID с возможным развитием мультиорганным поражением и неблагоприятного исхода. И тот и другой вариант событий после перенесенного острого COVID-19 у детей регистрировался не так уж и часто. Самым распространенным «выходом» из периода острого заболевания и по данным литературы, и по результатам собственного наблюдения был отличающийся по длительности период восстановления, который чаще проявлялся симптомами астении, длительного субфебрилитета, когнитивными нарушениями [5, 24, 118, 121, 270, 321]. Немалая доля переболевших отмечала учащение случаев острых респираторных инфекций [24]. Причины таких событий до конца не изучены. Проводимые исследования дополняют понимание возможных механизмов, к которым, вполне обоснованно, можно отнести как иммуносупрессию, ассоциированную с SARS-CoV-2, так и реактивацию персистирующих вирусов из семейства herpesviridae.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объекты и дизайн исследования

Исследование проводилось на клинической базе кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России – ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова» в период с января 2018 по декабрь 2024 годов.

Распространенность герпесвирусных инфекций среди госпитализированных за исследуемый период, оценивали по соотношению положительных результатов ко всем случаям специфического лабораторного обследования. Определяли ДНК (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) герпесвирусов и антител к ним (IgM, IgG VCA EBV, IgG EA EBV, IgM EBNA; IgM CMV, IgG CMV с определением авидности) в крови детей с наличием клинических признаков инфекционного мононуклеоза или мононуклеозоподобного синдрома (продолжительная лихорадка и/или генерализованная лимфаденопатия и/или гепато/спленомегалия), госпитализированных или консультированных амбулаторно на базе консультативно-диагностического отделения РКИБ. Таких случаев за период с 2018 по апрель 2024 гг. было зарегистрировано 16819. Источником данных служили статистические журналы учета показателей госпитальной заболеваемости ГАУЗ РКИБ, лабораторные журналы результатов исследований и электронная база данных LOTUS, внедренная в работу стационара и поликлинического отделения. Отбор и анализ данных проводили с разрешения администрации больницы (главный врач – Гатауллин М.Р.).

Необходимое количество участников исследования определяли по формуле, учитывающей известную численность популяции [42]:

$$n = \frac{t^2 * P * Q * N}{\Delta^2 * N + t^2 * P * Q}, \text{ где} \quad (1)$$

$t^2$  – критерий достоверности (чаще всего равен 2)

$\Delta$  – предельно допустимая ошибка (в медицинских исследованиях как правило 5%).

$N$  – объем генеральной совокупности.

$P$  – доля случаев, в которых встречается изучаемый признак.

$Q$  – доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак ( $100-P$ ).

$$n = (2^2 \times 40 \times 60 \times 16800) / (5^2 \times 16800) + (2^2 \times 40 \times 60) = 94$$

Таким образом, согласно представленным расчетам, описываемая группа должна включать 94 человека. Для удобства вычислений, было решено увеличить количество участников в каждой группе до 100 человек. Их отбирали из массива «положительных результатов лабораторных данных» методом случайной выборки в зависимости от поставленной задачи.

В электронной базе поиск осуществляли по ключевым словам (шифр диагноза по МКБ 10) «герпесвирусная инфекция», «инфекционный мононуклеоз», «Эпштейна-Барр вирусная инфекция», «цитомегаловирусная инфекция», «ВГЧ-6-инфекция» и по шифру нозологии по МКБ 10: B27.0, B27.1, B27.8, B.27.9, B00.8, B.25.1, B33.8.

Отбирали только пациентов в возрасте от 0 до 18 лет.

Всего было выявлено 6554 больных с подтвержденной активной ГВ инфекцией. Эти пациенты составили базу, из которой в дальнейшем, методом случайного отбора, извлекались данные в зависимости от решаемой задачи: дети с инфекционным мононуклеозом (ИМН), мононуклеозоподобным синдромом (МНПС), ассоциированным с герпесвирусами (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) в варианте моноинфекции, или дети с ИМН/МНПС в сочетании с COVID-19 (Таблица 2). Таким образом, для оценки влияния SARS-CoV-2 на этиологические и клинико-эпидемиологические особенности ИМН/МНПС, методом случайной выборки среди пациентов детского возраста было отобрано 200 участников: 100 – с активными ГВ + SARS-CoV-2 инфекциями и 100 – с ГВ без сочетания с COVID-19. Все пациенты второй группы тестировались на отсутствие IgM к SARS-CoV-2 в крови и РНК либо антигена вируса методами ПЦР/ИХА в смыве из носоглотки.

Для оценки клинико-эпидемиологических и лабораторных различий между SARS-CoV-2 инфекцией, протекавшей в моноварианте и в сочетании с герпесвирусной инфекцией данные также методом случайной выборки извлекали из базы внутрибольничной системы LOTUS. Всего было отобрано 100 пациентов с диагнозом COVID-19 и 100 – с сочетанной SARS-CoV-2 и ГВ инфекцией (Таблица 2).

Влияние перенесенного COVID-19 на этиологическую структуру возбудителей и клинико-эпидемиологические особенности инфекционного мононуклеоза/мононуклеозоподобного синдрома проводили в ретроспективном исследовании с участием 200 пациентов, которым был выставлен соответствующий диагноз. Из них – 100 детей, проходили стационарное лечение до начала пандемии COVID-19 (2018-2019 гг.) и 100 детей с диагнозом ИМН/МНПС и наличием IgG (но не IgM) к SARS-CoV-2 и отрицательных результатов обследования смывов из носоглотки на определение РНК либо антигена вируса методами ПЦР/иммунохроматографического анализа (ИХА), т.е. это были пациенты, переболевшие COVID-19.

Состояние клеточного иммунитета и цитокиновый профиль оценивали у 100 больных: 58 – у детей с активной герпесвирусной инфекцией в сочетании с наличием IgG к SARS-CoV-2 и отрицательными результатами ПЦР/ИХА для РНК вируса в смыве из носоглотки (ГВИ), 15 – с сочетанием маркеров активной ГВ инфекции и острого COVID-19 (микст-) и 27 – острый COVID-19 без признаков активной ГВ-инфекции (COVID). С учетом клинико-anamnestических данных, результатов серологического и молекулярно-генетического обследования, случаи активной герпесвирусной инфекции дополнительно стратифицировали на группы с первичной герпесвирусной инфекцией и ее реактивацией.

Общий дизайн исследований представлен в Таблице 2.

Таблица 2 – Дизайн исследования

Раздел исследования	Группы пациентов/объектов исследования	Сроки проведения. Дизайн
Оценка распространенности активной герпесвирусной инфекции среди детей, госпитализированных в РКИБ	Журналы статистического учета, электронная база данных больных РКИБ, лабораторные журналы. 16819 проведенных анализов для выявления ДНК и антител герпесвирусов в крови, 6554 положительных результата	Январь 2018 - апрель 2024 годов. Дескриптивное (описательное) исследование
Оценка влияния пандемии COVID-19 на структуру возбудителей ИМН/МНПС	Электронная база данных больных РКИБ, Медицинские карты стационарного больного (ф. 003/у), статистические журналы учета показателей госпитальной заболеваемости ГАУЗ РКИБ, лабораторные журналы результатов исследований.	Январь 2018 - апрель 2024 годов. Одномоментное аналитическое исследование
Оценка клинико-лабораторных различий сочетанной SARS-CoV-2 и ГВ инфекции и ИМН/МНП, ассоциированных с ГВ	100 детей с активными ГВ + SARS-CoV-2 инфекциями и 100 – с ГВ без сочетания с COVID-19.	2021-2024 гг. Ретроспективное сравнительное исследование
Оценка клинико-лабораторных различий сочетанной SARS-CoV-2 и ГВ инфекции и моноинфекции SARS-CoV-2	100 детей с активными ГВ + SARS-CoV-2 инфекциями и 100 – с COVID-19 без активной герпесвирусной инфекции. 60 человек – с клиникой ИМН/МНПС для оценки работоспособности предложенных on-line калькуляторов (приложение 2 и 3)	2021-2024 гг. Ретроспективное сравнительное исследование
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. Ретроспективное сравнительное исследование
Оценка состояния клеточного иммунитета и цитокинового профиля	100 больных: 58 – детей с ГВИ, 15 – с микст- и 27 – с COVID-19.	2022 - декабрь 2024 гг. Одномоментное аналитическое исследование

## Продолжение Таблицы 2

Раздел исследования	Группы пациентов/объектов исследования	Сроки проведения. Дизайн
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 (Приложение 1). Общее количество ответивших - 136 человек. Анализ данных по дальнейшим госпитализациям в РКИБ (электронная база учета госпитализированных больных).	2021 - февраль 2025 года. Ретроспективное сравнительное исследование

## 2.2 Методы лабораторного исследования

Все пациенты проходили стандартное лабораторное обследование, включавшее: общеклинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови с определением АЛТ/АСТ, мочевины, С-реактивного белка (СРБ) и пр. Дополнительно для выявления этиологии заболевания проводили определение РНК SARS-CoV-2 в смыве из носоглотки и ДНК ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 в крови (количественный метод). Кроме того, в крови больных определяли антитела к SARS-CoV-2 (IgM, IgG) и герпесвирусам: IgM капсидному антигену (АГ) ВЭБ, IgG к капсидному, раннему и ядерному антигенам ВЭБ, IgM и IgG (с авидностью) к АГ ЦМВ, IgG к АГ ВГЧ-6.

Концентрацию цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем производства Вектор-Бест (Россия). Образцы венозной крови собирали утром на 2-3 сутки после госпитализации (в среднем на 5-7 день от начала клинической симптоматики).

Для оценки клеточного звена адаптивного иммунитета, сразу после верификации этиологии заболевания (2-3 день госпитализации, 5-7 день от начала появления клинических симптомов), забирали образцы венозной крови. В день забора (в течение 2-3 часов) на проточном цитофлуориметре (BD FACSCanto II) с

использованием моноклональных антител (FITC/PE, тест-системы ООО «Сорбент») в крови определяли Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD4+), Т-цитотоксические лимфоциты (CD8+), активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+), натуральные киллеры (CD3-CD16+CD56+), Т-киллеры (CD3+CD16+CD56+) и В-лимфоциты (CD20+).

### 2.3 Методы статистической обработки данных

Полученные данные обработаны с помощью статистических программ *STATISTICA 8.0*, *Microsoft Excel 2007*, *on-line* сервиса для статистической обработки данных медицинских исследований <https://www.medstatistic.ru/> и StatTech v. 4.8.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью теста *Шаниро-Уилка*. Равенство дисперсий распределений признаков проверяли с помощью *F*-теста. Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости ( $p$ ), равном  $0,05$ . В случае невыполнения данного условия использовали непараметрические методы статистического анализа. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде среднего значения ( $M$ ) и 95% доверительного интервала ( $\pm 1,96 SD$ ). При распределении признака, отличном от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану ( $Me$ ), из мер рассеяния – межквартильный размах (МКР, значения 25-го и 75-го перцентилей). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами использовали двусторонний *t*-критерий Стьюдента (модифицированный в группах с различными дисперсиями) для независимых выборок в случае нормального распределения признака и критерий Манна-Уитни – при распределении, отличном от нормального. Сравнение категориальных данных проводили с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера (при малом количестве наблюдений). Для оценки связи двух признаков ( $r$ ) использовали непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполняли с использованием метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых (программа *StatTech v. 4.8.0*). Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Были разработаны две прогностические модели для определения вероятности диагноза микст-инфекции (COVID-19 и ИМН/МНПС, обусловленные герпесвирусами) и моноинфекций: COVID-19 и ИМН/МНПС, обусловленные герпесвирусами (ВЭБ, ЦМВ или ВГЧ-6).

Для определения вероятности диагноза COVID-19 или «микст-инфекция», наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (2)$$

$$z = 1,755 + 1,369X_{\text{Наличие}} + 0,113X_{\text{Максимальная кратность рвоты}} + 0,738X_{\text{Жидкий стул: мах кратность}} - 0,151X_{\text{ОАК лейкоциты } 10^9 \text{ (число)}} + 0,915X_{\text{ОАК эритроциты } 10^{12} \text{ (число)}} + 0,008X_{\text{ОАК тромбоциты } 10^9 \text{ (число)}} - 0,082X_{\text{ОАК нейтрофилы \% (число)}} - 0,131X_{\text{ОАК лимфоциты \% (число)}} - 0,013X_{\text{Биохимия АЛТ}} + 0,034X_{\text{Биохимия АСТ}}$$

где  $P$  – оценка вероятности COVID-19,  $z$  – значение логистической функции,  $X_{\text{Наличие}}$  – Респираторный синдром 1 да 0 нет (0 – Отсутствие, 1 – Наличие),  $X_{\text{Максимальная кратность рвоты}}$  – Максимальная кратность рвоты,  $X_{\text{Жидкий стул: мах кратность}}$  – Жидкий стул, максимальная кратность,  $X_{\text{ОАК лейкоциты } 10^9 \text{ (число)}}$  – ОАК лейкоциты  $10^9$  (число),  $X_{\text{ОАК эритроциты } 10^{12} \text{ (число)}}$  – ОАК эритроциты  $10^{12}$  (число),  $X_{\text{ОАК тромбоциты } 10^9 \text{ (число)}}$  – ОАК тромбоциты  $10^9$  (число),  $X_{\text{ОАК нейтрофилы \% (число)}}$  – ОАК нейтрофилы % (число),  $X_{\text{ОАК лимфоциты \% (число)}}$  – ОАК лимфоциты % (число),  $X_{\text{Биохимия АЛТ}}$  – Биохимия АЛТ,  $X_{\text{Биохимия АСТ}}$  – Биохимия АСТ.

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Псевдо- $R^2$  Найджелкерка составил 60,7%.

Для определения вероятности диагноза ИМН/МНПС или «микст-инфекция», наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (3)$$

$$z = 15,631 + 1,655X_{\text{Наличие боли в горле}} - 5,110X_{\text{Наличие боли в животе}} - 5,576X_{\text{Наличие болезненности ЛУ}} + 1,740X_{\text{Увеличение печени в т.ч. УЗИ}} + 2,334X_{\text{Увеличение селезенки в т.ч. УЗИ}} - 3,362X_{\text{Наличие ГЛС}} + 3,474X_{\text{Наличие сыпи}} + 4,089X_2 \text{ степень увеличения миндалин} + 7,298X_3 \text{ степень увеличения миндалин} - 1,432X_{\text{Наличие респираторного синдрома}} - 3,689X_{\text{Максимальная кратность рвоты}} - 0,986X_{\text{Жидкий стул: мах кратность}} + 0,010X_{\text{ОАК тромбоциты } 10^9 \text{ (число)}} - 0,209X_{\text{ОАК нейтрофилы \% (число)}} - 0,272X_{\text{ОАК лимфоциты \% (число)}}$$

где  $P$  – оценка вероятности наличия ИМН,  $z$  – значение логистической функции,  $X_{\text{Наличие боли в горле}}$  – Боль в горле (0 – Отсутствие боли в горле, 1 – Наличие боли в горле),  $X_{\text{Наличие боли в животе}}$  – Боль в животе (0 – Отсутствие боли в животе, 1 – Наличие боли в животе),  $X_{\text{Наличие болезненности ЛУ}}$  – Болезненность ЛУ 1 да 0 нет (0 – Отсутствие, 1 – Наличие болезненности ЛУ),  $X_{\text{Увеличение печени в т.ч. УЗИ}}$  – Увеличение печени в т.ч. УЗИ,  $X_{\text{Увеличение селезенки в т.ч. УЗИ}}$  – Увеличение селезенки в т.ч. УЗИ,  $X_{\text{Наличие ГЛС}}$  – Гепатолиенальный синдром (0 – Отсутствие ГЛС, 1 – Наличие ГЛС),  $X_{\text{Наличие сыпи}}$  – Сыпь (0 – Отсутствие сыпи, 1 – Наличие сыпи),  $X_2$  степень увеличения миндалин – Степень увеличения миндалин (0 – 1 степень увеличения миндалин, 1 – 2 степень увеличения миндалин),  $X_3$  степень увеличения миндалин – Степень увеличения миндалин (0 – 1 степень увеличения миндалин, 1 – 3 степень увеличения миндалин),  $X_{\text{Наличие респираторного синдрома}}$  – Респираторный синдром (0 – Отсутствие респираторного синдрома, 1 – Наличие респираторного синдрома),  $X_{\text{Максимальная кратность рвоты}}$  – Максимальная кратность рвоты,  $X_{\text{Жидкий стул: мах кратность}}$  – Жидкий стул: мах кратность,  $X_{\text{ОАК тромбоциты } 10^9 \text{ (число)}}$  – ОАК тромбоциты  $10^9$  (число),  $X_{\text{ОАК нейтрофилы \% (число)}}$  – ОАК нейтрофилы % (число),  $X_{\text{ОАК лимфоциты \% (число)}}$  – ОАК лимфоциты % (число).

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Псевдо- $R^2$  Найджелкерка составил 83,9%.

Оценку дискриминационной способности регрессионных моделей проводили с помощью ROC-анализа.

### **ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ SARS-COV-2- И ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Примерно с середины 2020 года, структура заболеваний, приведших к госпитализации в Республиканскую клиническую инфекционную больницу имени профессора А.Ф. Агафонова кардинально изменилась. Причиной тому послужило распространение по миру SARS-CoV-2. Для взрослых поводом для стационарного лечения стали тяжелые и крайне тяжелые формы болезни, но дети, в целом, тяжело не болели. Однако объявленная ВОЗ пандемия, определила новые требования к работе инфекционной службы, что, отчасти, и привело к такой ситуации у детей. Кроме того, на изменения структуры общей инфекционной заболеваемости повлияли жесткие противоэпидемические мероприятия, развернутые по всему миру. Профилактика распространения COVID-19, по понятным причинам, затронула практически все инфекции с аэрозольным и фекально-оральным механизмами передачи.

Несмотря на это, начиная с 2021 года, врачи стационара и, в особенности, амбулаторного отделения РКИБ, стали отмечать рост числа больных с реактивацией герпесвирусных инфекций. Клинические симптомы у этих больных определяли необходимость дифференциального диагноза с COVID-19, респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей, инфекционным мононуклеозом и, нередко, мультисистемным воспалительным синдромом у детей (MIS-C) и long COVID.

Для оценки общей распространенности герпесвирусных инфекций среди госпитализированных и влияния на нее пандемии COVID-19 провели анализ частоты регистрации случаев положительных результатов лабораторного обследования у детей, госпитализированных или консультированных амбулаторно на базе консультативно-диагностического отделения РКИБ по поводу наличия клинических признаков инфекционного мононуклеоза или мононуклеозоподобного синдрома (продолжительная лихорадка и/или

генерализованная лимфаденопатия и/или гепато/спленомегалия) за период с января 2018 по апрель 2024 года. Из анализа намеренно исключили пациентов с типичными проявлениями заболеваний, обусловленных  $\alpha$ -герпесвирусами. Это связано с отсутствием необходимости в проведении дифференциального диагноза (ввиду специфической клинической симптоматики активных ВПГ-1, ВВО инфекций) и крайне редкими, в отличие от взрослых пациентов, случаями реактивации этих вирусов у детей на фоне COVID-19. Интерес представляли именно случаи реактивации персистирующей герпесвирусной инфекции, спровоцированные инфицированием SARS-CoV-2. К таким представителям семейства Herpesviridae, по данным литературы и собственным наблюдениям, относятся Эпштейна-Барр вирус, цитомегаловирус и ВГЧ-6.

Всего за период с 2018 по апрель 2024 гг. было выявлено 16819 случаев госпитализаций/консультаций детей с направительными диагнозами: ИМН/МНПС, ВЭБ-, ЦМВ- или ВГЧ-6 инфекция. Положительные результаты лабораторного обследования были получены в 39% (6554) случаев, что совпадает с данными, опубликованными ранее [331].

*Таким образом, наличие симптомов длительной лихорадки, лимфаденопатии и гепатоспленомегалии только в 40% случаев связано с активной герпесвирусной инфекцией. Это вполне предсказуемо, поскольку указанные симптомы не специфичны, особенно в отдельности, и могут регистрироваться у больных с разной инфекционной патологией.*

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

Проанализированы этиологические причины ИМН/МНПС у детей, госпитализированных в РКИБ, с признаками активной герпесвирусной инфекции в период с января 2018 по декабрь 2023 годов. Проведена оценка «вклада» Эпштейна-Барр вируса, цитомегаловируса и ВГЧ-6 в развитие клиники активной инфекции. Речь, в данном случае, шла и о первичном инфицировании, и о реактивации.

Данные извлекались из общепольничной электронной базы LOTUS, в которую включены сведения о всех пациентах, находившихся на госпитализации в РКИБе, и из лабораторных журналов. Учитывали общее количество обследованных и положительные результаты. Данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Результаты лабораторного обследования пациентов детского возраста, госпитализированных в РКИБ с клиническими симптомами ИМН/МНПС

Год	определение ДНК ВЭБ в крови			определение ДНК ЦМВ в крови			определение ДНК ВГЧ-6 в крови		
	всего	положит. результат (аб.знач.)	%	всего	положит. результат (аб.знач.)	%	всего	положит. результат (аб.знач.)	%
2018	963	250	26	453	47	10	1125	520	46
2019	1083	314	29	448	37	8	1392	649	47
2020	129	31	24	454	25	5	989	414	41
2021	1703	483	28	1118	123	11	1626	630	39
2022	2632	636	24	2095	195	9	2463	833	34
2023	3237	858	27	2640	232	9	2447	998	41

Из данных, представленных в Таблице 3 видно, что отмечается общий рост количества обследованных на герпесвирусы пациентов. Это, в какой-то мере, связано с увеличением возможностей лабораторной диагностики, но и четко указывает на рост количества больных с клиническими признаками ИМН/МНПС, требующих верификации этиологического диагноза. «Провал» количества обследованных в 2020 году с последующим восстановлением, связан с ограничениями, введенными в период пандемии.

Проведена оценка динамики числа госпитализаций больных с герпесвирусными инфекциями, проявляющимися симптомами ИМН/МНПС за этот же временной период. Данные представлены на Рисунке 2.

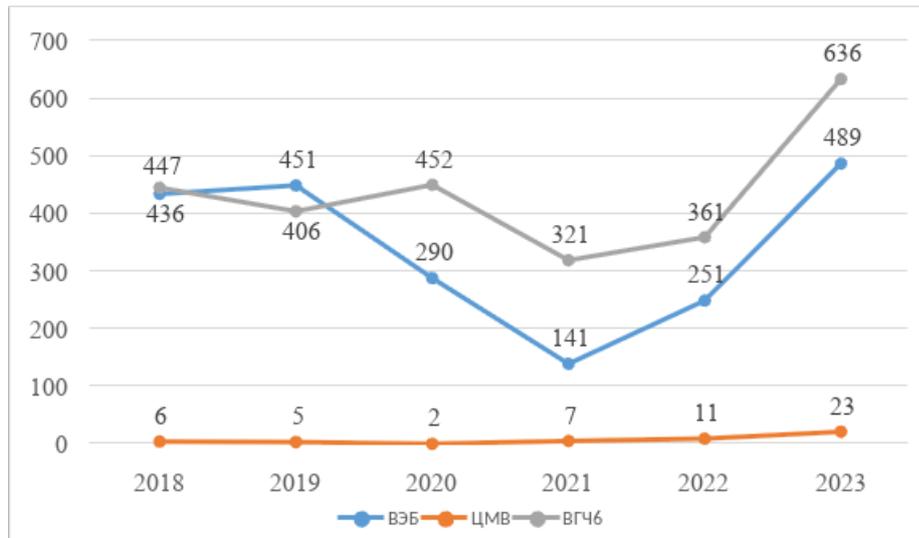


Рисунок 2 – Динамика показателей госпитализации пациентов в возрасте 0-18 лет с диагнозом ИМН/МНПС по годам (данные представлены в абс. значениях)

Начиная с 2022 года, несмотря на все еще действующие ограничения, связанные с пандемией, отмечается рост числа пациентов, госпитализированных в РКИБ с диагнозом «ИМН/МНПС». Частота регистрации ВЭБ в 2023 году в сравнении с 2018 годом увеличилась на 12%, ВГЧ-6 – на 42%, ЦМВ – на 383%. Самый высокий показатель роста, в сравнении с 2018 годом отмечен для приобретенной ЦМВ-инфекции, количество госпитализированных с этим диагнозом увеличилось в среднем в 4 раза, правда, 23 человека за год для инфекционного стационара цифра очень небольшая. Ситуация с ВЭБ и, особенно, с ВГЧ-6 иная. Детей с инфекциями, ассоциированными с этими возбудителями в разы больше. Особенно это касается ВГЧ-6 инфекции, количество пациентов с этим диагнозом увеличилось в сравнении с 2018 годом в 1,5 раза. И это объективный показатель, поскольку никаких новых лабораторных методов диагностики за этот период в РКИБе внедрено не было. Схожую картину роста заболеваемости демонстрирует и ВЭБ-инфекция.

Таким образом, начиная с 2021 года, отмечается рост показателей заболеваемости герпесвирусными инфекциями, протекающими с развитием симптоматики ИМН/МНПС. Самой частой этиологической причиной из них стал ВГЧ-6. Детей с таким диагнозом за последние 6 лет госпитализируют в среднем в 1,5 раза чаще.

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

В настоящее время активно изучается возможность одновременного участия в формировании патологического процесса сразу нескольких возбудителей. Это может быть сочетанная инфекция в случае одновременного заражения, либо суперинфекция, если заражение другим возбудителем наслаивается на уже имеющееся инфекционное заболевание [74, 78]. Ожидаемо, что взаимное влияние таких серьезных патогенов как SARS-CoV-2 и герпесвирусы при сочетанном инфицировании либо суперинфекции изменит типичную клиническую симптоматику и, вероятно, прогноз обоих заболеваний. Проведена оценка основных анамнестических и клинических характеристик, лабораторных показателей пациентов, госпитализированных в РКИБ в период пандемии с клиникой ИМН/МНПС (длительная лихорадка и/или лимфаденопатия и/или гепатоспленомегалия). У всех участников были лабораторно доказаны моно- или смешанная ВЭБ, ЦМВ или ВГЧ-6 с SARS-CoV-2 инфекции.

Было отобрано 100 пациентов с сочетанным вариантом инфекции (микст-, ГВ«+» SARS-CoV-2«+») и 100 - с ГВ инфекцией в моноварианте (ГВИ, ГВ«+» SARS-CoV-2«-»). Доля различных герпесвирусов в общей структуре у пациентов представлена в Таблице 4 и на Рисунке 3:

Таблица 4 – Доля различных герпесвирусов в общей структуре возбудителей ИМН/МНПС у детей в зависимости от инфицирования SARS-CoV-2

Этиология	микст-, n=100	ГВИ, n=100	p <sup>1</sup>
ВЭБ <sup>2</sup>	34	60	<0,001
ЦМВ	1	8	0,125
ВГЧ-6	45	1	<0,001
ВЭБ+ЦМВ	2	7	0,173
ВЭБ+ВГЧ-6	17	23	0,377
ЦМВ+ВГЧ-6	0	1	-
ВЭБ+ЦМВ+ВГЧ-6	1	0	-

Примечание – <sup>1</sup> – уровень статистической значимости различий (критерий хи-квадрат/точный критерий Фишера)

<sup>2</sup> – общее количество случаев, выделенных ДНК, включая моно- и микст- варианты.

Из данных Таблицы 4 видно, что у пациентов с сочетанной ГВ и SARS-CoV-2 инфекцией ДНК ВГЧ-6, как «моновозбудитель», выделяли статистически значимо чаще,  $p < 0,001$ . Этиологическая структура ИМН/МНПС, без сочетанного инфицирования с SARS-CoV-2, не отличалась от «классических» популяционных характеристик. В этой группе, ожидаемо, преобладал ВЭБ,  $p < 0,001$ .

Статистически значимые различия получены и при оценке суммарной частоты случаев выделения ДНК ГВ (и в моно-, и в микст-вариантах) при ИМН/МНПС без и в сочетании с SARS-CoV-2. Данные представлены на Рисунке 3.

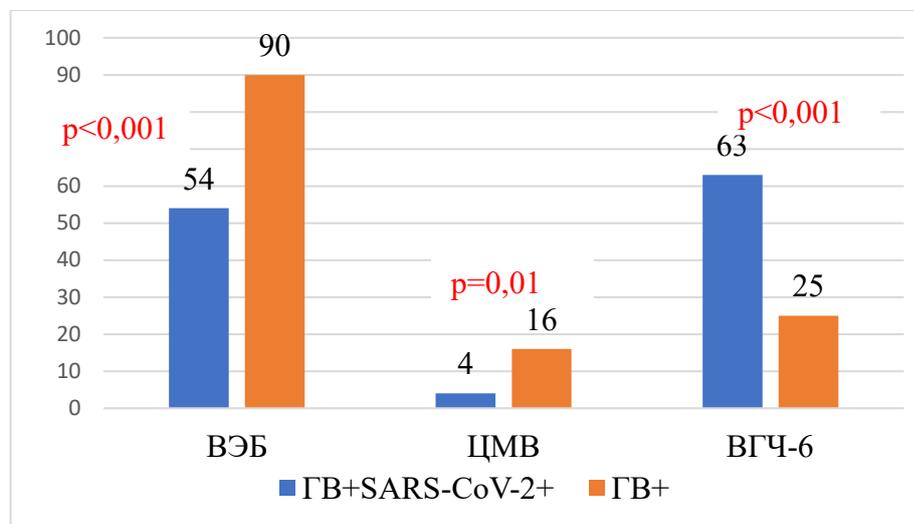


Рисунок 3 – Общее число положительных результатов при обследовании на наличие ДНК ВЭБ/ЦМВ/ВГЧ-6 в сравниваемых группах (включая в моно- и микст-вариантах), данные приведены в абсолютных значениях

Полученные данные указывают на наличие взаимосвязи между заражением SARS-CoV-2 и частотой случаев активной ВГЧ-6 инфекции. Возможности оценить характер активности возбудителя (первичная инфекция или реактивация) не было, поскольку на момент проведения исследования доступных коммерческих тест систем для определения IgM к ВГЧ-6 не было, однако известно, что первичная встреча с вирусом классически проявляется клиникой внезапной экзантемы (не инфекционного мононуклеоза). Также известно, что в иммуносохранном организме ВГЧ-6 клинически себя, практически, не проявляет. Данные литературы указывают на то, что он может быть и возбудителем ИМН, но лишь у небольшого процента в популяции без COVID-19 [21, 40, 195].

Хорошо известно, что ВЭБ – основная причина развития ИМН, его регистрируют у 80-90% заболевших. Современной особенностью группы заболеваний, протекающих с клиникой мононуклеозоподобного синдрома, является возможность сочетанного инфицирования несколькими герпесвирусами одновременно [21, 40]. В представленном исследовании тоже регистрировались подобные случаи. Данные приведены на Рисунке 4.

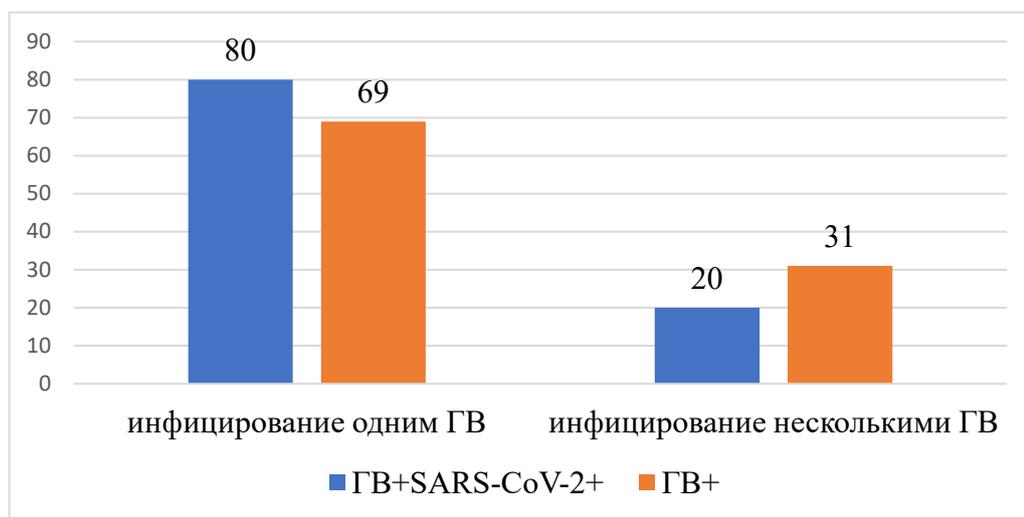


Рисунок 4 – Количество пациентов с ИМН/МНПС с моно- и микст вариантом инфицирования герпесвирусами в сравниваемых группах, данные приведены в абсолютных значениях

Интересно, что при сочетанном инфицировании SARS-CoV-2 и ГВ, последние чаще регистрировали в моноварианте, причем, преимущественно, за счет случаев ВГЧ-6, но  $p=0,075$ .

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 мононуклеозоподобного синдрома у детей с COVID-19. У пациентов без активной SARS-CoV-2 инфекции, ВГЧ-6, в качестве самостоятельной причины развития клиники ИМН/МНПС в настоящем исследовании, был выявлен лишь у 1 % обследованных.

Данные серологических исследований использовали, чтобы попытаться отличить острую инфекцию от реактивации. Полученные результаты несколько отличались от данных при проведении ПЦР. Известно, что пребывание вируса в крови (положительный результат ПЦР) не всегда удается «отследить», а тест на

определение уровня IgM имеет большую чувствительность, поскольку при многих инфекционных заболеваниях, в т.ч. и при герпесвирусных инфекциях, острофазные антитела циркулируют в крови более продолжительное время, чем ДНК возбудителя. Так получилось и в представленном исследовании, данные приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Результаты серологического обследования детей с ИМН/МНПС.

Оценка варианта течения ГВ инфекции

Вариант инфекции	микст-, n=100	ГВИ, n=100	p <sup>1</sup>
острая ВЭБ инфекция	52	65	0,085
реактивация ВЭБ	12	24	0,028
острая ЦМВ инфекция	1	23	<0,001
реактивация ЦМВИ	7	19	0,012
активная ВГЧ-6 <sup>3</sup> инфекция	63	25	<0,001

Примечание – <sup>1</sup> – уровень статистической значимости различий

<sup>2</sup> – доля в % (абс.знач./количество выявленных случаев в группе)

<sup>3</sup> – на момент проведения исследования доступных коммерческих тест-систем для определения IgM ВГЧ-6 не было, поэтому судить об активности вируса можно только с учетом обнаружения его ДНК в крови. Наиболее вероятно, речь идет о реактивации процесса, поскольку известно, что заражение ВГЧ-6 чаще всего происходит в младенчестве, а первичная инфекция проявляется преимущественно, внезапной экзантемой или «фебрильными судорогами».

Больных с первичной ВЭБ-инфекцией в группе без COVID-19 было больше, чем при сочетанном варианте, но  $p=0,085$ . Статистически значимые различия между сравниваемыми признаками получили по реактивации ВЭБ, острой и реактивации ЦМВИ, таких пациентов также было больше в группе без COVID-19, причем  $p<0,05$ . Это можно объяснить супрессивным действием SARS-CoV-2 на иммунную систему переболевших [103], а практически все пациенты в этом разделе исследования, без признаков острого COVID-19, недавно перенесли заболевание и имели антитела к этому патогену. По-видимому, инфицирование SARS-CoV-2 приводит к иммунологическим сдвигам, которые, в свою очередь, «ослабляют контроль» над персистирующими патогенами. Этот феномен требует дальнейшего изучения.

Определение отличий клинических симптомов/синдромов, лабораторных показателей при моно- и микст- вариантах инфицирования на разных этапах заболевания и, в первую очередь, в продромальный период, позволит в ранние

сроки сформулировать полный диагноз, определить необходимый объем лабораторной диагностики и, возможно, повысить эффективность лечения. Проведено сравнение основных клинических и лабораторных показателей ИМН/МНПС как проявление герпесвирусной моноинфекции и в сочетании с COVID-19. Особенности анамнеза и клиники ИМН/МНПС по периодам заболевания и в зависимости от наличия/отсутствия сочетанного инфицирования с SARS-CoV-2 приведены в Таблицах 6-7.

Время госпитализации соответствовало распространению штамма Омикрон (2022-2024 годы) для детей обеих групп.

Таблица 6 – Основные характеристики догоспитального периода ИМН/МНПС в зависимости от наличия/отсутствия сочетанного инфицирования ГВ и SARS-CoV-2

Признак/симптом	микст-, n=100, абс.знач.	ГВИ, n=100, абс.знач.	p <sup>1</sup>
общие характеристики пациентов			
количество (доля) мальчиков,	61	60	0,885
средний возраст, лет (Me, МКР) <sup>2</sup>	2 (1-4)	5 (2,1-10)	<b>0,002</b>
дети до года	11	7	0,323
1-2 года	49	33	<b>0,022</b>
3-6 лет	27	18	0,128
7-14 лет	13	36	<b>&lt;0,001</b>
15-18 лет	-	6	
госпитализирован по СМП <sup>3</sup>	42	39	0,666
направлен поликлиникой / другим стационаром	21	29	0,192
обратились самостоятельно	37	32	0,458
день болезни на момент госпитализации (Me, МКР)	4 (3-6)	5 (3-9)	0,103
госпитализирован до 3-х сут. от начала болезни	41	33	0,242
госпитализирован позднее 3-х сут. от начала болезни	59	67	
длительность госпитализации, дн.	6 (5-7)	6,9 (5-9)	0,437

Продолжение Таблицы 6

Признак/симптом	микст-, n=100, абс.знач.	ГВИ, n=100, абс.знач.	p <sup>1</sup>
основные жалобы на догоспитальном этапе (при поступлении)			
жалоб нет	-	1	
астения (вялость, слабость, снижение аппетита)	67	39	<0,001
отсутствие лихорадки	1	18	<0,001
t субфебрильная – 37-37,9 °С	15	24	0,109
фебрильная - 38-38,9 °С	21	27	0,321
пиретическая – 39 °С и выше	63	31	<0,001
средняя температура при поступлении (Ме, МКР)	39 (38,5-39,6)	38,2 (37,3-39)	<0,001
увеличение шейной группы лимфоузлов	11	25	0,010
заложенность носа	32	28	0,538
ринорея	27	20	0,244
боль в горле	31	36	0,454
храп во сне	34	21	0,040
изменений тембра голоса, гнусавость	-	8	
кашель	35	29	0,364
одышка, тахипноэ	8	8	1
отечность лица	4	7	0,353
сыпь	7	29	<0,001
боль в ухе	-	5	
боль в животе, вздутие	6	4	0,746
жидкий стул	19	9	0,042
рвота	23	11	0,024
судороги на фоне лихорадки	4	2	0,679
носовое кровотечение	-	1	
гнойный конъюнктивит	1	-	
афтозный стоматит	3	-	

Примечание – <sup>1</sup> – уровень статистической значимости различий

<sup>2</sup> – медиана, межквартильный размах

<sup>3</sup> – скорая медицинская помощь

Возрастные особенности характеризовались преобладанием детей от года до двух лет в группе с сочетанным течением ГВИ и COVID-19 (p=0,022). В группе детей старше 7 лет и подростков, напротив, преобладали пациенты с моноинфекцией ГВ. По-видимому, в большей мере, на факт госпитализации влияло инфицирование SARS-CoV-2, которое, на момент проведения исследования, было прямым эпидемиологическим показанием к стационарному лечению. Не исключено, что дети, инфицированные герпесвирусами без SARS-CoV-2, переносили первичную встречу с патогеном легче или состояние их нарушалось незначительно и не требовало медицинской помощи, поэтому они за медицинской

помощью не обращались и в число госпитализированных не попали. С другой стороны, известно, что средний возраст инфицирования лимфотропными герпесвирусами в нашей стране совпадает с началом посещения детских садов, т.е. примерно 2-3 года, и первичная встреча, чаще, протекает, без развития клинической симптоматики [30]. По данным литературы лишь около 20% случаев первичного инфицирования характеризуется клиникой ИМН [38]. В представленном исследовании, при условии сочетанного инфицирования герпесвирусами и SARS-CoV-2, госпитализация детей раннего возраста была самой большой. На возраст 1-3 года приходился 61% от всех пациентов этой группы. Почему возрастная структура госпитализированных с сочетанным течением ИМН/МНПС и COVID-19 отличалась, предстоит выяснить. Наиболее вероятно, иммуносупрессивное действие SARS-CoV-2 «утяжеляло» течение герпесвирусной инфекции. Ссылаться на тяжесть самого COVID-19, как повода для госпитализации, по-видимому, не стоит, поскольку известно, что острая SARS-CoV-2 инфекция у детей протекает, преимущественно, в легких и стертых/субклинических формах. Дальнейшие исследования помогут разобраться в этом вопросе.

Диагнозы при поступлении в группе без COVID-19 звучали как ИМН у 32 больных, острый тонзиллит/ангина – у 47, ОРВИ – у 15, скарлатина – у 2, герпесвирусная инфекция – у 2, острый вирусный гепатит С – у 1 и энтеровирусная инфекция – у 1 ребенка.

Лишь у десяти детей в группе сочетанной инфекции диагноз при поступлении звучал как «ангина», у остальных – COVID-19. Но, практически у половины из этих пациентов, в качестве сопутствующего диагноза был выставлен «инфекционный мононуклеоз?» (35 наблюдений) и «ангина» (18 случаев). Интересно, что предварительный диагноз ОКИ в сочетании с COVID-19 зарегистрировали у 21 ребенка. Это подтверждает, что COVID-19 у детей, нередко, протекает с поражением ЖКТ [22].

Сопутствующая патология в группе пациентов без COVID-19 была следующей: 12 детей имели признаки дискинезии желчевыводящих путей, 3

наблюдались с хроническим запором, 7 - с гипертрофией аденоидов, 3 с хроническим тонзиллитом, у одного ребенка в анамнезе был синдром Гийена-Барре, у 7 открытое овальное окно, у 7 – атопический дерматит, у 4 – хронический пиелонефрит. На наличие пищевой аллергии (сладкое, бананы, цитрусовые) указали 17 пациентов, на лекарственные препараты – 5 детей (антибиотики бета-лактаманного ряда, сироп парацетамола/ибупрофена), у одного ребенка в анамнезе была рецидивирующая крапивница неясной этиологии. Пять пациентов ранее перенесли инфекционный мононуклеоз, столько же – ВГЧ-6 инфекцию, двадцать девять – ветряную оспу.

Спектр перенесенных заболеваний между группами и от общепопуляционных показателей практически не отличался. У пациентов с сочетанной SARS-CoV-2 и ГВ инфекцией, в анамнезе были перенесенные ветряная оспа - у 15 детей, хронический тонзиллит и аденоидит - у 12 пациентов, патология ЦНС (ДЦП, малые судорожные припадки, фебрильные судороги, СДВГ, диффузная мышечная гипотония и пр.) – у 26 детей, 7 детей наблюдаются по поводу хронического пиелонефрита, 4 – с врожденным пороком сердца, один – с тромбоцитозом и анемией. Трое пациентов ранее перенесли ИМН, у 24 – аллергическая патология (атопический дерматит, крапивница, высыпания, связанные с приемом лекарственных препаратов).

Общая структура сопутствующей патологии в сравнении между изучаемыми группами, отражена на Рисунке 5.

Статистически значимых различий между группами при изучении «фоновой (коморбидной) патологии» выявлено не было. По-видимому, сопутствующие заболевания не оказывают значимого влияния на клинические особенности сочетанных с COVID-19 и моновариантов герпесвирусной инфекции.

В качестве сопутствующего COVID-19 диагноза, пациентам с микстинфекцией выставляли: ВГЧ-6 инфекция (чаще вместе с лакунарной ангиной или МНПС) – 54 случая, ИМН (чаще обусловленный ВГЧ-6 и/или ВЭБ) – 29 случаев, МНПС – 18 наблюдений, афтозный стоматит – 7 случаев. У семи пациентов в сопутствующем диагнозе (как самостоятельный синдром) звучал

«гепатит». Важно отметить, что основным диагнозом при госпитализации детей с сочетанной инфекцией звучал «COVID-19», герпесвирусную инфекцию выставляли в качестве сопутствующей патологии. В большей мере это связано с эпидемиологическими предпосылками, однако, не исключено, что тяжесть состояния, количество жалоб и т.д. были более выраженными при сочетанной инфекции. Этому посвящены дальнейшие разделы работы.

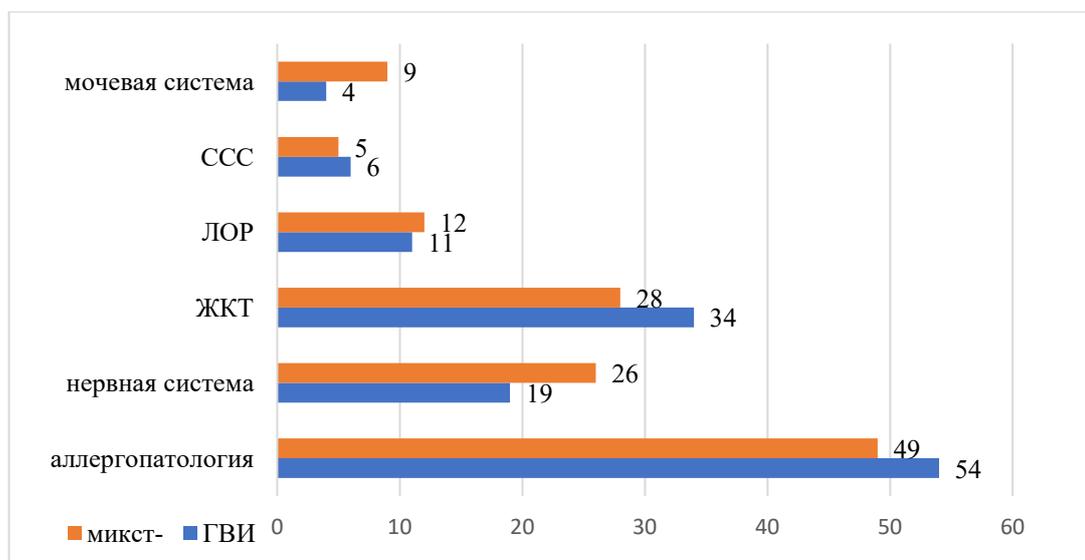


Рисунок 5 – Структура и частота регистрации сопутствующих заболеваний/патологии в сравниваемых группах, данные представлены в абсолютных значениях

Клинические особенности заболеваний в период развернутых проявлений представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Основные характеристики периода развернутых клинических проявлений ИМН/МНПС в зависимости от наличия/отсутствия сочетанного инфицирования ГВ и SARS-CoV-2 на этапе стационарного лечения

Признак/симптом	микст-, n=100, абс.знач.	ГВИ, n=100, абс.знач.	p <sup>1</sup>
астения (вялость, слабость, снижение аппетита)	99	86	0,002
отсутствие лихорадки	-	5	
t субфебрильная – 37-37,9 °С	5	8	0,390
фебрильная - 38-38,9 °С	20	25	0,398
пиретическая – 39 °С и выше	75	62	0,048

Продолжение Таблицы 7

Признак/симптом	микст-, n=100, абс.знач.	ГВИ, n=100, абс.знач.	p <sup>1</sup>
средняя температура в период разгара заболевания (Ме, МКР)	39,5 (39-39,8)	39 (38,5-39,5)	0,271
продолжительность лихорадки, дн.	5 (4-8)	5,5 (3-9)	0,862
увеличение шейной группы лимфоузлов до 2 см	53	59	0,393
увеличение шейной группы лимфоузлов больше 2 см	11	16	0,301
генерализованная лимфаденопатия	6	15	0,038
лимфоузлы не увеличены	30	10	<0,001
л/узлы безболезненные при пальпации	31	38	0,298
л/узлы умеренно болезненные	60	27	<0,001
выраженная болезненность при пальпации л/узлов	9	25	0,003
синдром ангины	74	72	0,751
ГНМ <sup>2</sup> 1 степени	50	31	0,007
ГНМ 2 степени	22	50	<0,001
ГНМ 3 степени	2	9	0,025
катаральный синдром	93	96	0,350
респираторный синдром	76	34	<0,001
рентгенологические признаки пневмонии	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
в т.ч. по типу крапивницы	-	3	-
мелкоточечная	-	6	-
с «геморрагическим пропитыванием»	1	1	-
продолжительность инфузионной терапии, дн (Ме, МКР)	3 (1-2)	4 (2-6)	0,056

Примечание – <sup>1</sup> – уровень статистической значимости различий, <sup>2</sup> – гипертрофия небных миндалин

Клиническая картина догоспитального периода болезни отличалась между сравниваемыми группами по следующим параметрам:

- при сочетанном варианте инфицирования чаще регистрировали астенический синдром, сопровождавшийся слабостью, вялостью, снижением аппетита (p<0,001);
- отсутствие лихорадки чаще наблюдали у пациентов с моноинфекцией (p<0,001);
- подъем температуры был более выраженным при сочетании ИМН/МНПС с COVID-19, в этой группе пиретическую температуру выявляли чаще (63 ребенка против 31 соответственно, p<0,001);

- увеличение лимфоузлов шейной группы на момент поступления в стационар чаще регистрировали в отсутствие COVID-19 ( $p=0,01$ );
- синдром экзантемы чаще диагностировали в группе с моноинфекцией ГВ ( $p<0,001$ );
- неожиданно, но жалобы на храп во сне чаще предъявляли родители детей при сочетанной инфекции ( $p=0,04$ ). Возможно, заложенность носа и ринорея, чаще наблюдавшиеся именно в этой группе (но  $p>0,05$ ), связанные с отеком слизистой на фоне инфицирования респираторным вирусом, были дополнительными факторами, приводящими к ронхопатии;
- поражение ЖКТ, проявляющееся синдромом диареи и рвоты, ожидаемо чаще были обусловлены SARS-CoV-2 ( $p=0,042$  и  $p=0,024$  соответственно).

Интересно, что на момент поступления в стационар, количество пациентов с симптомами поражения респираторного тракта, традиционно ассоциированными с COVID-19 (заложенность носа, ринорея, кашель, одышка, тахипноэ), статистически значимо между сравниваемыми группами не отличалось. По-видимому, даже в группе детей с COVID-19, не последнюю роль, в качестве причины госпитализации, играли проявления ИМН/МНПС, вызванные ГВ.

Период развернутых клинических проявлений характеризовался следующими особенностями:

- в группе с сочетанным инфицированием астенический синдром продолжали регистрировать чаще ( $p=0,002$ ), хотя количество пациентов с моноинфекцией значительно увеличилось с 39 до 86;
- число пациентов с пиретической температурой также преобладало в группе ГВ «+» SARS-CoV-2 «+» ( $p=0,048$ );
- генерализованную лимфаденопатию чаще выявляли при моноинфекции ГВ ( $p=0,038$ ), а вот отсутствие реакции со стороны лимфатических узлов было более характерным для пациентов с сочетанием ИМН/МНПС и COVID-19 ( $p<0,001$ );
- в целом, реакция лимфоидной ткани, в т.ч. гипертрофия небных миндалин, была более характерна для моноинфекции ГВ, ГНМ 2 и 3 степени статистически значимо чаще выявляли именно в этой группе ( $p<0,001$  и  $p=0,025$  соответственно);

- увеличение печени и/или селезенки чаще наблюдали у пациентов, госпитализированных по поводу ИМН/МНПС без сочетания с COVID-19 ( $p < 0,05$ );
- в периоде развернутых клинических проявлений в группе детей, инфицированных SARS-CoV-2, респираторный синдром диагностировали чаще ( $p < 0,001$ ); у них же чаще регистрировали рвоту и жидкий стул ( $p = 0,028$  и  $p = 0,002$ );
- отличительным признаком моноинфекции ГВ у обследованных пациентов можно назвать синдром сыпи, его наблюдали у 34 пациентов этой группы против 7 из группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Симптом (признак) Хогланда, представляющий собой одутловатость лица, пастозность век, которые появляются в начале заболевания и исчезают в течение 5-7 дней, наблюдаемый, по данным литературы [100, 223], примерно у половины больных ИМН, в настоящем исследовании встречался лишь у 4-7% пациентов, частота его регистрации не отличалась между группами ( $p = 0,353$ ). Вероятно, это связано с преобладанием пациентов раннего и младшего возраста.

В середине прошлого века R.J. Hogland предложил критерии постановки диагноза «инфекционный мононуклеоз» [221]. Они включали в себя лихорадку, фарингит и лимфаденопатию в сочетании с характерными изменениями в общеклиническом анализе крови (более 50% лимфоцитов и 10% атипичных мононуклеаров), подтвержденные серологическим тестированием [222, 235, 357]. С тех пор многое изменилось и в отношении клиники, и в отношении лабораторной диагностики, но лимфоцитоз с атипичными мононуклеарами более 10% в ОАК до сих пор является «золотым стандартом» постановки диагноза ИМН [33]. Более того, ранее проведенные исследования показали, что отношение правдоподобия, т.е. вероятность обнаружить болезнь у больного к вероятности обнаружить болезнь у здорового при наличии 10% атипичных лимфоцитов в ОАК равно 9 ( $LR+ = 9,0$ ), более 20% - 28 и более 40% - 50 [108, 357]. К сожалению клиницистов, сегодня, когда широкое распространение получили гематологические анализаторы, возможность оценить результаты общеклинического анализа крови, выполненного в «ручном» режиме, есть не всегда, поэтому определить процент атипичных мононуклеаров чаще невозможно. Кроме того, SARS-CoV-2, безусловно, может

вносить изменения в результаты общеклинического анализа крови больных. Исследования показали, что для пациентов с COVID-19 характерны: лимфопения, нейтрофилез, снижение количества эозинофилов, причем эти изменения коррелируют с тяжестью болезни [103]. Как инфицирование двумя вирусами, вызывающими практически разнонаправленные изменения в ОАК, отразится на результатах? Существуют ли какие-то прогностические лабораторные маркеры при использовании самых простых методов диагностики? Для ответов на эти вопросы проанализированы изменения в общеклиническом анализе крови, проведенном на автоматическом анализаторе, у пациентов с моноинфекцией ГВ и с герпесвирусами в сочетании с SARS-CoV-2. Дополнительно к этому, сравнили показатели «базового» биохимического исследования крови (Таблица 8).

Таблица 8 – Основные лабораторные показатели у больных ИМН/МНПС в зависимости от наличия/отсутствия сочетанного инфицирования ГВ и SARS-CoV-2 на этапе стационарного лечения

Показатель	микст-, n=100, абс.знач.	ГВИ, n=100, абс.знач.	p <sup>1</sup>
общеклинический анализ крови (при поступлении в стационар)			
средние показатели уровня эритроцитов	4,5 (4,3-4,8)	4,4 (4,3-4,6)	0,052
эритропения	1	12	0,005
эритроцитоз	11	3	0,053
повышение уровня гемоглобина (>150 г/л)	-	2	
снижение уровня гемоглобина (<110 г/л)	12	29	0,003
средние показатели уровня лейкоцитов	14,8 (9,1-17,6)	14 (10,2-18,1)	0,495
лейкоцитоз <sup>2</sup>	74	81	0,236
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
средние показатели уровня эозинофилов	0 (0-1)	0,3 (0-0,8)	0,317
эозинофилия	2	11	0,062
средние показатели уровня тромбоцитов	243,5 (191-284)	230,5 (183-310)	0,536
тромбоцитопения (<150 *10 <sup>9</sup> /л)	8	7	0,789
тромбоцитоз (>370 *10 <sup>9</sup> /л)	6	14	0,060

## Продолжение Таблицы 8

Показатель	микст-, n=100, абс.знач.	ГВИ, n=100, абс.знач.	p <sup>1</sup>
биохимический анализ крови			
повышение уровня СРБ >5, но <50 мг/л	57	39	0,011
повышение уровня СРБ >50 мг/л	13	23	0,066
повышение уровня АЛТ до 5 раз	16	26	0,083
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
повышение уровня мочевины	2	1	0,558

Примечание – <sup>1</sup> – уровень статистической значимости различий

<sup>2</sup> – повышение/понижение показателя рассчитано с поправкой на возраст (там, где не указан «порог отсечения»)

Анемия, проявляющаяся снижением уровня гемоглобина и абсолютного количества эритроцитов, была более характерна для больных ИМН/МНПС без сопутствующего инфицирования SARS-CoV-2 ( $p < 0,05$ ), ее регистрировали у каждого третьего обследованного. В этой же группе статистически значимо чаще выявляли лимфоцитоз и моноцитоз. Т.е. полученные при исследовании периферической крови результаты соответствовали классическим представлениям об изменениях в ОАК при ИМН. У детей с сочетанным инфицированием ГВ и SARS-CoV-2, характеристики ОАК больше соответствовали изменениям при легких формах COVID-19. У пациентов этой группы чаще отмечали лейкопению, лимфопению и нейтрофилез ( $p < 0,05$ ). Лишь у четверти больных уровень лимфоцитов был повышен и только у 10% регистрировали моноцитоз. Тромбоцитопению, как и тромбоцитоз, выявили у очень небольшого количества обследованных, без различий между группами.

Известно, что герпесвирусы могут вызывать изменение уровня печеночных ферментов, желтуху и гепатомегалию. Например, при ВЭБ-ассоциированном ИМН частота таких случаев может достигать 20-90% [52]. Проведенные исследования показали, что чаще всего поражение печени ассоциировалось с ВЭБ - 47-67% от всех случаев гепатомегалии и/или цитолиза, реже с ВЭБ в сочетании с ВГЧ-6 или ВГЧ-6 в моноварианте. Статистически значимых различий между группами по этиологии поражения печени при ИМН/МНПС выявлено не было. Но сама гепатомегалия и синдром цитолиза были более выражены при ГВ инфекции без

COVID-19, причем высокие показатели АЛТ/АСТ чаще наблюдали именно в этой группе. Желтуху не наблюдали ни у одного пациента. В целом, полученные данные соответствуют общепринятым представлениям о поражении печени при герпесвирусных инфекциях: гепатит протекает чаще бессимптомно, проходит самостоятельно, а цитолиз редко превышает 10 норм.

Умеренное повышение СРБ (до 50 мг/л) чаще регистрировали в группе с COVID-19, более высокие цифры, соответствующие выраженному воспалению/бактериальной инфекции у наших пациентов, выявляли нечасто – у 10-20%, без статистически значимых различий между группами.

Корреляция между диагнозом «сочетанная герпесвирусная и SARS-CoV-2 инфекция/«моноинфекция ГВ» и основными клинико-лабораторными данными, выявленными в настоящем исследовании представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Связь (корреляция) между диагнозом и основными клинико-лабораторными показателями

Признак	Коэффициент корреляции Спирмена, $\rho^1$	$p^2$
диагноз – длительность госпитализации	-0,24	0,016
возраст	-0,38	<0,001
температура при поступлении	0,39	<0,001
температура в разгар болезни	0,25	0,012
спленомегалия	-0,27	0,006
ангина	-0,54	<0,001
экзантема	0,733	<0,001
кратность рвоты	0,20	0,045
длительность рвоты	0,23	0,019
диарея, кратность эпизодов стула	0,25	0,011
число нейтрофилов	0,38	<0,001
число лимфоцитов	-0,32	0,001
число моноцитов	-0,54	<0,001
АЛТ	-0,32	0,001
АСТ	-0,29	0,003

Примечание – <sup>1</sup> -  $\rho < 0,3$  — слабая зависимость;  $0,3 \leq \rho < 0,7$  — умеренная зависимость.

<sup>2</sup> – уровень статистической значимости различий

На основе полученных при сравнении групп данных, с использованием метода бинарной логистической регрессии, была разработана прогностическая модель для определения вероятности диагноза «ГВИ» и «сочетанная инфекция».

Учитывали наличие: боли в горле, боли в животе, болезненности лимфоузлов (ЛУ), увеличения печени и/или селезенки, сыпи, степени увеличения миндалин, респираторного синдрома, рвоты (кратность), жидкого стула (кратность эпизодов); в ОАК: тромбоциты  $10^9$ , нейтрофилы %, лимфоциты %.

При оценке «боли в горле» шансы наличия ИМН увеличивались в 5,233 раза, «боли в животе» шансы наличия ИМН уменьшались в 165,67 раза, «болезненности ЛУ» шансы наличия ИМН уменьшались в 264,119 раза, «увеличение печени в т.ч. УЗИ» шансы наличия ИМН увеличивались в 5,7 раза, «увеличение селезенки в т.ч. УЗИ» шансы наличия ИМН увеличивались в 10,315 раза, «гепатолиенальный синдром (ГЛС)» шансы наличия ИМН уменьшались в 28,85 раза, «сыпь» шансы наличия ИМН увеличивались в 32,256 раза, «2 степень увеличения миндалин» шансы наличия ИМН увеличивались в 59,668 раза, «респираторный синдром» шансы наличия ИМН уменьшались в 4,187 раза, «максимальная кратность рвоты» шансы наличия ИМН уменьшались в 40,013 раза, «кратность эпизодов жидкого стула» шансы наличия ИМН уменьшались в 2,680 раза, «ОАК тромбоциты  $10^9$  (число)» шансы наличия ИМН увеличивались в 1,010 раза, «ОАК нейтрофилы % (число)» шансы наличия ИМН уменьшались в 1,233 раза, «ОАК лимфоциты % (число)» шансы наличия ИМН уменьшались в 1,312 раза.

Характеристика предикторов модели приведена в Таблице 10, оценки отношения шансов на Рисунке 6.

Таблица 10 – Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления диагноза ИМН/МНПС и сочетанной инфекции

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p <sup>1</sup>	AOR; 95% ДИ	p <sup>1</sup>
Наличие боли в горле	3,104; 1,697 – 5,680	< 0,001	5,233; 1,201 – 22,805	0,028
Наличие боли в животе	0,957; 0,232 – 3,943	0,951	0,006; 0,000 – 0,179	0,003
Болезненность ЛУ да 0 нет: Наличие болезненности ЛУ	0,101; 0,023 – 0,454	0,003	0,004; 0,000 – 0,084	< 0,001
Увеличение печени в т.ч. УЗИ	3,008; 2,046 – 4,424	< 0,001	5,700; 1,694 – 19,183	0,005
Увеличение селезенки в т.ч. УЗИ	2,058; 1,474 – 2,875	< 0,001	10,315; 2,821 – 37,751	< 0,001

## Продолжение Таблицы 10

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p <sup>1</sup>	AOR; 95% ДИ	p <sup>1</sup>
Гепатолиенальный синдром: Наличие ГЛС	2,631; 1,439 – 4,807	0,002	0,035; 0,003 – 0,348	0,004
Сыпь: Наличие сыпи	2,258; 0,923 – 5,518	0,074	32,256; 2,846 – 365,403	0,005
Степень увеличения миндалин: 2 степень увеличения миндалин	7,681; 3,688 – 16,007	< 0,001	59,668; 7,776 – 457,602	< 0,001
Степень увеличения миндалин: 3 степень увеличения миндалин	12,250; 2,192 – 68,443	0,004	1478,081; 0,000 – 142448265415078,719	0,572
Респираторный синдром: Наличие респираторного синдрома	0,271; 0,142 – 0,517	< 0,001	0,239; 0,060 – 0,951	0,042
Максимальная кратность рвоты	0,190; 0,055 – 0,650	0,008	0,025; 0,002 – 0,302	0,004
Жидкий стул: мах кратность	0,228; 0,104 – 0,501	< 0,001	0,373; 0,175 – 0,797	0,011
ОАК тромбоциты 10 <sup>9</sup> (число)	0,997; 0,993 – 1,001	0,106	1,010; 1,000 – 1,020	0,042
ОАК нейтрофилы % (число)	0,972; 0,959 – 0,985	< 0,001	0,811; 0,715 – 0,920	0,001
ОАК лимфоциты % (число)	1,010; 0,995 – 1,026	0,192	0,762; 0,655 – 0,887	< 0,001

Примечание – <sup>1</sup> – влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05)

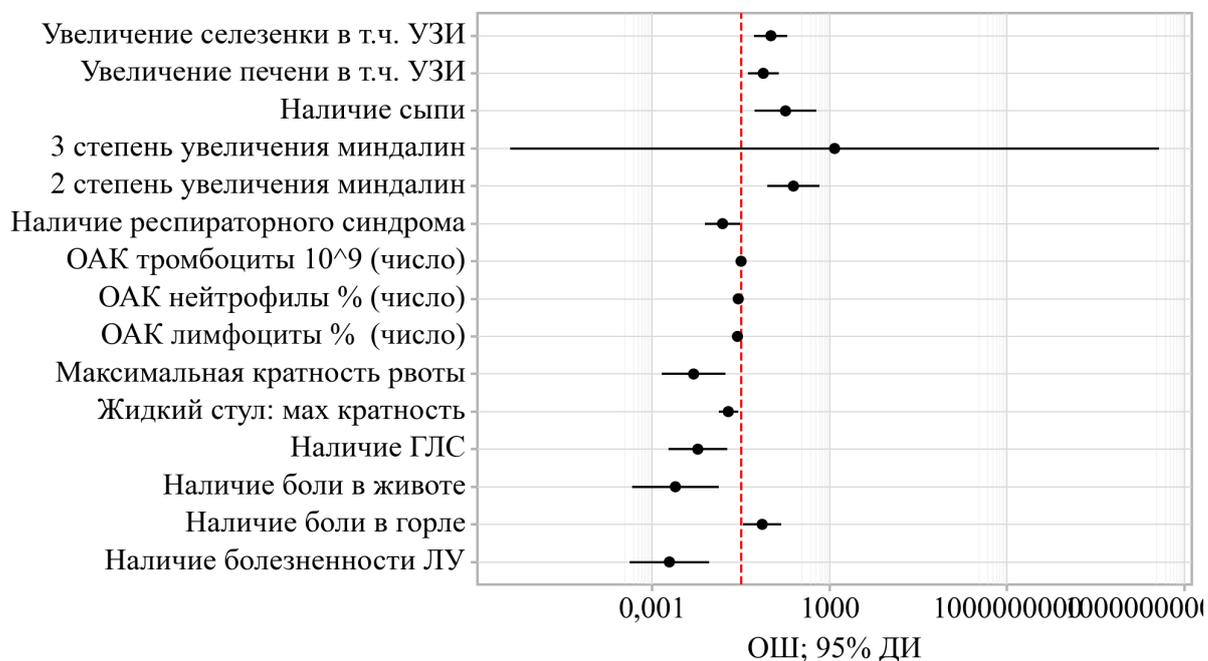


Рисунок 6 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов диагноза «микст-инфекция» и «ИМН/МНПС»

Анализ чувствительности и специфичности разработанной модели представлен на Рисунке 7.

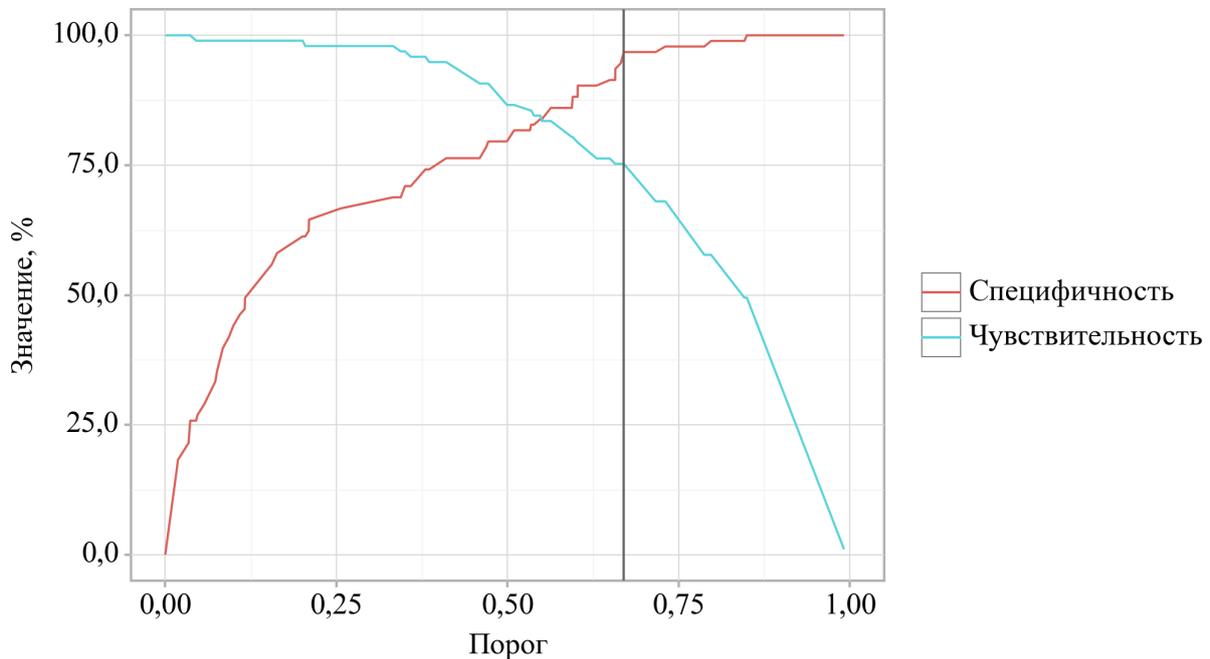


Рисунок 7 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности диагноза «микст-инфекция» и «ИМН/МНПС»

Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 75,3% и 96,8%, соответственно.

На основании полученных результатов был разработан онлайн калькулятор, позволяющий прогнозировать моно- или сочетанный вариант инфекции (Приложение 2), который доступен по ссылке <https://fluctio.ru/calc/calc-imm-mnps-mixed.html>.

Проведена оценка работоспособности модели на выборке из 60 пациентов, нуждающихся в дифференциальном диагнозе между «мононуклеозоподобный синдром, ассоциированный с герпесвирусами», «мононуклеозоподобный синдром, ассоциированный с ГВ в сочетании с SARS-CoV-2» и «COVID-19, протекающий с клиникой МНПС». Пациенты отбирались специально по 20 человек в группах с герпесвирусной и SARS-CoV-2 инфекциями, протекающих в моновариантах и в

сочетанном (SARS-CoV-2 + ГВ). До проведения вероятностной оценки с использованием калькулятора, данные по диагнозу были сокрыты.

Оказалось, что предложенный калькулятор правильно «отбирает» больных с диагнозом «сочетанная SARS-CoV-2 и герпесвирусная инфекция» с чувствительностью (Se) 85%, специфичностью (Sp) 90%, прогностической ценностью положительного (+PPV) 89,5%, прогностической ценностью отрицательного результата (-PPV) 85,7%.

Таким образом,

- *Этиология ИМН/МНПС без-/в сочетании с SARS-CoV-2 отличается. В классическом варианте (без SARS-CoV-2) преобладает ВЭБ, его регистрировали в 90% случаев: у 60 детей без- и у 30 в сочетании с ЦМВ (7) или ВГЧ-6 (23). При условии сочетанного с SARS-CoV-2 инфицирования, доля ВЭБ в структуре ИМН/МНПС составила 54%: у 34 обследованных без- и у 20 - с другими лимфотропными ГВ.*

- *Важно, что у пациентов с COVID-19 в структуре ГВ, вызывающих ИМН/МНПС преобладал ВГЧ-6, его ДНК обнаружили у 63% обследованных (у 45 в моноварианте и у 18 - в сочетании с другими ГВ). У детей без COVID-19, ВГЧ-6 выделяли в 25% (у одного ребенка в моноварианте и у 24 – в сочетании с ЦМВ и ВГЧ-6).*

- *Пациенты, без COVID-19 чаще имели признаки реактивации ВЭБ и ЦМВИ, у них чаще клинически проявлялось первичное инфицирование ЦМВ,  $p < 0,05$ . Это можно объяснить «потерей контроля» над персистирующими вирусами вследствие перенесенного недавно COVID-19.*

- *Пациенты с сочетанным ГВ и SARS-CoV-2 инфицированием были моложе (2 года против 5 лет,  $p = 0,002$ ) и на догоспитальном этапе чаще предъявляли жалобы на слабость, вялость, снижение аппетита, чаще лихорадили, причем на высоких цифрах (пиретическую температуру у них наблюдали в 63 случаях против 31 в группе сравнения,  $p < 0,001$ ), у них чаще выявляли рвоту (23% против 11,  $p = 0,024$ ), жидкий стул (19% против 9%,  $p = 0,042$ ) и, что, по-видимому, связано с более*

выраженным отеком на уровне зева и верхних дыхательных путей, они чаще храпели по ночам (34% против 21%,  $p=0,04$ ).

- Жалобы на выраженную астению, высокую пиретическую лихорадку статистически значимо чаще регистрировали в группе сочетанной инфекции и в период разгара заболевания. Для этих же пациентов были более характерны респираторный синдром и синдром поражения ЖКТ. Т.е. у детей, госпитализированных в стационар с сочетанной ГВ и SARS-CoV-2 инфекцией, ведущими в клинике были симптомы, характерные для COVID-19.

- У детей с ИМН/МНПС без инфицирования SARS-CoV-2, в отличие от пациентов с сочетанным течением вирусных инфекций, статистически значимо чаще регистрировали генерализованную лимфаденопатию, выраженную болезненность при пальпации лимфоузлов, выраженную гипертрофию небных миндалин (2 и 3 степени). Для этой группы были более характерны гепато- и/или спленомегалия, высыпания на коже различного характера.

- Анемию чаще диагностировали у детей с ГВИ в моноварианте (29 против 12,  $p=0,003$ ), у них же чаще наблюдали абсолютные и относительные нейтропению, лимфоцитоз и моноцитоз. При этом лейкопению, хотя и регистрировали нечасто, но она была более характерна для детей с сочетанной инфекцией (13 против 5,  $p=0,049$ ). Т.е. изменения показателей ОАК при сочетанной инфекции чаще соответствовали таковым при COVID-19, «перекрывая» изменения, связанные с инфицированием герпесвирусами.

- Повышение уровня СРБ до 50 мг/л чаще регистрировали у детей с COVID-19 и ГВИ, а вот синдром цитолиза – при моноинфекции герпесвирусами,  $p<0,05$ .

### **3.3 Особенности течения COVID-19 при моноинфекции и при одновременном инфицировании герпесвирусами**

COVID-19 и инфекции, ассоциированные с лимфотропными герпесвирусами, имеют целый ряд схожих характеристик: эпидемиологические особенности, тропность к респираторному тракту, возможность системных проявлений, выраженность воспалительных изменений и пр. Это значимо усложняет дифференциальную диагностику, особенно на ранних сроках заболевания и в условиях невозможности проведения экспресс методов лабораторного обследования. Сочетанное течение инфекций может «утяжелить» течение заболевания, снизить эффективность лечения и ухудшить прогноз.

О негативном влиянии SARS-CoV-2 на иммунную систему известно [232, 241, 367]. Очевидно, что заражение этим вирусом может активировать хронические и персистентные инфекции, поэтому частота реактивации, в частности, герпесвирусов в период пандемии должна возрасти. Выраженность клинических симптомов самого COVID-19 может «перекрыть» признаки реактивации ГВ, однако клиническая картина типичной новой коронавирусной инфекции должна измениться. Ряд исследователей предполагает, что именно реактивация герпесвирусов лежит в основе формирования long COVID или, как ранее его называли, постковидного синдрома или пост-острых последствий инфекции SARS-CoV-2 (PASC) [212, 232, 261]. Так или иначе диагностировать реактивацию герпесвирусной инфекции необходимо, в т.ч. для принятия решения о необходимости дополнительных лабораторных исследований, целесообразности коррекции терапии, оценки возможных исходов и пр.

Для выявления отличительных клинико-лабораторных признаков моноинфекции SARS-CoV-2 и ее сочетания с ГВ, проведено ретроспективное сравнительное исследование, включавшее наблюдение за 100 пациентами с диагнозом «COVID-19» и 100 – с сочетанной SARS-CoV-2 и герпесвирусной инфекцией. Данные отбирались из Медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) методом случайной выборки. Результаты приведены в Таблице 11.

Таблица 11 – Основные клинические характеристики COVID-19, протекающего как моноинфекция и в сочетании с ГВ

Признак/симптом	микст-, n=100, абс.знач.	COVID-19, n=100, абс.знач.	p <sup>1</sup>
<b>общие характеристики пациентов</b>			
количество (доля) мальчиков,	61	45	<b>0,024</b>
средний возраст, лет (Me, МКР) <sup>2</sup>	2 (1-4)	1 (0,4-2)	0,834
дети до года	11	43	<b>&lt;0,001</b>
1-2 года	49	35	<b>0,045</b>
3-6 лет	27	12	<b>0,008</b>
7-14 лет	13	10	0,507
15-18 лет	-	-	
госпитализирован по СМП <sup>3</sup>	42	64	<b>0,002</b>
направлен поликлиникой / другим стационаром	21	25	0,502
обратились самостоятельно	37	11	<b>&lt;0,001</b>
день болезни на момент госпитализации (Me, МКР)	4 (3-6)	3 (2-4)	<b>&lt;0,001</b>
госпитализирован до 3-х сут. от начала болезни	41	72	<b>&lt;0,001</b>
госпитализирован позднее 3-х сут. от начала болезни	59	28	
длительность госпитализации, дн.	6 (5-7)	6 (5-7)	0,745
астения (вялость, слабость, снижение аппетита)	99	95	0,214
отсутствие лихорадки	-	1	
t субфебрильная – 37-37,9 °С	5	22	<b>&lt;0,001</b>
фебрильная - 38-38,9 °С	20	31	0,075
пиретическая – 39 °С и выше	75	46	<b>&lt;0,001</b>
средняя температура при поступлении (Me, МКР)	39 (38,5-39,6)	38 (37,4-39)	<b>&lt;0,001</b>
средняя температура в период разгара заболевания (Me, МКР)	39,5 (39-39,8)	38,8 (38-39,4)	<b>&lt;0,001</b>
продолжительность лихорадки, дн.	5 (4-8)	4 (2-5)	<b>0,010</b>
увеличение шейной группы лимфоузлов больше 2 см	11	1	<b>0,025</b>
генерализованная лимфаденопатия	6	-	
заложенность носа	32	80	<b>&lt;0,001</b>
ринорея	27	71	<b>&lt;0,001</b>
боль в горле	31	42	0,107
храп во сне	34	2	<b>&lt;0,001</b>
изменений тембра голоса, гнусавость	-	10	
кашель	35	70	<b>&lt;0,001</b>
одышка, тахипноэ	8	22	<b>0,006</b>
рентгенологические признаки пневмонии	16	27	0,059
отечность лица	4	-	
сыпь	7	38	<b>&lt;0,001</b>

## Продолжение Таблицы 11

Признак/симптом	микст-, n=100, абс.знач.	COVID-19, n=100, абс.знач.	p <sup>1</sup>
<b>общие характеристики пациентов</b>			
гепатомегалия	51	9	<0,001
спленомегалия	30	2	<0,001
в т.ч. гепатоспленомегалия	27	1	<0,001
боль в животе, вздутие	6	21	0,002
жидкий стул	19	33	0,025
рвота	23	27	0,506
судороги на фоне лихорадки	4	1	0,184
гнойный конъюнктивит	1	3	0,310
афтозный стоматит	3	-	
продолжительность инфузионной терапии, дн (Ме, МКР)	3 (1-2)	2 (1-4)	0,266

Примечание – <sup>1</sup> – уровень статистической значимости различий

<sup>2</sup> – медиана, межквартильный размах

<sup>3</sup> – скорая медицинская помощь

Результаты лабораторного обследования в период развернутых клинических проявлений заболевания представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Основные лабораторные показатели у больных ИМН/МНПС в зависимости от наличия/отсутствия сочетанного инфицирования ГВ и SARS-CoV-2 на этапе стационарного лечения

Показатель	микст-, n=100, абс.знач.	COVID-19, n=100, абс.знач.	p <sup>1</sup>
<b>общеклинический анализ крови (при поступлении в стационар)</b>			
средние показатели уровня эритроцитов	4,5 (4,3-4,8)	4,5 (4,3-4,7)	0,297
эритропения	1	1	1
эритроцитоз	11	4	0,052
повышение уровня гемоглобина (>150 г/л)	-	2	
снижение уровня гемоглобина (<110 г/л)	12	13	0,831
средние показатели уровня лейкоцитов	14,8 (9,1-17,6)	9 (6,9-14,2)	<0,001
лейкоцитоз <sup>2</sup>	74	29	<0,001
лейкопения	13	12	0,831
средние показатели уровня нейтрофилов (%)	59 (30-78)	57,5 (35,5-73)	0,981
нейтрофилез	59	52	0,320
нейтропения	25	6	<0,001
средние показатели уровня лимфоцитов (%)	35 (20-57)	34 (19,5-55)	0,632

## Продолжение Таблицы 12

Показатель	микст-, n=100, абс.знач.	COVID-19, n=100, абс.знач.	p <sup>1</sup>
лимфоцитоз	25	8	0,002
лимфопения	58	48	0,157
средние показатели уровня моноцитов (%)	4 (2-6)	4 (2-8)	0,271
моноцитоз	9	18	0,063
средние показатели уровня эозинофилов	0 (0-1)	0 (0-1,1)	0,611
эозинофилия	2	3	0,500
средние показатели уровня тромбоцитов	243,5 (191-284)	268,5 (220,5-330)	0,007
тромбоцитопения (<150 *10 <sup>9</sup> /л)	8	3	0,106
тромбоцитоз (>370 *10 <sup>9</sup> /л)	6	16	0,024
<b>Показатели биохимического анализа крови</b>			
повышение уровня СРБ >5, но <50 мг/л	57	46	0,120
повышение уровня СРБ >50 мг/л	13	17	0,429
повышение уровня АЛТ до 5 раз	16	11	0,301
повышение уровня АЛТ в 6 раз и выше	3	-	
повышение уровня АСТ до 5 раз	19	33	0,025
повышение уровня АСТ в 6 раз и выше	2	-	
повышение уровня мочевины	2	1	0,500

Примечание – <sup>1</sup> – уровень статистической значимости различий

<sup>2</sup> – повышение/понижение показателя рассчитано с поправкой на возраст (там, где не указан «порог отсечения»)

Чаще COVID-19 в сочетании с герпесвирусной инфекцией болели мальчики (p=0,024). Медианы возраста статистически значимо не различались между сравниваемыми группами, однако при стратификации по возрастам, стало очевидным, что SARS-CoV-2 моноинфекцию чаще диагностировали у детей до года (p<0,001). В возрастных группах, начиная с года и до 7 лет, преобладали пациенты с сочетанной инфекцией (p<0,05). Из 200 отобранных методом случайной выборки пациентов не было ни одного старше 15 лет.

Клиническая симптоматика «изолированного» COVID-19 в начале заболевания была более выраженной и требовала оказания неотложной помощи, такие больные чаще госпитализировались машинами скорой медицинской помощи (p=0,002) и в более ранние сроки от начала заболевания (на 3-и сутки против 4-х, p<0,001). Субфебрильная лихорадка была более характерна для пациентов с моноинфекцией (p<0,001), пиретическая – со смешанной (p<0,001). Средние показатели температуры (медианы) и на момент поступления в стационар, и в

период разгара заболевания были выше у детей с COVID-19 и герпесвирусной инфекцией ( $p < 0,001$ ), причем значения были высокими – 39-39,5 °С. Средняя продолжительность лихорадки также была больше в этой группе (5 против 4 дней,  $p < 0,01$ ). Симптомы, характерные для мононуклеоза (увеличение лимфоузлов, гепато- и/или спленомегалия, ринхопатия), отличали группу с сочетанной инфекцией. У детей с моноинфекцией SARS-CoV-2 статистически значимо чаще выявляли признаки катарально-респираторного и диарейного синдромов: заложенность носа, ринорею, кашель, одышку, диарею и рвоту. Сыпь также была более характерна для пациентов этой группы (38% против 7% соответственно,  $p < 0,001$ ).

Лейкоцитоз (умеренный) регистрировали чаще в группе с сочетанным инфицированием (Me 14,8 и Me 9 клеток на  $10^9$ /л соответственно,  $p < 0,001$ ; у 74% против 29% больных,  $p < 0,001$ ). В этой же группе чаще, по сравнению с моноинфекцией, наблюдали нейтропению (примерно у четверти больных - 25% против 6%,  $p < 0,001$ ) и лимфоцитоз (25% против 8%,  $p = 0,002$ ). Современные автоматические анализаторы не позволяют выявить атипичные мононуклеары (а в период пандемии ручной подсчет лейкоформулы выполнялся крайне редко, в силу объективных причин), но, неожиданно, у детей с моноинфекцией SARS-CoV-2 моноцитоз регистрировали в 2 раза чаще (у 18% против 9%, правда  $p = 0,063$ ), причем кровь на анализ забирали в период разгара заболевания, т.е. ближе к концу первой недели, когда характерные для ИМН гематологические изменения уже должны присутствовать. Средние показатели уровня тромбоцитов были выше в группе с моноинфекцией SARS-CoV-2 ( $p = 0,007$ ), в этой же группе доля детей с тромбоцитозом была большей (16% против 6%,  $p = 0,024$ ). Показатели биохимического анализа крови между группами статистически значимо, в целом, не различались.

На основе полученных при сравнении групп данных, была разработана прогностическая модель для определения вероятности диагноза «COVID-19» и «микст-инфекции» с использованием метода бинарной логистической регрессии. Учитывали наличие респираторного синдрома, максимальной кратности рвоты и

жидкого стула, показателей ОАК: лейкоциты  $10^9$ , эритроциты  $10^{12}$ , тромбоциты  $10^9$ , нейтрофилы (%), лимфоциты (%), показателей биохимического анализа крови: АЛТ, АСТ .

При оценке респираторного синдрома 1 да 0 нет шансы «COVID-19» увеличивались при наличии в 3,932 раза. При увеличении жидкого стула: максимальная кратность - на 1 шансы «COVID-19» увеличивались в 2,092 раза. При увеличении «ОАК лейкоциты  $10^9$ » на 1 число шансы «COVID-19» уменьшались в 1,163 раза. При увеличении ОАК «тромбоциты  $10^9$ » на 1 число шансы «COVID-19» увеличивались в 1,008 раза. При увеличении «ОАК лимфоциты %» на 1 число шансы «COVID-19» уменьшались в 1,139 раза. Характеристика предикторов модели приведена в Таблице 13, оценки отношения шансов на Рисунке 8.

Таблица 13 – Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления диагноза COVID-19 и микст-инфекции

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p <sup>1</sup>	AOR; 95% ДИ	p <sup>1</sup>
Респираторный синдром 1 да 0 нет: Наличие	2,263; 1,252 – 4,092	0,007	3,932; 1,595 – 9,689	0,003
Максимальная кратность рвоты	1,075; 0,956 – 1,209	0,227	1,119; 0,958 – 1,307	0,156
Жидкий стул: мах кратность	1,990; 1,610 – 2,462	< 0,001	2,092; 1,616 – 2,707	< 0,001
ОАК лейкоциты $10^9$ (число)	0,912; 0,866 – 0,962	0,001	0,860; 0,793 – 0,931	< 0,001
ОАК эритроциты $10^{12}$ (число)	0,585; 0,282 – 1,210	0,149	2,497; 0,808 – 7,714	0,112
ОАК тромбоциты $10^9$ (число)	1,007; 1,003 – 1,012	0,001	1,008; 1,001 – 1,014	0,022
ОАК нейтрофилы % (число)	1,003; 0,990 – 1,016	0,634	0,921; 0,825 – 1,027	0,139
ОАК лимфоциты % (число)	0,991; 0,977 – 1,006	0,232	0,878; 0,776 – 0,992	0,037
Биохимия АЛТ	0,998; 0,993 – 1,003	0,431	0,987; 0,970 – 1,004	0,137
Биохимия АСТ	1,002; 0,993 – 1,012	0,627	1,035; 0,998 – 1,074	0,068

Примечание – <sup>1</sup> – влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05)

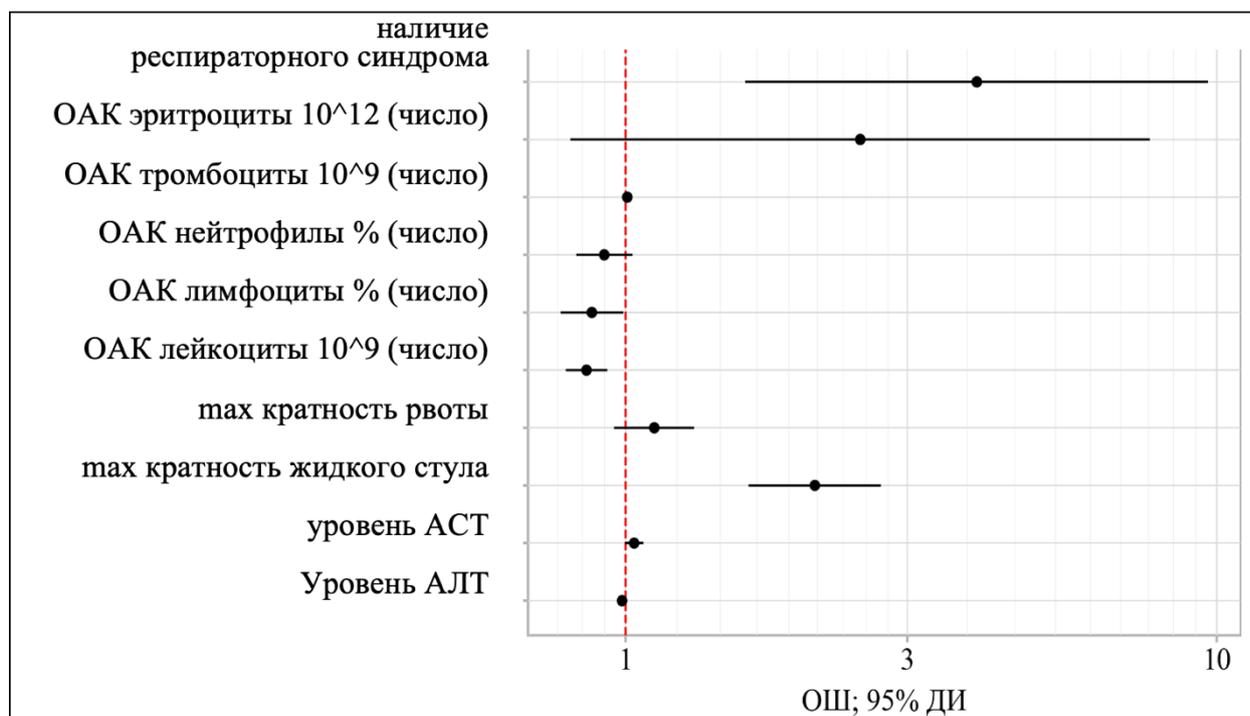


Рисунок 8 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов диагноза «COVID-19» и микст-инфекции

Анализ чувствительности и специфичности разработанной модели представлен на Рисунке 9.

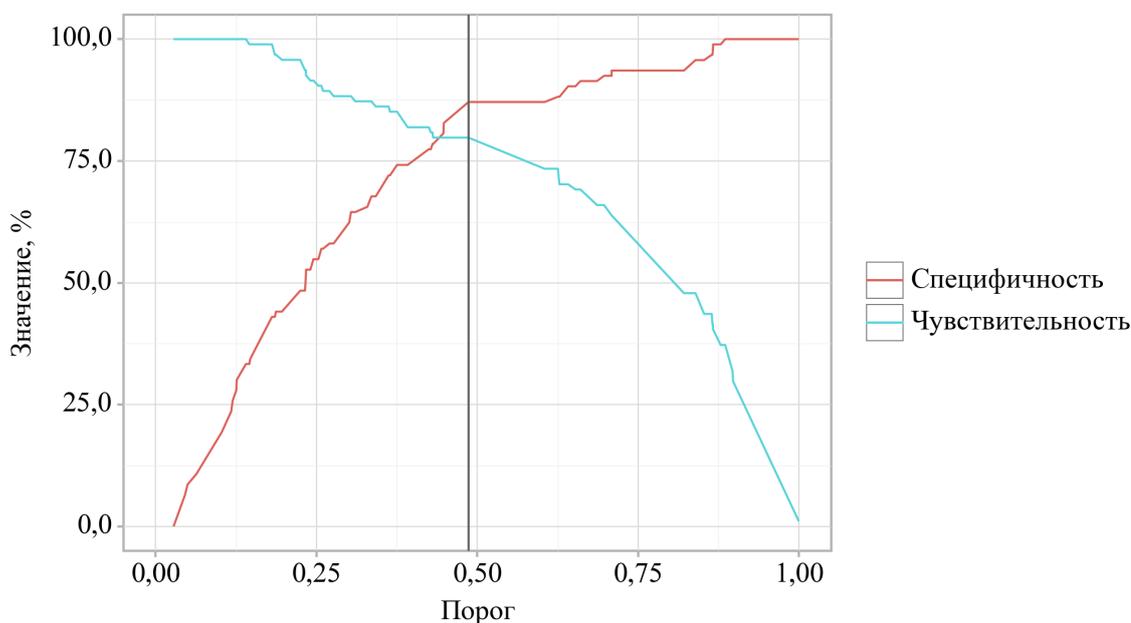


Рисунок 9 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности диагноза «COVID-19» и «микст-инфекция»

Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 79,8% и 87,1%, соответственно.

На основании полученных результатов был разработан онлайн калькулятор, позволяющий прогнозировать моно- или сочетанный вариант инфекции (Приложение 3), который доступен по ссылке <https://fluctio.ru/calc/calc-cvi-mixed.html>.

Работоспособность рассчитанной модели оценили на выборке из 60 пациентов, нуждающихся в дифференциальном диагнозе между «моноклеозоподобный синдром, ассоциированный с герпесвирусами», «моноклеозоподобный синдром, ассоциированный с ГВ в сочетании с SARS-CoV-2» и «COVID-19, протекающий с клиникой МНПС». Пациенты отбирались специально по 20 человек в группах с герпесвирусной и SARS-CoV-2 инфекциях, протекающих в моновариантах и в сочетании (SARS-CoV-2 + ГВ). До проведения вероятностной оценки с использованием калькулятора, данные по диагнозу были сокрыты.

Оказалось, что предложенный калькулятор правильно «отбирает» больных с диагнозом «сочетанная SARS-CoV-2 и герпесвирусная инфекция» или «COVID-19» с чувствительностью 80%, специфичностью 95%, прогностической ценностью положительного (+PPV) 94%, прогностической ценностью отрицательного результата (-PPV) 82,6%.

Таким образом, *«портрет пациента» с сочетанной инфекцией (SARS-CoV-2 + герпесвирусы) на момент поступления в стационар характеризуется (в отличие от моноинфекции SARS-CoV-2):*

- *возрастом преимущественно старше года;*
- *более медленным развитием клинических симптомов начального периода заболевания;*
- *более продолжительной высокой (пиретической) лихорадкой;*
- *преобладанием симптомов, входящих в синдромокомплекс ИМН/МНПС: увеличением шейной группы лимфоузлов или генерализованной лимфаденопатией, гепато- и/или спленомегалией, храпом по ночам;*

- меньшей частотой развития катарально-респираторного и диарейного симптомов.

*В ОАК у пациентов с сочетанной инфекцией чаще регистрируют лейкоцитоз, нейтропению и лимфоцитоз.*

В качестве примера, приводим случай сочетанного течения герпесвирусной инфекции с клиническими проявлениями мононуклеозоподобного синдрома и гепатита на фоне COVID-19.

Девушка 2004 г. рождения (17 лет на время описываемых событий) заболела в марте 2022 года. Заболевание началось с подъема температуры тела до 37,6 °С, которая сопровождалась выраженными симптомами астении, головной, мышечной, суставной болью, повышенной потливостью. Со слов пациентки «болело всё». Оценить максимальный подъем температуры было технически сложно, поскольку, в связи с описанным болевым синдромом, с первого дня заболевания девушка принимала ибупрофен в дозировке 800 мг в сутки при массе тела 54 кг. Повышенная температура сохранялась на протяжении 10 дней, с периодическими подъемами выше 38,4°С на фоне приема жаропонижающих. Вместе с тем, субъективно состояние ухудшалось: пропал аппетит, нарушился сон, стали увеличиваться лимфатические узлы, преимущественно шейной группы. Из анамнеза: примерно за две недели до описываемых жалоб перенесла в легкой форме острое респираторное заболевание, сопровождавшееся развитием транзиторных аносмии и дисгевзии (на SARS-CoV-2 не обследовалась). Инфекционным мононуклеозом никогда не болела.

На 6 день от начала болезни, к симптомам общей интоксикации присоединились жалобы на боли в шее и в животе, преимущественно в параумбиликальной области с иррадиацией в нижние отделы. Амбулаторно (7 день болезни, д.б.) консультирована гинекологом, хирургом, которые «свою» патологию не выявили. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и забрюшинного пространства обнаружены эхографические признаки измененной структуры поджелудочной железы (головка 26 мм, тело 13

мм, хвост 17 мм; контуры ровные, границы четкие; гиперэхогенная, однородная; вирсунгов проток не расширен), печень, желчный пузырь, почки нормального размера, без особенностей. В общеклиническом анализе крови – (Таблица 14) небольшое снижение уровня тромбоцитов.

С учетом сохраняющихся лихорадки, инфекционно-токсического синдрома (ИТС), отрицательной динамики состояния, пациентка на 7 день болезни была консультирована в консультативно-диагностическом отделении РКИБ г. Казани врачом-инфекционистом. При осмотре состояние оценено как среднетяжелое за счет ИТС, лихорадки, лимфопролиферативного синдрома. При осмотре обращали на себя внимание: тахикардия (ЧСС 120 в мин.) на фоне субфебрильной температуры (37,6 °С) и нормальной частоты дыхания (17 в мин.), увеличение шейной группы из 5-7 умеренно болезненных лимфоузлов, больше слева, которые достигали в диаметре 3-3,5 см, были эластичными, подвижными. Внешне они даже деформировали контуры шеи, изменения цвета кожи над ними не было. Кожные покровы, слизистые, склеры – без желтушного окрашивания. В зеве – гиперемия небных дужек, миндалины увеличены до 1-2 степени, на момент осмотра наложений не наблюдали, но были ли они в начале болезни пациентка не знала. При аускультации дыхание было везикулярным, тоны сердца ритмичными. При пальпации живота регистрировали умеренную болезненность в околопупочной области, отсутствие спазма сигмовидной кишки. Печень пальпировалась «краем», селезенка пальпаторно увеличена не была. Стул, моча, со слов девушки, соответствовали норме. На основании острого начала заболевания, имеющихся синдромов (ИТС с длительной лихорадкой, лимфаденопатия, катаральный синдром, гепатомегалия) был установлен предварительный диагноз: Инфекционный мононуклеоз (?), среднетяжелая форма. Рекомендовано пройти обследование, которое включало в себя: общеклинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с необходимым набором показателей (таблица 15), коагулограмму, УЗИ ОБП, ЭКГ, ЭхоКГ (с учетом неясной тахикардии, выраженной слабости, длительной лихорадки без очевидных симптомов заболевания), определение ДНК ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 в крови методом

ПЦР, определение антител к антигенам ВЭБ (IgM VCA, IgG EA, IgG EBNA), ЦМВ (IgM, IgG). Результаты отражены в Таблицах 14 и 15 в столбце «8 день болезни».

Таблица 14 – Результаты общеклинического анализа крови в динамике

показатель	норма	6 д.б*	8 д.б	14 д.б	17 д.б
эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,8-5,3	5,1	4,7	4,2	4,59
гематокрит, %	34-47	43,7	40,4	34,9	38,4
гемоглобин, г/л	110-147	153	136	122	133
тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	180-350	166	160	207	242
лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,5-13,5	4,6	6,3	10	9,7
лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1-3,7	-	4,3	5,5	5,6
лимфоциты, %	20-50	41	67,7	58	60
моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0-0,7	0	0,31	2,3	2
моноциты/мононуклеары, %	0-14	12	4,9	16/5	8
нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	1,5-7	-	1,6	2,2	2,1
нейтрофилы, %	37-72	59	25,3	19	30
палочкоядерные, %	1-6	2	-	2	2
сегментоядерные, %	47-72	43	-	17	28

Примечание – \* - на 6 день болезни ОАК был выполнен в другой клинической лаборатории, остальные – РКИБ г.Казани

Таблица 15 – Результаты основных биохимических показателей в динамике

	норма	8 д.б	9 д.б	11 д.б	14 д.б	17 д.б
общий белок, г/л	57-80	70	69,3	59,6	66,0	73,5
билирубин общий, мкмоль/л	5-21	38,5	37,4	25,6	17,2	10,7
билирубин прямой, мкмоль/л	0-5,1	32,6	24,7	20,2	9,8	4,4
билирубин не прямой, мкмоль/л	1,7-17,1	5,9	12,7	5,4	-	6,3
АЛТ*, Ед/л	0-31	1017,1	809,5	620,9	520,0	241,7
АСТ, Ед/л	0-31	419,7	336,6	212,0	160,9	54,5
амилаза, Ед/л	0-100	63	58,7	50,0	-	-
глюкоза, ммоль/л	4-6,1	5,1	4,9	4,8	5,0	5,1
ЛДГ, Ед/л	132-248	592,9	435,5	356,7	-	340,9
ферритин	7-140	418,3				
СРБ, мг/л	0-5	26,9	17,57	6,60	3, 50	2,0
ЩФ, Ед/л	40-150	-	299,3	297,0	-	-
ГГТ, Ед/л	7-32	-	261,0	199,3	-	-
мочевина, ммоль/л	2,5-8,3	2,7	-	-	1,6	3,6
креатинин, мкмоль/л	53-106	77	-	-	65	67

Примечание – \* - АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок, ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза

В ОАК были выявлены признаки абсолютного и относительного лимфоцитоза, небольшой тромбоцитопении. Общий анализ мочи (ОАМ), коагулограмма – без особенностей. В биохимическом анализе – синдром цитолиза, гипербилирубинемия, воспалительная активность, в соответствии с чем, больная

была госпитализирована в РКИБ г.Казани с диагнозом: «Гепатит. Инфекционный мононуклеоз?»

Этиологическая расшифровка выявленного гепатита включала в себя стандартное определение маркеров вирусных гепатитов: anti-HAV-IgM, anti-HAV-IgG, HBsAg, anti-HCV. Обследование дало отрицательный результат.

При определении генетического материала герпесвирусов в крови методом ПЦР, обнаружили ДНК ВЭБ и ЦМВ. Кроме этого, в крови был обнаружен полный спектр антител, указывающих на реактивацию Эпштейна-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекций (IgM VCA, IgG EA, IgG EBNA – к антигенам ВЭБ, IgM, IgG к антигенам ЦМВ). При серологическом обследовании на COVID-19, были выявлены антитела (IgG) к SARS-CoV-2 в высоких титрах, РНК вируса в смыве из носоглотки обнаружена не была.

Повторное УЗИ ОБП выявило признаки увеличения печени, паравезикулярных изменений желчного пузыря. ЭКГ, Эхо-КГ – без выраженных изменений. Компьютерная томография патологии легких не выявила.

Таким образом, на основании целого комплекса результатов клинико-лабораторных обследований был установлен окончательный диагноз: Хроническая герпесвирусная инфекция смешанной этиологии (ПЦР – ДНК ВЭБ+, ЦМВ+), фаза реактивации. Гепатит, среднетяжелая безжелтушная форма. Реконвалесцент COVID-19.

Лечение пациентки включало назначение этиотропной терапии - ацикловир в дозе 800 мг 5 раз в сутки *per os*, симптоматической терапии - применение жаропонижающих в день госпитализации (ибупрофен в дозе 400 мг однократно), патогенетической терапии – урсодезоксихолевая кислота в суточной дозе 500 мг *per os*, парентеральное введение глюкозо-солевых растворов с целью дезинтоксикации.

На фоне лечения отмечали улучшение клинических и лабораторных показателей. Снижение температуры до нормальных цифр произошло на 3-й день госпитализации (13 д.б.), лимфоузлы заметно сократились к выписке. Больная была выписана из стационара в состоянии ближе к удовлетворительному за счет

сохраняющихся умеренных симптомов астеновегетативного синдрома (слабость, потливость) на 18-й день болезни, 10-й день госпитализации.

Полное клиническое выздоровление с нормализацией активности ферментов АЛТ и АСТ наступило через 1 месяц от начала болезни, но еще оставался повышенным уровень лимфоцитов (60,5%) и ГГТ (52,9 МЕ/л). По данным УЗИ ОБП, размеры печени пришли в норму.

### **3.4 Влияние перенесенного COVID-19 на основные характеристики инфекционного мононуклеоза и мононуклеозоподобного синдрома**

Пандемия COVID-19 и связанные с ней ограничительные мероприятия оказали большое влияние на эпидемиологию практически всех инфекционных болезней. Исследователи говорят о смене сезонности и интенсивности пика подъемов заболеваемости, изменении возраста больных, увеличении прослойки людей «иммунологически наивных» в отношении широко распространенных патогенов [269]. Эксперты признают значительное снижение адаптивного иммунитета у детей против широкого спектра вирусов и бактерий, связанное с немедикаментозными вмешательствами, применявшимися для контроля передачи SARS-CoV-2. Кроме того, нарушение иммунного ответа, индуцированное самим SARS-CoV-2, тоже должно внести свою лепту в изменения основных характеристик «привычных» нам заболеваний. Проведена оценка различий основных этиологических и клинических характеристик, лабораторных показателей ИМН/МНПС, развившихся до начала пандемии COVID-19 (2018-2019 гг.) и после нее (2023-2024 гг.). ВОЗ официально отменила пандемию COVID-19 в мае 2023 года, в связи с этим группа была названа «после пандемии», поскольку небольшое количество пациентов, если строго придерживаться временных рамок, попали в ее «хвост».

Исследование было ретроспективным. В качестве источника данных использовали Медицинские карты стационарного больного. Всего методом случайной выборки было отобрано по 100 пациентов в каждую группу.

Вклад каждого представителя герпесвирусов, с учетом в т.ч. микст-вариантов, в этиологию ИМН/МНПС представлен на Рисунке 10.

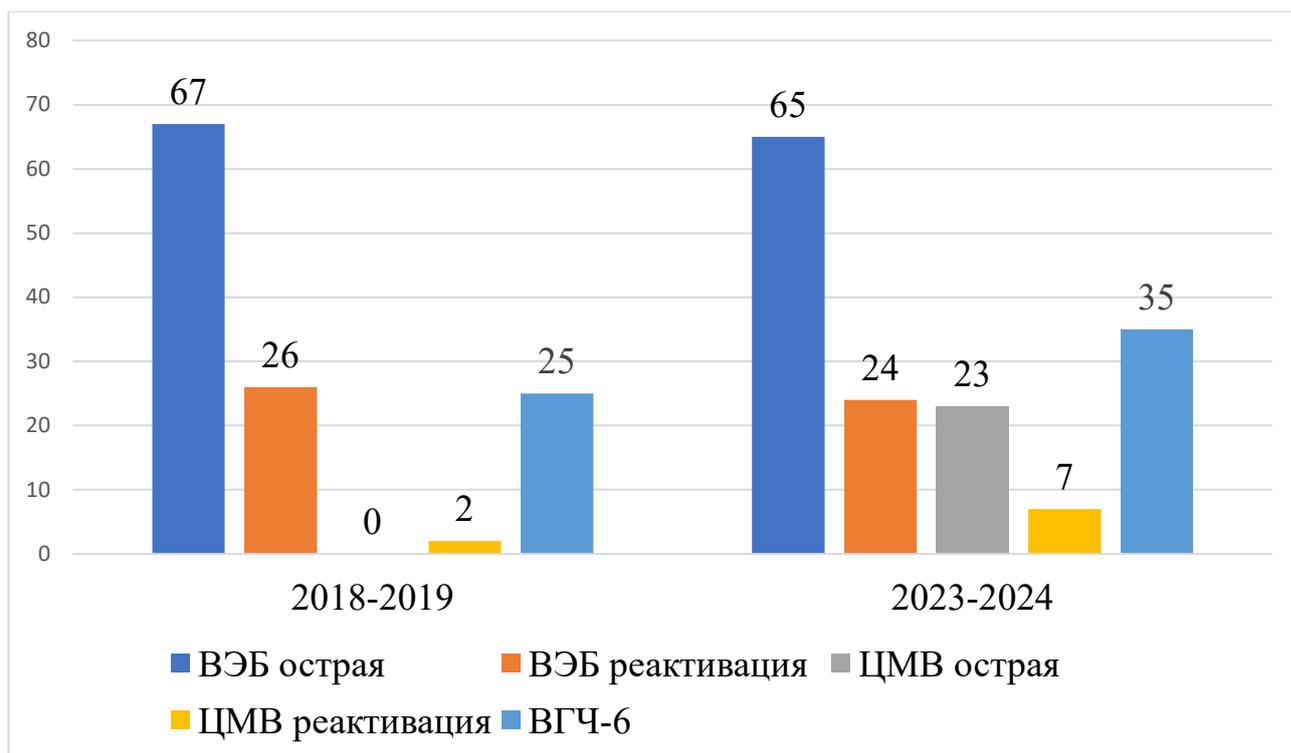


Рисунок 10 – Этиологическая структура возбудителей ИМН/МНПС в зависимости от характера и времени развития заболевания, данные приведены в %

На диаграмме видно, что в структуре возбудителей ИМН/МНПС с течением времени произошли изменения за счет увеличения доли ВГЧ-6 и ЦМВ. Это необходимо учитывать при работе с такими больными.

Клинические особенности ИМН/МНПС, развившихся до и после пандемии представлены в Таблице 16.

После пандемии пациенты с ИМН/МНПС были старше, чем ранее. Если в 2018-2019 гг. самой многочисленной была группа дошкольников, то, начиная с 2023 года в возрастной структуре заболевших преобладали дети старше 7 лет, причем  $p=0,003$  (42 ребенка против 22).

Таблица 16 – Основные клинические характеристики ИМН/МНПС до (2018-2019) и после (2023-2024) пандемии COVID-19

Признак/симптом	ИМН/МНПС 2018-2019, абс.знач.	ИМН/МНПС 2023-2024, абс.знач.	p <sup>1</sup>
<b>общие характеристики пациентов</b>			
количество (доля) мальчиков,	55	60	0,475
средний возраст, лет (Me, МКР) <sup>2</sup>	4 (2-6)	5 (2,1-10)	0,052
дети до года	3	7	0,165
1-2 года	28	33	0,443
3-6 лет	47	18	<0,001
7-14 лет	19	36	0,008
15-18 лет	3	6	0,248
госпитализирован по СМП <sup>3</sup>	15	39	<0,001
направлен поликлиникой / другим стационаром	63	29	<0,001
обратились самостоятельно	22	32	0,112
день болезни на момент госпитализации (Me, МКР)	5 (3-7)	5 (3-9)	0,317
госпитализирован до 3-х сут. от начала болезни	33	33	1
госпитализирован позднее 3-х сут. от начала болезни	67	67	
длительность госпитализации, дн.	5,8 (4-7)	6,9 (5-9)	0,001
<b>клинические характеристики, жалобы</b>			
тяжелая форма	3	7	0,165
астения (вялость, слабость, снижение аппетита)	85	86	0,841
отсутствие лихорадки	2	5	0,222
t субфебрильная – 37-37,9 °С	5	8	0,284
фебрильная – 38-38,9 °С	31	25	0,345
пиретическая – 39 °С и выше	62	62	1
средняя температура при поступлении (Me, МКР)	38 (37-38,5)	38,2 (37,3-39)	0,143
средняя температура в период разгара заболевания (Me, МКР)	39 (38,5-39)	39 (38,5-39,5)	0,256
продолжительность лихорадки, дн.	5 (4-8)	5,5 (3-9)	0,223
увеличение шейной группы лимфоузлов до 2 см	71	59	0,076
увеличение шейной группы лимфоузлов больше 2 см	19	16	0,577
генерализованная лимфаденопатия	7	15	0,071
лимфоузлы не увеличены	8	10	0,622
л/узлы безболезненные при пальпации	87	38	<0,001
л/узлы умеренно болезненные	3	27	<0,001
выраженная болезненность при пальпации л/узлов	2	25	<0,001
синдром ангины	88	72	0,005
ГНМ 1 степени	10	31	<0,001
ГНМ 2 степени	82	50	<0,001
ГНМ 3 степени	8	9	0,800

Продолжение Таблицы 16

Признак/симптом	ИМН/МНПС 2018-2019, абс.знач.	ИМН/МНПС 2023-2024, абс.знач.	p <sup>1</sup>
катаральный синдром	82	96	0,001
респираторный синдром	19	34	0,017
гепатомегалия	60	71	0,017
спленомегалия	91	58	<0,001
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
храп во сне	36	21	0,019
изменения тембра голоса, гнусавость	2	8	0,050 <sup>4</sup>
кашель	49	29	0,004
одышка, тахипноэ, затруднение дыхания	1	5	0,443
отечность лица	7	7	1
рвота	2	12	0,005
жидкий стул	2	15	<0,001
сыпь	18	34	0,010
в т.ч. по типу крапивницы	2	3	0,500
мелкоточечная	1	6	0,028
с «геморрагическим пропитыванием»	-	1	
боль в ухе	1	5	0,443
судороги на фоне лихорадки	-	2	
носовое кровотечение	-	1	
гнойный конъюнктивит	2	-	
афтозный стоматит	-	-	
продолжительность инфузионной терапии, дн (Ме, МКР)	3 (0-4)	4 (2-6)	0,001

Примечание – <sup>1</sup> – уровень статистической значимости различий

<sup>2</sup> – медиана, межквартильный размах

<sup>3</sup> – скорая медицинская помощь

<sup>4</sup> – при  $p \leq 0,05$  различия принимаются статистически значимыми [27]

Начало современного ИМН/МНПС, по-видимому, с более выраженной клинической симптоматикой, что чаще требует оказания неотложной медицинской помощи. День болезни на момент госпитализации статистически значимо не различался между группами, все пациенты поступали в стационар примерно на пятые сутки от начала заболевания, а вот продолжительность госпитализации была большей для пациентов с ИМН после пандемии COVID-19 (Ме 6,9 суток против Ме 5,8,  $p=0,001$ ). Эти же пациенты нуждались в более длительной инфузионной терапии (Ме 4 против Ме 3 дня,  $p=0,001$ ).

Форма тяжести, выраженность астенического, инфекционно-токсического, лимфопролиферативного синдромов и лихорадки были примерно одинаковыми и не зависели от времени развития заболевания. Различия касались болезненности при пальпации лимфоузлов, которую чаще отмечали дети в 2023-2024 годах, катарального, респираторного синдромов. Интересно, что гепатомегалия была характерна для ИМН после пандемии, а спленомегалия – до нее. Синдром ангины, боль в горле, выраженную гипертрофию миндалин чаще регистрировали в 2018-2019 годах ( $p < 0,05$ ), а рвоту, жидкий стул и экзантему – в 2023-2024 гг. ( $p < 0,05$ ). Особенности изменений лабораторных показателей представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Основные лабораторные показатели у больных ИМН/МНПС в зависимости от времени возникновения заболевания

Показатель	ИМН/МНПС 2018-2019, абс.знач.	ИМН/МНПС 2023-2024, абс.знач.	p <sup>1</sup>
общеклинический анализ крови (при поступлении в стационар)			
средние показатели уровня эритроцитов	4,5 (4,25-4,77)	4,3 (4,2-4,6)	<b>0,012</b>
эритропения	1	12	<b>0,001</b>
эритроцитоз	6	3	0,248
повышение уровня гемоглобина (>150 г/л)	1	2	0,500
снижение уровня гемоглобина <110 г/л	16	29	<b>0,027</b>
средние показатели уровня лейкоцитов	15,3 (11,8-21,9)	14 (10,2-18,1)	0,163
лейкоцитоз <sup>2</sup>	85	81	0,451
лейкопения	7	5	0,383
средние показатели уровня нейтрофилов	36 (26-59)	32,3 (18,9-48,3)	0,178
нейтрофилез	29	19	0,097
нейтропения	47	58	0,119
средние показатели уровня лимфоцитов	44 (32-50)	57,3 (39-67,8)	<b>&lt;0,001</b>
лимфоцитоз	23	55	<b>&lt;0,001</b>
лимфопения	37	16	<b>&lt;0,001</b>
средние показатели уровня моноцитов	7 (6-11)	8,1 (5,9-11,9)	0,880
моноцитоз	34	43	0,190
средние показатели уровня эозинофилов	0 (0-1)	0,3 (0-0,8)	0,903
эозинофилия	-	11	
средние показатели уровня тромбоцитов	214 (164-268)	230,5 (183-310)	<b>0,047</b>
тромбоцитопения (<150 *10 <sup>9</sup> /л)	17	7	<b>0,029</b>
тромбоцитоз (>370 *10 <sup>9</sup> /л)	5	14	<b>0,025</b>

## Продолжение Таблицы 17

Показатель	ИМН/МНПС 2018-2019, абс.знач.	ИМН/МНПС 2023-2024, абс.знач.	p <sup>1</sup>
биохимический анализ крови			
повышение уровня СРБ >5, но <50 мг/л	67	39	<0,001
повышение уровня СРБ >50 мг/л	7	23	0,001
повышение уровня АЛТ до 5 раз	40	26	0,035
повышение уровня АЛТ в 6 раз и выше	14	21	0,192
повышение уровня АСТ до 5 раз	77	56	0,001
повышение уровня АСТ в 6 раз и выше	11	13	0,663
повышение уровня мочевины	-	1	

Примечание – <sup>1</sup> – уровень статистической значимости различий

Снижение нормального уровня эритроцитов и гемоглобина чаще регистрировали у пациентов с ИМН/МНПС в 2023-2024 гг., но таких детей было не много (29 против 16, p=0,027). Лимфоцитоз наблюдали примерно у половины больных в период пандемии и только у четверти до нее (55 против 23, p<0,001). Интересно, что средние показатели тромбоцитов были выше у пациентов после COVID-19, p=0,047.

В биохимическом анализе крови статистически значимые различия касались повышения уровня СРБ более 50 мг/л и умеренного повышения уровня АЛТ/АСТ. Причем количество пациентов с высоким СРБ было большим после пандемии, а с умеренно выраженным цитолизом – до, p<0,05. Известно, что поражения печени, характеризующиеся синдромом цитолиза при МНПС, ассоциированном с цитомегаловирусом, регистрируются чаще и более выражены. Результаты представленного исследования, в целом, такой закономерности не показали. Больных с МНПС, ассоциированном с ЦМВ было больше в 2023-2024 годах, а изменения в работе печени, хотя и не сильно выраженные, чаще наблюдали у детей с ИМН/МНПС в 2018-2019 гг. Справедливости ради, нужно отметить, что тяжелые гепатиты при инфекционном мононуклеозе герпесвирусной этиологии у иммуносохранных пациентов – случаи исключительные.

Таким образом, *ИМН/МНПС после пандемии COVID-19, в отличии от «допандемийного» периода, характеризует:*

- более старший возраст заболевших (старше 7 лет);

- нередкое развитие рвоты (у 12% больных), диареи (у 15%) и экзантемы (у 34%);
- у этих пациентов чаще регистрируют катаральный и респираторный синдромы;
- в ОАК – анемия и лимфоцитоз, в биохимическом анализе крови – повышенный уровень СРБ.

*У больных ИМН/МНПС до пандемии чаще наблюдали:*

- синдром ангины и ГНМ, боли в горле, храп по ночам и кашель;
- для них были более характерны спленомегалия и гепатоспленомегалия;
- примерно у 40% детей этой группы на первой неделе заболевания в ОАК регистрировали лимфопению, в биохимическом анализе крови – умеренно выраженный цитолиз.

*Дети с ИМН/МНПС в 2023-2024 нуждались в более продолжительных госпитализации и инфузионной терапии.*

### **3.5 Характер иммунопатологических нарушений при сочетанных вариантах течения инфекций**

Ключевая роль в элиминации вирусов из организма человека принадлежит клеточному иммунитету [27]. Доказано, что SARS-CoV-2 может вызывать иммунную дисрегуляцию, которая в большей степени касается как раз этого звена иммунного ответа [170, 269, 406]. Хорошо известно, что для COVID-19 характерно снижение уровня и нарушение функциональной активности лимфоцитов – основных клеток, участвующих в противовирусной защите [56]. К. Yin с соавт. (2024 г.) показали, что у части пациентов, перенесших COVID-19, наблюдались фенотипические нарушения CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, а также изменения в экспрессии генов у CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, моноцитов и В-лимфоцитов. Логично предположить, что такие изменения вносят свой вклад в состояние равновесия между макроорганизмом и патогенами, длительно персистирующими в пермиссивных клетках, находящимися в стадии латенции «под контролем» иммунной системы (транскрипционно-трансляционное подавленное состояние). Это предположение подтверждают результаты ряда исследований, в которых

показано, что возбудитель COVID-19 действительно может выступать в качестве прямого регулятора литической реактивации вирусов герпеса человека [64, 72, 98, 331, 340]. Подтверждают это и лабораторные результаты, и данные эпидемиологических исследований: реактивацию герпесвирусов статистически значимо чаще регистрировали у пациентов с COVID-19, причем есть данные о корреляции распространенности этого явления с тяжестью текущего заболевания [98].

Проведена оценка состояния клеточного звена адаптивного иммунитета у детей с ИМН/МНПС, ассоциированным с герпесвирусами, COVID-19 и сочетанным вариантом их течения. Данные приведены в Таблице 18. Для анализа была отобрана кровь 100 пациентов.

Таблица 18 – Состояние клеточного звена адаптивного иммунного ответа у пациентов с ИМН/МНПС при различных вариантах инфицирования, N=100

Показатели <sup>1</sup>	микст-, n=15 (1)	COVID- 19, n=27 (2)	ГВИ <sup>2</sup>			p <sup>3</sup>
			ГВИ, n=58 (3)	первич- ная ГВИ, n=34 (3а)	реакти- вация ГВИ, n=24 (3б)	
количество лимфоцитов в общем анализе крови, $\times 10^9/\text{л}$	4,2 (4,1-8,3) <sup>4</sup>	2,3 (1,7-4,1)	6 (4-8,4)	6,8 (4,2-9)	5 (2,9-7,3)	p <sub>1-3</sub> =0,009 p <sub>1-3а</sub> <0,001
CD3, доля в % (норма 61-85%)	62 (60-66) <sup>2</sup>	59 (56-70)	71 (60-81)	76 (67-86)	60,5 (50-74)	p <sub>1-3а</sub> =0,001
CD3, $\times 10^9/\text{л}$ (норма 0,946-2,079)	2,6 (2,4-5,5)	1,4 (1-2)	3,9 (2,2-6,2)	4,3 (2,9-7,2)	3,2 (1,8-4,1)	p <sub>1-2</sub> <0,001
CD3, доля в % HLA-DR+ (норма 10-15%)	23 (4-29)	12 (3,5-21)	25 (6-40)	35 (22-49)	7 (0,1-27)	p <sub>1-3а</sub> =0,004
CD3, $\times 10^9/\text{л}$ HLA-DR+ (норма 0,211-0,477)	1,2 (0,2-1,9)	0,2 (0,1-0,5)	1,2 (0,1-2,6)	2 (0,7-4,2)	0,4 (0,1-1,1)	p <sub>1-3а</sub> =0,022
CD4, доля в % (норма 35-64%)	35 (29-52)	33 (27-38)	20 (13-28)	18 (11-25)	24 (17-30)	p <sub>1-2</sub> =0,022 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-3а</sub> <0,001 p <sub>1-3б</sub> =0,002

## Продолжение Таблицы 18

Показатели <sup>1</sup>	микст-, n=15 (1)	COVID- 19, n=27 (2)	ГВИ <sup>2</sup>			p <sup>3</sup>
			ГВИ, n=58 (3)	первич- ная ГВИ, n=34 (3а)	реакти- вация ГВИ, n=24 (3б)	
CD4, x10 <sup>9</sup> /л (норма 0,576-1,336)	1,4 (1,2-4,3)	0,7 (0,4-0,9)	1,1 (0,5-1,8)	1,1 (0,7-1,7)	0,9 (0,3-2)	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-3a</sub> <0,001 p <sub>1-3б</sub> =0,005
CD8, доля в % (норма 19-35%)	14 (12-14)	16 (7-20)	25 (10-49)	38 (20-53)	14 (6-20)	p <sub>1-3</sub> =0,006 p <sub>1-3a</sub> <0,001
CD8, x10 <sup>9</sup> /л (норма 0,372-0,974)	0,6 (0,6-1)	0,3 (0,1-0,5)	1 (0,3-3,4)	2,2 (0,7-4,7)	0,4 (0,1-1)	p <sub>1-3</sub> =0,040 p <sub>1-3a</sub> =0,003
CD4/CD8 (норма 1,2-2,6)	2,5 (2,1-4,3)	2 (1,6-3)	0,6 (0,2-1,2)	0,4 (0,2-1,5)	1,3 (0,5-2,3)	p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-3a</sub> <0,001 p <sub>1-3б</sub> <0,001
CD20, доля в % (норма 8-20%)	17 (5-26)	11 (6-16)	4 (0,1-10)	4 (1-9)	2 (0,1-12)	p <sub>1-3</sub> =0,007 p <sub>1-3a</sub> =0,004 p <sub>1-3б</sub> =0,049
CD20, x10 <sup>9</sup> /л (норма 0,8-3,3)	0,7 (0,2-2,2)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,5)	0,3 (0,1-0,7)	0,01 (0-0,3)	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> =0,004 p <sub>1-3a</sub> =0,013 p <sub>1-3б</sub> =0,015
CD3-CD16+ CD56+(NK), доля в % (норма 8-17%)	6 (4-10)	8 (6-18)	6 (4-8)	6 (4-7)	6 (3-8)	p <sub>1-2</sub> =0,036
CD3-CD16+CD56+ (NK), x10 <sup>9</sup> /л (норма 0,123-0,369)	0,4 (0,2-0,5)	0,2 (0,1-0,3)	0,3 (0,1-0,6)	0,4 (0,1-0,7)	0,3 (0,03-0,5)	p <sub>1-2</sub> =0,080
CD3+CD16+CD56+ (NKT), %	0,5	0,6 (0,2-1,4)	0,6 (0,2-1,1)	0,6 (0,3-1,5)	0,5 (0,2-1,1)	

Примечание – <sup>1</sup> – нормы представлены в виде общепринятых средних значений, «без привязки» к возрасту;

<sup>2</sup> – всех пациентов с ГВ моноинфекцией (группа 3) разделили на подгруппы: с первичной ГВИ (группа 3а) и реактивацией ГВИ (группа 3б)

<sup>3</sup> – представлены только статистически значимые различия между первой группой и всеми остальными;

<sup>4</sup> – Медиана (межквартильный размах, 25-75%), относится ко всем ячейкам таблицы

Из данных таблицы видно, что самым низким уровень лимфоцитов был у пациентов с COVID-19. Таким образом, при инфицировании SARS-CoV-2, действительно, могут создаваться условия для реактивации персистентных инфекций за счет снижения абсолютного количества основных клеток адаптивного иммунного ответа. При ГВИ и при сочетанной патологии таких результатов не

получили. По-видимому, повышение уровня лимфоцитов происходит в ответ на активацию герпесвирусов. Причем, реакция эта достаточно выражена, поскольку «перекрывает» супрессивное действие SARS-CoV-2. Интересно, что выраженность изменений зависит от стадии ГВИ: при первичной активной инфекции они были максимальными.

Повышение уровня общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) было наибольшим у детей с первичной ГВИ, а наименьшим – при COVID-19. Уровень CD3+ при сочетанной инфекции представлял собой «промежуточные» значения.

Условной оценкой выраженности и силы иммунного ответа может служить экспрессия CD3+HLA-DR. Этот маркер активации лимфоцитов бывает повышенным при аутоиммунных заболеваниях, хронических инфекциях, например, при вирусных гепатитах, СПИДе. Проведена оценка количества активированных лимфоцитов у обследованных пациентов. Оказалось, что максимальным оно было у детей с первичной ГВИ, минимальным – при COVID-19. При сочетанном варианте инфицирования этот показатель принимал «промежуточные» значения, но был выше референсных.

Наибольшее повышение уровня Т-хелперов (CD3+CD4+) регистрировали при сочетанном варианте инфицирования, минимальным он был при COVID-19. Учитывая тот факт, что Т-хелперы «управляют» механизмами адаптивного клеточного иммунного ответа, их снижение можно расценивать как проявление иммунодефицита (по аналогии с ВИЧ-инфекцией). Т.о., получено еще одно подтверждение того, что инфицирование SARS-CoV-2, может приводить к реактивации хронических и персистентных инфекций.

Известно, что оценку функционального состояния CD4+ лимфоцитов можно проводить по цитокиновому профилю: функциональная состоятельность Т-хелперов 1-го порядка (Th-1) подтверждается уровнем секреции гамма-интерферона (IFN $\gamma$ ), а Т-хелперов 2-го порядка (Th-2) – по секреции интерлейкина 4 (IL-4). У пациентов с сочетанной ГВ и SARS-CoV-2 инфекцией, уровень этих цитокинов был самым высоким (таблица 18). Интересно, что при первичном инфицировании ГВ, несмотря на то что уровень CD4 был одним из самых высоких

в сравниваемых группах, показатели уровней ИЛ-4 и IFN- $\gamma$  был минимальными хотя и укладывались в референсные значения.

За «удержание» вирусов в фазе латенции отвечают, в первую очередь, цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+). Максимальным их уровень был у детей с первичной ГВИ, минимальным – при COVID-19, что снова подтверждает гипотезу о влиянии SARS-CoV-2 на активацию латентных ГВ. При сочетанной инфекции отмечали тенденцию к снижению уровня CD3+CD8+, но показатель был в пределах референсных значений. По-видимому, ГВ и SARS-CoV-2 оказывают разнонаправленное действие на продукцию этих лимфоцитов.

Уровень натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+) был выше нормы при первичной ГВИ и сочетанном инфицировании, при COVID-19 он был минимальным. Количество ТНК-лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+) статистически значимо не отличалось между сравниваемыми группами.

Интересно, что уровень В-лимфоцитов (CD3-CD20+) был самым высоким в группе с сочетанной инфекцией (причем  $p < 0,05$ ), а вот при остром ИМН/МНПС количество клеток было небольшим, не достигало нормальных значений и практически не отличалось от такового при SARS-CoV-2 инфекции. Самым низким число В-лимфоцитов в крови было у детей с реактивацией ГВ.

Основные различия по уровню клеток адаптивного иммунитета, обеспечивающих противовирусную защиту, отражены на Рисунке 11. Данные, представлены с учетом возрастных норм.

Данные, представленные на диаграммах, в целом, мало отличаются от результатов, обсуждаемых выше. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что при сочетанном варианте течения инфекции у обследованных пациентов, уровень цитотоксических лимфоцитов был ниже нормы чаще, чем в других группах, что, вероятно, и связано с реактивацией ГВИ.

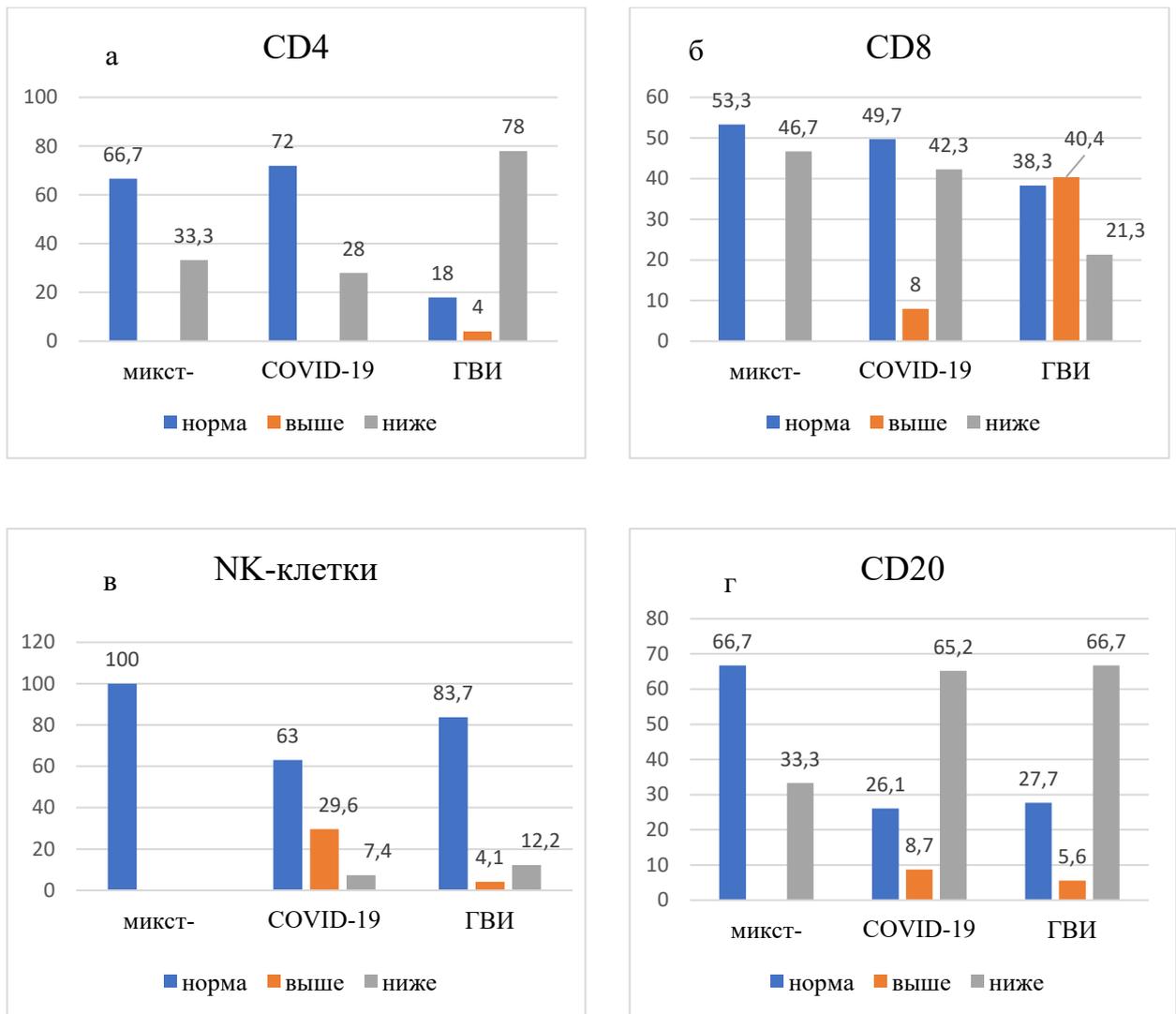


Рисунок 11 – Изменения основных показателей клеточного иммунитета у детей с SARS-CoV-2, герпесвирусной инфекцией и их сочетанным течением, данные представлены в % (а – доля пациентов с изменением уровня CD-4 клеток, б – CD-8 клеток, в – NK-клеток, г – CD-20 в крови).

Интересные результаты получились при стратификации группы пациентов с герпесвирусной инфекцией на случаи первичного инфицирования и реактивации возбудителя. Данные представлены на Рисунке 12.

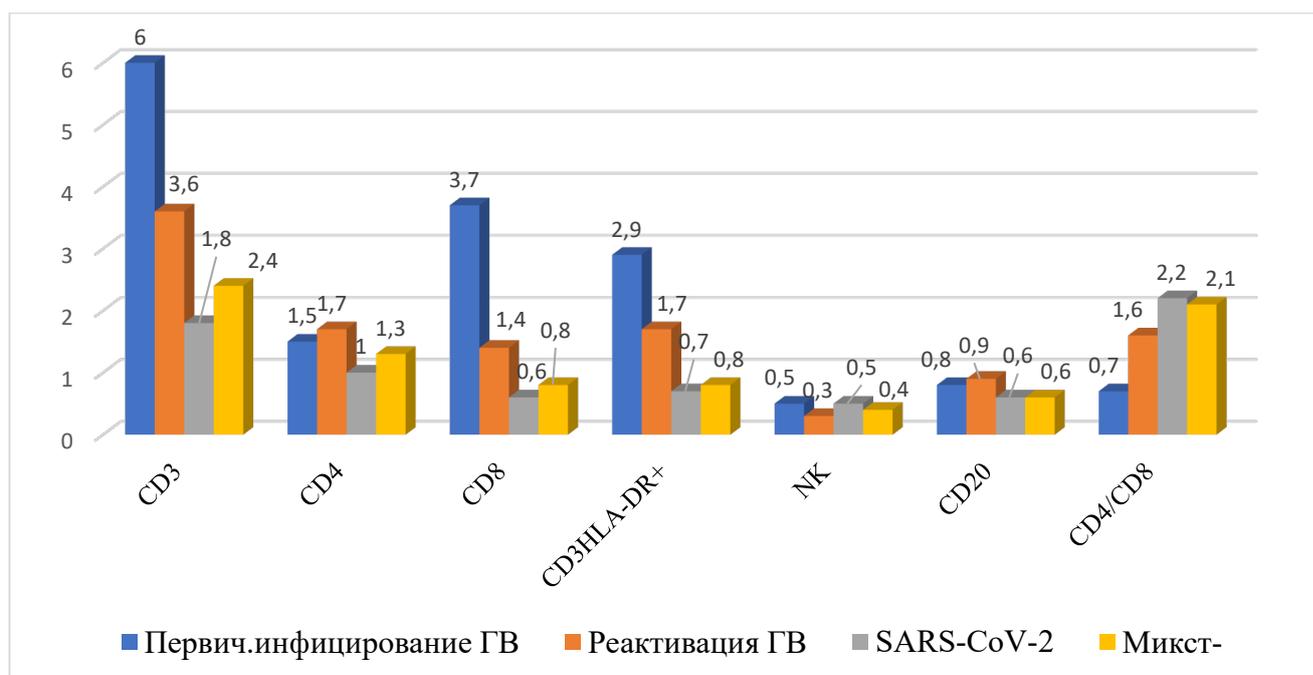


Рисунок 12 – Различия в основных показателях клеточного иммунитета детей в зависимости от этиологии заболевания и характера активности герпесвирусов, данные представлены в абсолютных значениях

Таким образом:

- для COVID-19 характерна супрессия клеточного звена иммунного ответа, особенно в сравнении с герпесвирусными инфекциями; по-видимому, эта ситуация создает условия для реактивации персистирующих патогенов; для детей с клинической симптоматикой ИМН/ВЭБ – это, в первую очередь, ВГЧ-6 и ВЭБ.
- при сочетанной SARS-CoV-2 и герпесвирусной инфекции показатели клеточного иммунитета, в целом, представляют собой «промежуточные» значения между минимальным уровнем при COVID-19 и избыточной продукцией – при ГВИ.

SARS-CoV-2 печально известен возможностью гиперпродукции определенных цитокинов, избыточное количество которых было связано с развитием острого респираторного дистресс синдрома и неблагоприятными исходами. У обследованных пациентов этого, в целом, не наблюдали, однако дисрегуляция иммунной системы при COVID-19 не может не нарушать экспрессию этих пептидных информационных молекул. Известно, что по уровню продукции цитокинов можно судить о состоянии клеточного звена адаптивного иммунитета и, косвенно, об активности инфекционного процесса. Проведена оценка уровня

цитокинов в крови детей с различными вариантами инфицирования SARS-CoV-2 и герпесвирусами. Данные представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Цитокиновый профиль у детей, инфицированных SARS-CoV-2, герпесвирусами и их сочетанием

Показатели <sup>1</sup>	микст-, n=15 (1)	COVID-19, n=27 (2)	ГВИ <sup>2</sup>			p <sup>3</sup>
			ГВИ, n=58 (3)	первич- ная ГВИ, n=34 (3а)	реакти- вация ГВИ, n=24 (3б)	
ИЛ-1 (0-11 пг/мл)	7,7 (4,1-17,6) <sup>4</sup>	8,5 (6,4-10,5)	7,6 (5,5-10,1)	7,6 (5-10,1)	7,2 (6-10,6)	
ИЛ-2 (0-10 пг/мл)	23,3 (14,2-48,4)	52 (19,7-154)	57,4 (22-142,1)	113,7 (25,2- 170,9)	24,6 (20,5- 87,8)	p <sub>1-2</sub> =0,006 p <sub>1-3</sub> =0,003 p <sub>1-3a</sub> <0,001
ИЛ-4 (0-4 пг/мл)	16,4 (6,9-26,4)	6,9 (1,3-10,7)	4,1 (1-12,1)	1,7 (1-11,7)	7,2 (1,1-14)	p <sub>1-2</sub> =0,003 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-3a</sub> =0,005 p <sub>1-3б</sub> <0,001
ИЛ-6 (0-10 пг/мл)	4,7 (2,9-9,3)	9,7 (3,9-16,1)	5,4 (0,9-11)	5,3 (1,7-12,3)	5,7 (0,6-8,9)	
ИЛ-8 (0-10 пг/мл)	9,9 (4,7-26)	21,7 (7,9-53)	32,8 (8,8-78,2)	44,1 (12,8-71)	24 (5,6-81,9)	p <sub>1-2</sub> =0,041 p <sub>1-3</sub> =0,004 p <sub>1-3a</sub> =0,002 p <sub>1-3б</sub> =0,013
ИЛ-10 (0-31 пг/мл)	32,9 (7,5-51,3)	8,4 (3,4-17,3)	14,9 (9-34,2)	23,8 (8,5-42,7)	12,5 (9,5-24,3)	p <sub>1-2</sub> =0,001
ФНО-альфа (0-6 пг/мл)	2,5 (1,7-3,1)	2,2 (1,2-3,7)	2,8 (1,4-4,9)	3,5 (2,1-5)	2,5 (0,5-3,3)	
ИФН-альфа (0-20 мг/мл)	23,2 (9,7-23,8)	22 (13,6-40,8)	14 (7,7- 18,3)	14,8 (8-18,3)	12 (7,4-18,4)	p <sub>1-3</sub> =0,019 p <sub>1-3a</sub> <0,001 p <sub>1-3б</sub> <0,001
ИФН-гамма (0-20 мг/мл)	5,9 (4,5-8,5)	4,7 (1,6-7,2)	4,3 (1,3-6,9)	3,9 (1,7-8,6)	4,4 (0,4-5,8)	

Примечание – <sup>1</sup> – нормы представлены в виде общепринятых средних значений, «без привязки» к возрасту;

<sup>2</sup> – всех пациентов с ГВ моноинфекцией (группа 3) разделили на подгруппы: с первичной ГВИ (группа 3а) и реактивацией ГВИ (группа 3б)

<sup>3</sup> – представлены только статистически значимые различия между первой группой и всеми остальными;

<sup>4</sup> – Медиана (межквартильный размах, 25-75%), относится ко всем ячейкам таблицы

Повышение уровня ИЛ-1 было не характерным для обследованных пациентов, и различий между группами по этому показателю не наблюдали. В

литературе описаны схожие результаты, при этом авторы объясняют снижение уровня ИЛ-1 истощением ресурса клеток, продуцирующих эти цитокины [72].

ИЛ-1 относят к т.н. цитокинам «первого поколения», они секретируются практически сразу в ответ на антигенную стимуляцию и индуцируют синтез центральных регуляторных цитокинов, в частности ИЛ-2 [71]. Его уровень был повышен у всех пациентов, независимо от группы. Самым высоким уровень ИЛ-2 в крови был у детей с активной герпесвирусной инфекцией, а вот при сочетанном течении SARS-CoV-2 и ГВ этот показатель был самым низким, причем  $p < 0,05$ . В этой же группе самым низким был уровень ИЛ-8,  $p < 0,05$ . В отличие от других групп, медиана его уровня была в пределах референсных значений. Известно, что ИЛ-2 относится к основным факторам роста/пролиферации Т-, В- лимфоцитов и НК-клеток [72, 146].

Избыточную продукцию, в сравнении с другими группами, при сочетанном варианте инфекции регистрировали в отношении ИЛ-4, ИЛ-10 и ИНФ-альфа  $p < 0,05$ . Схожие результаты, правда у взрослых больных, были получены при изучении ассоциации ВЭБ-инфекции и рассеянного склероза [36].

Биологическое значение полученных результатов требует дальнейших исследований.

Корреляция между показателями клеточного иммунитета/цитокинами и клиническими особенностями COVID-19 и герпесвирусными инфекциями представлена в Таблице 20.

Таблица 20 – Корреляция между показателями клеточного иммунитета/цитокинами и клиническими особенностями COVID-19 и герпесвирусными инфекциями

показатели		коэффициент корреляции <sup>1</sup>	Р
диагноз (сочетанная инфекция/ COVID/ГВИ)	CD3	0,42	<0,001
	CD4	0,52	<0,001
	CD8	0,25	0,018
	CD3+ HLA-DR	-0,29	0,003
	NK-клетки	0,32	0,001
	CD20	0,35	<0,001
	CD4/CD8	0,5	<0,001
	ИЛ-6	0,21	0,036
	ФНО-альфа	0,2	0,044
	ИФН-альфа	-0,44	<0,001
CD3	длительность лихорадки	0,31	0,001
	количество лейкоцитов в ОАК	0,045	<0,001
	атипичные мононуклеары в ОАК	-0,35	<0,001
	синдром цитолиза (АЛТ/АСТ)	0,51	p<0,001
	клеточный иммунитет: CD4, CD8, CD3+ HLA-DR, NK-клетки, CD20, CD4/CD8	p<0,05	
	другие цитокины: ИЛ-10, ФНО- α, ИФН-α, ИФН-γ	p<0,05	
CD4	Возраст	-0,28	0,004
	наличие одышки	-0,27	0,008
	количество лейкоцитов в ОАК	0,33	<0,001
	атипичные мононуклеары в ОАК	-0,3	0,002
	синдром цитолиза (АЛТ/АСТ)	0,24	0,017
	клеточный иммунитет: CD3, CD8, CD3+ HLA-DR, NK-клетки, CD20, CD4/CD8	p<0,05	
	другие цитокины: ИЛ-2, ИЛ-8, ИФН-γ	p<0,05	
CD8	возраст	0,24	0,015
	день болезни на момент госпитализации	0,25	0,013
	длительность лихорадки	0,34	<0,001
	количество лейкоцитов в ОАК	0,24	0,019
	количество тромбоцитов в ОАК	-0,36	<0,001
	атипичные мононуклеары в ОАК	-0,28	0,004
	синдром цитолиза (АЛТ/АСТ)	0,4	<0,001
	клеточный иммунитет: CD3, CD4, CD3+ HLA-DR, NK-клетки, CD20, CD4/CD8	p<0,05	
	другие цитокины: ИЛ-10, ФНО- α, ИФН-α, ИФН-γ	p<0,05	
NK-клетки	наличие одышки	-0,2	0,040
	количество лейкоцитов в ОАК	0,31	0,001
	атипичные мононуклеары в ОАК	-0,23	0,024
	синдром цитолиза (АЛТ/АСТ)	0,27	0,007
	клеточный иммунитет: CD3, CD4, CD8, CD3+ HLA-DR, CD20	p<0,05	
	другие цитокины: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α, ИФН-γ	p<0,05	

Продолжение Таблицы 20

показатели		коэффициент корреляции <sup>1</sup>	р
CD20	длительность госпитализации	-0,28	0,005
	наличие кашля	0,21	0,037
	наличие одышки	-0,26	0,009
	количество лейкоцитов в ОАК	0,22	0,024
	атипичные мононуклеары в ОАК	-0,22	0,031
	клеточный иммунитет: CD3, CD4, CD8, CD3+ HLA-DR, NK-клетки	p<0,05	
ИЛ-1	наличие одышки	0,39	<0,001
	генерализованная лимфаденопатия	-0,36	<0,001
	увеличение мезентериальных лимфоузлов	-0,27	<0,001
	синдром ангины	-0,27	0,007
	катаральный синдром	0,28	0,006
	уровень СРБ	0,24	0,015
	другие цитокины: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α, ИФН- α	p<0,05	
ИЛ-2	день болезни на момент госпитализации	-0,3	0,002
	длительность госпитализации	0,28	0,004
	наличие одышки	0,24	0,014
	длительность лихорадки	-0,24	0,015
	клеточный иммунитет: CD4	p<0,05	
	другие цитокины: ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН-гамма	p<0,05	
ИЛ-4	генерализованная лимфаденопатия	-0,25	0,012
	увеличение мезентериальных лимфоузлов	-0,31	0,001
	клеточный иммунитет: CD3, NK-клетки	p<0,05	
	другие цитокины: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α, ИФН- α, ИФН-γ	p<0,05	
ИЛ-6	наличие одышки	0,22	0,027
	астенический синдром	-0,28	0,004
	генерализованная лимфаденопатия	-0,29	0,003
	клеточный иммунитет: NK-клетки	p<0,05	
	другие цитокины: ИЛ-1, ИЛ-10, ФНО-альфа, ИФН-α, ИФН-γ	p<0,05	
ИЛ-8	длительность госпитализации	0,21	0,036
	наличие одышки	0,24	0,014
	атипичные мононуклеары в ОАК	0,27	0,006
	клеточный иммунитет: CD4, NK-клетки	p<0,05	
	другие цитокины: ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-гамма	p<0,05	
ИЛ-10	длительность госпитализации	0,23	0,022
	синдром ангины	0,26	0,008
	уровень гемоглобина в ОАК	-0,21	0,033
	уровень тромбоцитов в ОАК	-0,36	<0,001
	синдром цитолиза (АЛТ/АСТ)	0,39	<0,001
	клеточный иммунитет: CD3, CD4, CD8, CD20, CD3+ HLA-DR, NK-клетки, CD4/CD8	p<0,05	
	другие цитокины: ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-альфа, ИФН-гамма	p<0,05	

## Продолжение Таблицы 20

Показатели		коэффициент корреляции <sup>1</sup>	p
ФНО- α	наличие кашля	0,22	0,029
	наличие одышки	0,21	0,031
	генерализованная лимфаденопатия	-0,27	0,006
	увеличение мезентериальных лимфоузлов	-0,30	0,002
	уровень тромбоцитов в ОАК	-0,28	0,004
	синдром цитолиза (АЛТ)	0,19	0,048
	клеточный иммунитет: CD3, CD4, CD8, CD20, CD3+ HLA-DR, NK-клетки, CD4/CD8	p<0,05	
ИФН- α	возраст	0,42	<0,001
	день болезни на момент госпитализации	-0,23	0,018
	длительность лихорадки	0,23	0,020
	атипичные мононуклеары в ОАК	0,21	0,034
	клеточный иммунитет: CD3, CD4, CD8, CD3+ HLA-DR, CD4/CD8, NK-клетки	p<0,05	
	другие цитокины: ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-α, ИФН-γ	p<0,05	
ИФН- γ	день болезни на момент госпитализации	0,26	0,009
	астенический синдром	-0,2	0,048
	экзантема	0,26	0,010
	длительность лихорадки	0,27	0,006
	генерализованная лимфаденопатия	-0,19	0,048
	количество лейкоцитов в ОАК	0,23	0,021
	синдром цитолиза (АЛТ/АСТ)	0,4	p<0,001
	клеточный иммунитет: CD3, CD4, CD8, NK-клетки	p<0,05	
	другие цитокины: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α	p<0,05	

Примечание – <sup>1</sup> – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Таким образом, *сочетанная SARS-CoV-2 и герпесвирусная инфекция, в отличие от моноинфекций SARS-CoV-2 и ГВ, характеризовалась повышением уровня интерферона-альфа, 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-альфа), лимфаденопатией (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа); практически те же эффекты регистрировали у интерферона гамма; избыточная продукция противовоспалительных цитокинов была связана с длительностью госпитализации и лихорадки, лимфаденопатией и синдромом цитолиза.*

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

Проведена оценка наличия/отсутствия основных симптомов, характеризующих, состояния после COVID-19 у детей. Для этого провели опрос родителей с использованием упрощенной анкеты из протокола наблюдательного исследования «Последствия инфекции COVID-19 для здоровья и благополучия детей», размещенного на платформе ISARIC (Международный консорциум по тяжелым острым респираторным и новым инфекциям) [147]. Анкета представлена в Приложении 1. На телефонный звонок с просьбой ответить на вопросы откликнулись 136 родителей из 400, данные приведены в Таблице 21.

Таблица 21 – Результаты опроса родителей, касающихся симптомов, сохраняющихся после перенесенного заболевания, N=136

Вопросы/симптомы/жалобы		микст- n=41 (1)	COVID-19 n=45 (2)	ГВИ n=50 (3)	p <sup>1</sup>
1	Чувствуете ли ребенок себя выздоровевшим? <sup>2</sup>	95% / 39	91% / 41	100% / 50	
2	Сохраняется ли слабость, вялость?	24% / 10	27% / 12	16% / 8	
3	Нормализовался ли аппетит?	78% / 32	93% / 42	88% / 44	
4	Нарушение сна	56% / 23	9% / 4	8% / 4	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001
5	Болевой синдром (головная, суставная, боль при дыхании)	10% / 4	16% / 7	6% / 3	
6	Длительный субфебрилитет	15% / 6	13% / 6	4% / 2	
7	Лимфаденопатия	24% / 10	4% / 2	40% / 20	p <sub>1-2</sub> = 0,019
8	Появились ли новые симптомы (или обострились имевшиеся до перенесенного заболевания жалобы) со стороны ЛОР-органов (ангина, синусит, гайморит, аденоидит, носовые кровотечения)?	34% / 14	16% / 7	48% / 24	p <sub>1-2</sub> = 0,046 p <sub>1-3</sub> < 0,001
9	Не появлялось ли экзантемы (сыпи) после перенесенного заболевания?	2% / 1	11% / 5	10% / 5	
10	Не было ли эпизодов жидкого стула/рвоты/тошноты/боли в животе?	32% / 13	36% / 16	0	

Примечание – <sup>1</sup> – представлены только статистически значимые различия при сравнении первой группы со второй и третьей

<sup>2</sup> - отражены только положительные результаты, которые представлены в % от общего количества опрошенных в группе и абсолютные значения

Статистически значимые различия по жалобам и симптомам, сохраняющимся или возникшим вновь после перенесенного заболевания, получили в отношении нарушения сна. Таких пациентов было больше после перенесенной сочетанной инфекции, причем при сравнении с обеими группами. Появление новых симптомов со стороны ЛОР органов, преимущественно за счет увеличения миндалин, регистрировали чаще у детей после перенесенной сочетанной инфекции и ИМН. Это соответствует полученным ранее данным, указывающим на наличие связи между инфицированием лимфотропными герпесвирусами и гипертрофией небных и глоточной миндалин [16].

Дополнительно проанализирован катамнез пациентов, включенных в исследование, основываясь на данных внутрибольничной базы, 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 за медицинской помощью в инфекционный стационар, в т.ч. за амбулаторной консультацией, после перенесенного заболевания. В группе после сочетанной инфекции, таких пациентов было 31% (31/100), после COVID-19 – 43% (43/100), после ИМН (постпандемический период) – 23% (23/100), ИМН (допандемический период) – 14% (14/100). Пациенты, перенесшие сочетанную инфекцию, чаще обращались по поводу острых респираторных инфекций (31%, 12/31), в т.ч. рецидивирующих, экссудативных тонзиллитов (26%, 10/31), нередко, сопровождающихся значимым увеличением лимфоузлов (33%, 13/31). Активация герпесвирусной инфекции послужила поводом для обращения у 22,5% (7/31) детей этой группы, ОКИ – у 19% (6/31). Дети, перенесшие COVID-19, чаще болели ОРВИ (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 герпесвирусной инфекции: увеличение лимфоузлов, лихорадка, астения, изменение активности печеночных ферментов и пр. (57%, 21/37). Такие дети, как правило, наблюдались

амбулаторно. Частота прочих инфекционных заболеваний в этой группе не отличалась от средних показателей в популяции.

Таким образом, *дети, перенесшие сочетанную герпесвирусную и SARS-CoV-2 инфекцию обращались за медицинской помощью в течение года чаще, чем пациенты переболевшие ИМН. Поводом для повторных консультаций были частые ОРВИ и ангины, которые у трети обследованных сопровождались персистирующей лимфаденопатией.*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практически все люди на планете заражаясь герпесвирусами еще в раннем детстве, остаются инфицированными до конца жизни. Преvalентность ГВ инфекций в мире приближается, в целом, к 80-90% [39, 57, 66, 181, 174, 363, 401]. Инфекция эта хроническая и, как показывает практика, взаимоотношения «герпесвирус – макроорганизм» могут проявляться по-разному. В ряде случаев персистирующие в организме человека вирусы конкурируют с другими инфекционными агентами за счет формирующейся пролонгированной продукции гамма-интерферона и активации системы макрофагов [213, 345]. Описан, например, механизм защиты от рецидива лейкемии на фоне реактивации цитомегаловируса у пациентов с аллогенной трансплантацией [135]. К сожалению, в отношении ГВ, эти ситуации скорее исключение из правил. Накопилось достаточно данных, касающихся ухудшения прогноза при сочетанном течении герпесвирусных инфекций с другими инфекционными болезнями. Например, хорошо известно, что реактивация ГВ у пациентов с ВИЧ может привести к быстрому наступлению неблагоприятного исхода [345].

Жизненные циклы персистирующих вирусов включают в себя смену латентной и литической фаз, т.е. чередование «спящего» режима пребывания внутри пермиссивных клеток (транскрипционно-трансляционное подавленное состояние) и реактивации. Причины реактивации весьма разнообразны, к ним относят стрессовые ситуации, приобретенные иммунодефицитные состояния, в т.ч. ятрогенные, сопутствующие соматические и, конечно, инфекционные заболевания.

Начиная с 2019 года, уже на протяжении пяти лет, весь мир находится в условиях высокой заболеваемости COVID-19. Повсеместное распространение возбудителя этой новой болезни и отсутствие специфической иммунологической памяти привело к тому, что практически каждый человек перенес SARS-CoV-2-инфекцию. Механизмы патогенного воздействия вируса на макроорганизм еще до конца не изучены, но очевидно, что одной из основных «точек приложения» является иммунная система, причем это касается и врожденных, и адаптивных

иммунных реакций. Врожденный иммунный ответ при COVID-19 в основном связан с активацией макрофагов и избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, адаптивный клеточный иммунный ответ демонстрирует, в большей мере, паттерны функционального истощения цитотоксических CD8<sup>+</sup> лимфоцитов [135]. С учетом того, что именно Т-клеточный иммунный ответ участвует в контроле баланса литического и латентного состояния герпесвирусов [256, 368], очевидно, что SARS-CoV-2 инфекция может служить триггером их активации. Это предположение подтверждают результаты огромного количества эпидемиологических, клинических и иммунологических исследований. Более того, именно реактивацию персистирующих вирусов рассматривают в качестве одной из наиболее вероятных причин формирования long COVID, post-COVID Conditions или, как их еще называют, состояний после COVID-19 [287].

Результатов эпидемиологических исследований, посвященных изучению динамики заболеваемости герпесвирусными инфекциями много, чаще речь идет об активации альфа-герпесвирусов у взрослых и Эпштейна-Барр вируса у детей [55, 79, 94, 172, 232, 313, 331, 349, 368]. Но опубликованные данные нередко противоречивы. Часть экспертов указывает на рост частоты регистрации клинических проявлений активных ГВИ, часть, напротив, говорит о снижении этих показателей [55, 79, 232, 313, 331], объясняя этот феномен эффективностью противоэпидемических мероприятий, развернутых в отношении COVID-19 [94, 172, 349, 368]. Полученные данные подтверждают оба вывода: 2020 год демонстрирует выраженный «провал» показателей заболеваемости, для изученных ВЭБ-, ЦМВ- и ВГЧ-6 инфекций, по сравнению с предыдущими годами, но с 2021 года отмечается четкая тенденция к росту. Самый высокий прирост инцидентности, в сравнении с 2018 годом отмечен для приобретенной ЦМВ инфекции, количество госпитализированных с этим диагнозом увеличилось в среднем в 4 раза (с 6 до 23 человек), правда в целом, за год для инфекционного стационара эта цифра очень небольшая. Число госпитализаций по поводу активных ВЭБ и ВГЧ-6 инфекций значимо выше (636 случаев для ВГЧ-6 и 489 случаев для ВЭБ инфекций в 2023 году против 436 и 447 в 2018 году соответственно). Количество пациентов с этими

диагнозами увеличилось по сравнению с 2018 годом примерно в 1,2-1,5 раза, а в сравнении с 2020 – в 2-3,5 раза. Таким образом, начиная с 2021 года, отмечается рост показателей заболеваемости герпесвирусными инфекциями, протекающими с развитием симптоматики ИМН/МНПС. Схожие результаты были получены при оценке распространенности ВЭБ в Китае в 2018-2023 годах, где проведенное молекулярно-генетическое исследование показало значимый рост регистрации ДНК ВЭБ в 2023 году по сравнению с предыдущими [172]. Авторы связывают такой результат с «возросшей социализацией среди детей школьного возраста» после пандемии COVID-19. Исследования, проведенные в России, демонстрируют те же закономерности [55, 79].

Интересные результаты получились при исследовании частоты обнаружения маркеров активной герпесвирусной инфекции (ИФА, ПЦР) у госпитализированных в РКИБ г. Казани детей с клиникой ИМН/МНПС. Наличие симптомов длительной лихорадки, лимфаденопатии и гепато-спленомегалии только в 40% случаев было связано с активной герпесвирусной инфекцией. В исследованиях Ding B. с соавт., проведенных в Китае в 2013-2022 годах, также было показано, что среди 13584 пациентов, госпитализированных с подозрением на ВЭБ инфекцию, у 35,5% был подтвержден диагноз ВЭБ-ассоциированного ИМН, у 14,2% ВЭБ-ассоциированной респираторной инфекции [94]. Это вполне предсказуемо, поскольку указанные симптомы неспецифичны, особенно в отдельности, и могут регистрироваться у больных с разной инфекционной патологией. Особое значение в этом контексте имеет SARS-CoV-2 инфекция, при которой симптомы, характерные для ИМН/МНПС так же регистрируются нередко.

Проведена оценка различий клинико-эпидемиологических и лабораторных показателей между герпесвирусной моноинфекцией и при ее сочетании с SARS-CoV-2. Для этого было отобрано по 100 пациентов в каждую группу. Время госпитализации соответствовало распространению штамма Омикрон (2022-2024 годы) для детей обеих групп.

Изучение этиологических особенностей показало, что у пациентов с сочетанной ГВ и SARS-CoV-2 инфекцией ДНК ВГЧ-6, как «моновозбудителя»,

выделяли статистически значимо чаще (в 45 случаях против 1),  $p < 0,001$ . Частота выделения ДНК различных лимфотропных герпесвирусов в группе с ИМН/МНПС, без сочетанного инфицирования с SARS-CoV-2, не отличалась от «классических» популяционных характеристик. В этой группе, ожидаемо, преобладал ВЭБ,  $p < 0,001$ .

Полученные данные показали наличие связи между инфицированием SARS-CoV-2 и частотой случаев активной ВГЧ-6 инфекции. Оценить характер активности возбудителя (первичная инфекция или реактивация) не получилось, поскольку на момент проведения исследования доступных коммерческих тест систем для определения IgM к ВГЧ-6 не было, но известно, что заражение ВГЧ-6 чаще происходит в раннем детстве [7, 39, 271], поэтому у участвовавших в исследовании пациентов, с высокой долей вероятности, речь шла о реактивации вируса. 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 мононуклеозоподобного синдрома у детей с- или недавно перенесших COVID-19. У пациентов без активной SARS-CoV-2 инфекции, ВГЧ-6, в качестве самостоятельной причины развития клиники ИМН/МНПС был выявлен лишь у 1% обследованных.

Интересно, что пациенты, без COVID-19 чаще имели признаки реактивации ВЭБ и ЦМВ, у них чаще клинически проявлялось первичное инфицирование ЦМВ (что не характерно для «иммунносохранной среднестатистической популяции»),  $p < 0,05$ . Это можно объяснить «потерей контроля» над персистирующими вирусами вследствие перенесенного недавно COVID-19.

Пациенты с сочетанной инфекцией оказались моложе, чаще это были дети до двух лет,  $p = 0,022$ . У детей школьного возраста чаще регистрировали ГВ инфекцию в моно- варианте,  $p < 0,001$ . Известно, что чаще всего в Российской Федерации ИМН, как проявление первичной встречи с ГВ, диагностируют в возрастной группе до 7 лет [20]. В настоящем исследовании результаты отличались. Это связано с тем, что дети, инфицированные герпесвирусами без SARS-CoV-2, переносили первичную встречу с патогеном легче или состояние их нарушалось незначительно

и не требовало медицинской помощи, поэтому они за ней не обращались и в число госпитализированных не попали. По-видимому, основным фактором, приводящим к госпитализации, был SARS-CoV-2, а его иммуносупрессивное действие «утяжеляло» течение герпесвирусной инфекции.

При изучении сопутствующих заболеваний, «фоновой» (коморбидной) патологии, возможно влияющих на активность ГВ и SARS-CoV-2 у госпитализированных детей, никаких закономерностей не нашли. Спектр перенесенных заболеваний между группами и от общепопуляционных показателей практически не отличался.

При поступлении (анамнез начала заболевания) в стационар пациентов с сочетанным течением SARS-CoV-2 и ГВ инфекции от классического МНПС, ассоциированного с ГВ, отличали: более выраженный астенический синдром, более выраженная лихорадка, неожиданно, но ронхопатия (храп во сне, возможно, был связан с более выраженным при сочетанной инфекции отеком слизистой), симптомы поражения ЖКТ (жидкий стул, рвота).

В периоде максимально выраженных клинических проявлений в группе с сочетанным инфицированием чаще регистрировали: сохраняющиеся астению и пиретическую лихорадку, отсутствие выраженной реакции лимфоидной ткани (у пациентов этой группы реже наблюдали гипертрофию миндалин 2 и 3 степени, значимое увеличение и болезненность регионарных лимфоузлов),  $p < 0,05$ . У детей, инфицированных SARS-CoV-2 и ГВ, респираторный синдром диагностировали чаще ( $p < 0,001$ ); у них же чаще регистрировали рвоту и жидкий стул ( $p = 0,028$  и  $p = 0,002$ ). А вот увеличение печени и/или селезенки было более характерным для детей с ИМН/МНПС без COVID-19. В этой же группе чаще регистрировали синдром сыпи (34 против 7,  $p < 0,001$ ).

Согласно критериям, предложенным R.J. Hoagland [202], изменения в общеклиническом анализе крови при ИМН должны включать более 50% лимфоцитов и 10% атипичных мононуклеаров. Проведенные исследования показали, что отношение правдоподобия, т.е. вероятность обнаружить болезнь у больного к вероятности обнаружить болезнь у здорового при наличии 10%

атипичных лимфоцитов в ОАК равно 9 ( $LR+ = 9,0$ ), более 20% - 28 и более 40% - 50 [108, 357]. Но реалии таковы, что «ручной» подсчет клеток сейчас нередко не выполняется, поскольку практически повсеместно в лабораториях используются автоматические гематологические анализаторы и это нужно учитывать при постановке диагноза. Кроме того, для COVID-19 характерны специфические изменения в ОАК, которые чаще проявляются лимфопенией и нейтрофилезом [11]. Проведена оценка различий между группами по результатам «базового» лабораторного обследования. Оказалось, что показатели ОАК у детей с сочетанным течением ГВ и SARS-CoV-2, больше соответствовали изменениям при легких формах COVID-19, тогда как у детей с ИМН/МНПС без инфицирования SARS-CoV-2, результаты соответствовали классическим представлениям об изменениях в ОАК при ИМН. Результатов подобного рода исследований в литературе практически нет, публикуются лишь наблюдения за отдельными больными и, в первую очередь, взрослыми с тяжелыми и крайнетяжелыми формами COVID-19 [128, 208, 318].

Известно, что герпесвирусы могут вызывать изменение уровня печеночных ферментов, увеличение печени [52]. Согласно результатам проведенного исследования, гепатомегалия и синдром цитолиза были более выражены при ГВ инфекции без COVID-19, причем высокие показатели АЛТ/АСТ чаще наблюдали именно в этой группе. В целом, полученные данные соответствуют общепринятым представлениям о поражении печени при герпесвирусных инфекциях: гепатит протекает чаще бессимптомно, проходит самостоятельно, а цитолиз редко превышает 10 норм [249, 277, 280].

Повышение уровня СРБ до 50 мг/л ожидаемо чаще регистрировали у детей, инфицированных SARS-CoV-2.

На основе полученных при сравнении групп данных, с использованием метода бинарной логистической регрессии, разработана прогностическая модель для определения вероятности диагноза «ГВИ» и «микст-инфекция» у больных с МНПС. К основным показателям, на основе которых можно с высокой вероятностью предполагать изолированную ГВ- или сочетанную с SARS-CoV-2

инфекцию у конкретного пациента, статистическая программа отнесла: увеличение печени, гипертрофию небных миндалин, выраженную болезненность шейной группы лимфоузлов, ронхопатию, наличие респираторного синдрома, жидкого стула и рвоты, долю лимфоцитов и нейтрофилов в ОАК. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 89,7% и 93,5%, соответственно. Работоспособность предложенной модели оценена на экзаменационной выборке из 60 пациентов. Оказалось, что предложенный калькулятор правильно «отбирает» больных с диагнозом «сочетанная SARS-CoV-2 и герпесвирусная инфекция» с чувствительностью (Se) 85%, специфичностью (Sp) 90%, прогностической ценностью положительного (+PPV) 89,5%, прогностической ценностью отрицательного результата (-PPV) 85,7%.

COVID-19 и инфекции, ассоциированные с лимфотропными герпесвирусами, имеют целый ряд схожих клинико-лабораторных характеристик, с чем связаны сложности проведения дифференциального диагноза и прогнозирования исходов. На сегодняшний день широко обсуждается возможность участия реактивированных герпесвирусов в патогенезе long COVID. Но даже в острый период заболевания, с учетом развития иммунной дисрегуляции, ассоциированной с SARS-CoV-2, сочетанное течение COVID-19 и ГВИ вполне вероятно. Это может «смазать» типичную клиническую симптоматику обоих заболеваний, изменить результаты рутинных лабораторных методов исследования и прогноз. С учетом того, что COVID-19 предполагает организацию противоэпидемических мероприятий, а против возбудителя разработана этиотропная терапия, ранняя постановка диагноза крайне важна. Более того, возможное развитие серьезных осложнений при ИМН, требующих назначения охранительного режима, также определяет необходимость диагностики этого заболевания как можно раньше.

Для выявления отличительных клинико-лабораторных признаков моноинфекции SARS-CoV-2 и ее сочетания с ГВ, провели ретроспективное сравнительное исследование, включавшее наблюдение за 100 пациентами с диагнозом «COVID-19» и 100 – с сочетанной SARS-CoV-2 и герпесвирусной инфекцией.

Пациентов с сочетанной инфекцией отличали возрастные особенности - группа детей до года была самой многочисленной, их количество статистически значимо отличалось от сравниваемой группы (43 ребенка против 11 соответственно),  $p < 0,001$ . Это соответствует опубликованным данным, касающимся возрастных особенностей госпитализированных детей с COVID-19. Хорошо известно, что дети до года болели SARS-CoV-2 инфекцией тяжелее и чаще нуждались в стационарном лечении [45, 69, 360].

Больные с COVID-19, протекающем в варианте моноинфекции, имели более бурное начало заболевания, потребовавшее госпитализации по линии скорой медицинской помощи. Их госпитализировали преимущественно до трех суток от начала болезни. При этом, они реже давали подъем температуры до высоких фебрильных цифр, и средняя продолжительность лихорадки у них была меньшей (Me 4 дня против 5 дней,  $p = 0,01$ ).

У детей с сочетанным течением SARS-CoV-2 и ГВ инфекцией преобладали симптомы, входящие в синдромокомплекс ИМН/МНПС: увеличение шейной группы лимфоузлов или генерализованная лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалией, ронхопатия. Эта группа пациентов отличалась меньшей частотой развития катарально-респираторного и диарейного синдромов, в ОАК у них чаще регистрировали лейкоцитоз, нейтропению и лимфоцитоз.

Для оценки вероятности диагноза сочетанной SARS-CoV-2 и ГВ инфекции либо COVID-19 в моноварианте, разработали прогностическую модель с использованием метода бинарной логистической регрессии. Учитывали наличие респираторного синдрома, максимальную кратность рвоты и жидкого стула, показатели ОАК: лейкоциты  $10^9$  (число), эритроциты  $10^{12}$  (число), тромбоциты  $10^9$  (число), нейтрофилы (%), лимфоциты (%) и показатели биохимического анализа крови: АЛТ, АСТ (число). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 79,8% и 87,1%, соответственно. Проверка точности работы онлайн-калькулятора, созданного на основе представленной модели, показала чувствительность 80%, специфичность 95%, прогностическую ценность положительного (+PPV) 94% и отрицательного результата (-PPV) 82,6%.

Пандемия COVID-19 не только внесла свои коррективы в структуру основных возбудителей инфекционных заболеваний, но и изменила характер болезней [10, 243, 244]. Стало регистрироваться больше атипичных форм, изменились тяжесть и исходы. Эксперты говорят о смене сезонности и интенсивности пика подъемов заболеваемости, изменении возраста больных, увеличении прослойки людей «иммунологически наивных» в отношении широко распространенных патогенов [262]. Кроме того, немалую лепту в развитие сложившейся ситуации внесло влияние SARS-CoV-2 на иммунную систему человека. Проведена оценка различий основных демографических, этиологических и клинических характеристик, лабораторных показателей ИМН/МНПС, развившихся до начала пандемии COVID-19 (2018-2019 гг.) и после нее (2023-2024 гг.), предполагая наличие изменений, произошедших под влиянием перечисленных факторов.

Изучая структуру возбудителей ИМН/МНПС, выявили, что с течением времени вклад каждого из герпесвирусов значимо не изменился, за исключением увеличения доли ВГЧ-6 и ЦМВ. Это необходимо учитывать при работе с такими больными. ЦМВ стали регистрировать в 15 раз чаще, правда совокупный вклад этого представителя семейства Herpesviridae небольшой (не более 30%, причем всегда в сочетании с другими герпесвирусами).

Анализ показал, что в период пандемии пациенты с ИМН/МНПС стали старше, чем ранее. Если в 2018-2019 гг. самой многочисленной была группа дошкольников, то, начиная с 2023 года в возрастной структуре заболевших преобладали дети старше 7 лет,  $p=0,003$  (42 ребенка против 22). Для этих пациентов было более характерным развитие рвоты, диареи, экзантемы, катарального и респираторного синдромов,  $p<0,05$ . Реже стали наблюдать экссудативный тонзиллофарингит, гепато- и/или спленомегалию.

В общеклиническом анализе крови у пациентов с ИМН/МНПС в период пандемии чаще регистрировали признаки анемии и лимфоцитоз, в биохимическом анализе крови – высокий уровень СРБ.

Дети с ИМН в 2023-2024 гг. нуждались в более продолжительных госпитализации и инфузионной терапии.

Одной из причин таких изменений эксперты называют вызванную SARS-CoV-2 иммунную дисрегуляцию [385, 367]. Речь, в первую очередь, идет о супрессии клеточного звена адаптивного иммунитета [170, 269, 406]. Исследования показали, что уменьшается не только общее количество периферических CD4+ и CD8+ Т-клеток, но и истощается их функциональная активность, на что указывает повышение регуляции маркеров истощения, включая PD-1, CTLA-4, TIGIT и TIM-3, и снижение регуляции IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , гранзима В и IL-26 [367]. В качестве потенциальных причин истощения рассматривается избыточная экспрессия ИЛ-6 [165]. Еще одной причиной, показанной в экспериментах на мышах, может быть каскад цитокиновых реакций, связанных с комменсальными представителями микробиоты кишечника [165, 352, 367]. Несмотря на то, что патогенез влияния SARS-CoV-2 на Т-лимфоциты до конца не изучен, его супрессивным воздействием можно объяснить увеличение случаев реактивации персистирующих инфекций. Это подтверждают и результаты эпидемиологических исследований [54, 55, 79]. Если публикаций о состоянии разных звеньев иммунного ответа при COVID-19 и герпесвирусных инфекциях в отдельности немало, то опубликованных результатов исследований, касающихся их сочетанного течения, не нашли. Поэтому, еще одним разделом работы, была оценка состояние клеточного звена адаптивного иммунитета у пациентов с ИМН/МНПС, ассоциированным с герпесвирусами, COVID-19 и сочетанным вариантом их течения. Всего было отобрано 100 человек, которых разделили на три группы: COVID-19 (27 детей), сочетанная SARS-CoV-2 и ГВ инфекция (15 человек) и изолированный вариант ГВИ (58 пациентов). Последнюю группу дополнительно стратифицировали исходя из серологических особенностей активной инфекции (первичная инфекция (34 ребенка) или реактивация (24 пациента)). На проточном цитофлуориметре в венозной крови, в течение 3-х часов после забора, определяли Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD4+), Т-цитотоксические лимфоциты (CD8+), активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+), натуральные киллеры (CD3-CD16+CD56+), Т-киллеры

(CD3+CD16+CD56+) и В-лимфоциты (CD20+). Кроме того, используя метод ИФА, определяли концентрацию ряда цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ .

Результаты исследования показали, что при инфицировании SARS-CoV-2 у детей действительно могут создаваться условия для реактивации герпесвирусов за счет снижения количества основных клеток, участвующих в формировании адаптивного иммунного ответа. Так, при SARS-CoV-2 моноинфекции общее количество CD3 клеток, CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и натуральных киллеров было самым низким среди сравниваемых групп. Более того, количество лимфоцитов, экспрессирующих молекулу HLA-DR, которая является маркером активации, также было самым низким. Схожие результаты получили и при оценке группы с реактивацией герпесвирусов. Это также подтверждает мнение о наличии супрессии клеточного звена иммунитета при COVID-19, поскольку известно, что персистирующие вирусы выходят из состояния латенции именно в таких условиях. При первичной ГВИ ситуация диаметрально противоположная. В этой группе пациентов уровень изучаемых показателей был самым высоким.

При сочетанном варианте инфицирования SARS-CoV-2 и ГВ получили «усредненные» показатели. По-видимому, влияние герпесвирусов на клеточное звено иммунной системы перекрывает супрессивное действие SARS-CoV-2.

Оценивая уровни цитокинов в крови, выявили, что сочетанная SARS-CoV-2 и герпесвирусная инфекция, в отличие от моноинфекций SARS-CoV-2 и ГВ, характеризовалась преобладанием случаев избыточной продукции противовоспалительных цитокинов и, напротив, меньшей продукцией ИЛ-2 и ИЛ-8. Самым высоким уровнем экспрессии ИЛ-2 был у детей с активной герпесвирусной инфекцией, а вот при сочетанном течении SARS-CoV-2 и ГВ этот показатель был самым низким,  $p < 0,05$ , но все равно превышал норму более чем в 2 раза. Известно, что основными «клеточными источниками» ИЛ-2 являются активированные CD4, CD8, NK- и NKT-клетки, по этому показателю, соответственно, можно судить о снижении функциональной активности этих клеток. Таким образом, было показано, что при сочетанной SARS-CoV-2 и ГВ

инфекции имеет место не только количественное снижение клеток, отвечающих за адаптивный иммунный ответ, но и их функциональная несостоятельность.

Избыточную продукцию, в сравнении с другими группами, при сочетанном варианте инфекции регистрировали в отношении ИЛ-4, ИЛ-10,  $p < 0,05$ . Схожие результаты, правда у взрослых больных, были получены при изучении ассоциации ВЭБ инфекции и рассеянного склероза [37]. Биологическая роль ИЛ-4 разнообразна. Но для пациентов важно, что он способен снижать продукцию Th1-клеток, макрофагов и ИНФ-гамма. С другой стороны, он является одним из основных регуляторов адаптивного гуморального иммунного ответа. В целом, схожие результаты для группы с моноинфекцией SARS-CoV-2 были получены при изучении отдельных цитокинов для взрослой популяции с нетяжелым течением болезни [47, 273]. Атажахова М.Г. с соавт., 2024 г., изучая цитокиновый профиль пациентов с постковидным синдромом и лабораторно подтвержденной активацией герпесвирусов, выявили снижение уровня интерферонов 1 и 2 типов (альфа и гамма) и повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10, причем два последних коррелировали с выраженностью симптомов постковидных состояний [6]. У обследованных пациентов снижения уровня интерферона гамма не наблюдали, а уровень ИФН-альфа, напротив, был чуть выше нормы. Возможно, различия результатов связаны со сроками забора крови на исследование (в настоящем исследовании это была острая SARS-CoV-2 инфекция) и возрастом пациентов (это были дети). В литературе, объясняя неоднородность результатов при изучении цитокинового профиля у больных COVID-19, говорят об этнических и генетических различиях, влиянии самого вируса на модификацию иммунного ответа, колебании уровней цитокинов в разные периоды заболевания и пр. [145, 144].

Биологические эффекты цитокинов, ожидаемо, были разнообразны, но чаще корреляцию выявляли для провоспалительных цитокинов – с длительностью госпитализации и лихорадки (ИЛ-2, ИЛ-8, ИФН-альфа), одышкой (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа), лимфаденопатией (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа), синдромом цитолиза (ИФН-гамма). В то же время избыточная продукция

противовоспалительных цитокинов также была связана с длительностью госпитализации и лихорадки, лимфаденопатией и синдромом цитолиза. Очевидно, что эти закономерности еще предстоит объяснить в будущих исследованиях.

Проанализирован катамнез пациентов, включенных в исследование, на протяжении 12 месяцев после госпитализации. Оказалось, что 111 из 400 пациентов (28%) обращались за медицинской помощью в инфекционный стационар повторно, часть консультировалась амбулаторно. В группе переболевших COVID-19 таких пациентов было больше всего (43 из 100), вслед за ними шли дети с сочетанной инфекцией (31 из 100). После перенесенного ИМН/МНПС, связанного с ГВ, в РКИБ повторно обращались 23 из 100 детей. Пациенты, перенесшие сочетанную инфекцию, чаще обращались по поводу острых респираторных инфекций (31%, 12/31), в т.ч. рецидивирующих, экссудативных тонзиллитов (26%, 10/31), нередко, сопровождающихся значимым увеличением лимфоузлов (33%, 13/31). Дети, перенесшие COVID-19, чаще болели ОРВИ (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 герпесвирусной инфекции: увеличение лимфоузлов, лихорадка, астения, изменение активности печеночных ферментов и пр. (57%, 21/37). Такие дети, как правило, наблюдались амбулаторно. Частота прочих инфекционных заболеваний в этой группе не отличалась от средних показателей в популяции. Полученные данные, в целом, совпадают с результатами других исследований. Так, Савенкова М.С. с соавт., 2023 г. показали, что перенесенная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, способствовала активации герпесвирусных инфекций в отдаленном периоде у 15,8% больных. Основными жалобами при это были: длительный субфебрилитет, вялость и плохой сон, наличие высыпаний, лимфаденопатия, патология ЛОР-органов, учащение респираторных заболеваний. В проведенном исследовании, на основе данных телефонного опроса родителей (136 согласившихся ответить на вопросы анкеты) статистически значимо чаще после перенесенной сочетанной инфекции сохранялись проблемы со сном (у 56%).

Таким образом, вызывая иммунную дисрегуляцию, подавляя активность клеточного звена адаптивного иммунитета, SARS-CoV-2 способен активировать патогены, находящиеся в состоянии латенции и, в первую очередь, речь идет о герпесвирусах. Сочетанная SARS-CoV-2 и ГВ инфекция имеет черты обоих заболеваний, что значимо усложняет постановку диагноза. Это представляет серьезную проблему с точки зрения эпидемиологии (маршрутизация пациентов и противоэпидемические мероприятия при этих заболеваниях различны), диагностики (необходим более широкий спектр лабораторных обследований) и лечения (при COVID-19 разработана этиотропная терапия). Проведенное исследование позволило выделить основные клинико-лабораторные показатели, необходимые для постановки диагноза сочетанной SARS-CoV-2 и ГВ инфекции, на их основе сформулировать практические рекомендации и создать несложные в использовании on-line калькуляторы, облегчающие работу практического врача.

## 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 ( $1,4 \times 10^9/\text{л}$  против 3,9 при ГВИ и 2,6 при сочетанной инфекции), в т.ч. реактивированных (CD3HLA-DR+), так и CD4+ ( $0,7 \times 10^9/\text{л}$  против 1,1 и 1,4 соответственно) и CD8+ ( $0,3 \times 10^9/\text{л}$  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 моноклеозоподобного синдрома, всех детей с подозрением на эту патологию следует тестировать на наличие ДНК вируса и/или Ig М 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-imn-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 гересвирусов на постострый период обоих заболеваний.

**Список сокращений**

ISARIC – International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium  
MIS-C – Multisystem inflammatory syndrome in children  
PPV – прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов  
ROC-анализ – receiver operating characteristic  
Se – чувствительность  
Sp – специфичность  
Th - Т-хелперы  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ - аспартатаминотрансфераза  
БхАК – биохимический анализ крови  
ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6 типа  
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр  
ГВ – герпесвирусы  
ГВИ – герпесвирусные инфекции  
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза  
ГНМ – гипертрофия небных миндалин  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИЛ - интерлейкины  
ИМН – инфекционный мононуклеоз  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИФН – интерферон  
ИХА – иммунохроматографический анализ  
МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот  
МКР – межквартильный размах  
МНПС – мононуклеозоподобный синдром  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ОАК – общеклинический анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
ОКИ – острая кишечная инфекция  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ОРИ – острые респираторные инфекции  
ОШ – отношение шансов  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
Р/НВИ – рота-/норовирусная инфекция  
РВ/НВ – рота-/норовирусы  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
РКИБ – ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова»  
СРБ – С-реактивный белок  
ЦМВ – цитомегаловирус  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭБД – электронная база данных

**Список литературы**

1. Абатуров А.Е. ВГЧ-6-инфекция у детей / А.Е. Абатуров, Л.Р. Шостакович-Корецкая // Здоровье ребенка. – 2007. – Т. 3, № 6. – С. 5-10.
2. Артеменков А. А. Цитокин-опосредованная дисрегуляция иммунного ответа при инфицировании SARS-CoV-2 (обзор) / А. А. Артеменков // Журнал медико-биологических исследований. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 329-340. – DOI 10.37482/2687-1491-Z148
3. Асфандиярова Н.С. Может ли дисфункция клеточного иммунитета рассматриваться как признак постковидного синдрома? / Н.С. Асфандиярова, М.А. Рубцова // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 173-180. – DOI: 10.46235/1028-7221-2067-MBD.
4. Бабаченко И.В. Влияние пандемии COVID-19 на сезонность респираторно-синцитиальной вирусной инфекции / И.В. Бабаченко, Е.Д. Орлова, Ю.В. Лобзин // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 39-46. – DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-39-46.
5. Бердюгина О.В. Постковидный синдром: к дискуссии о сроках наступления // Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 476-482. – DOI: 10.15789/2220-7619-PCS-16766.
6. Вариативность изменений про- и противовоспалительных цитокинов на фоне дефицита IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  у пациентов с постковидным синдромом, ассоциированным с активацией хронических герпесвирусных инфекций / М.Г. Атажахова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, Е.А. Поеджаев // Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 488-494. – DOI: 10.15789/2220-7619-VOC-16749.
7. Вашура Л.В. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника) / Л.В. Вашура, М.С. Савенкова // Лечащий врач. – 2014. – № 11. – С. 3-8.
8. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в XXI веке: принципы диагностики и терапии // Доктор.Ру. Аллергология Дерматология. – 2015. – № 7 (108). – С. 34-38.
9. Викулов Г.Х. Клинико-иммунологические особенности COVID-19, ассоциированной с герпесвирусными инфекциями человека: алгоритмы ведения

сочетанных инфекций / Г.Х. Викулов, И.В. Орадовская // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 79-90. – DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-79-90

10. Влияние пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость детей в условиях мегаполиса / Т.М. Чернова, Д.О. Иванов, Е.Б. Павлова // Детские инфекции. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 5-11. – DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11.

11. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 18-я версия. – URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf) (дата обращения: 21.04.2025).

12. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Министерство здравоохранения РФ. – Версия 17. – 2022. – 14 декабря. – URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf) (дата обращения: 08.04.2023).

13. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве / В.Г. Акимкин, С.Н. Кузин, Т.А. Семеновко [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 3. – С. 27-35. – DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-27-35.

14. Герпесвирусные инфекции в работах клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора / Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, Ж.Б. Понежева, А.В. Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 45-50. <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.45-50>

15. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / под ред. В. А. Исакова. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с. ISBN 978-5-299-00454-0.

16. Гипертрофия глоточной миндалины и инфекционный мононуклеоз - звенья одной цепи / Д.В. Усенко, С.В. Халиуллина, Е.М. Покровская, П.Н. Емельянова //

Инфекционные болезни. – 2024. – Т. 22, № 4. – С. 131-137. – DOI 10.20953/1729-9225-2024-4-131-136. – EDN JWJAMI.

17. Глазанова Т.В. Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Т.В. Глазанова, Е.Р. Шилова // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 26-37. – DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-4-26-37.

18. Голева О.В. Феномен вирусной хромосомной интеграции / О.В. Голева, П.В. Черкасова, Е.В. Базиян [и др.] // Журнал инфектологии. – 2024. – Т. 16, № 3. – С. 5-16. – DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-3-5-16.

19. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» – URL: [https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=27779](https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779) (дата обращения: 15.03.2025).

20. Грекова А.И. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе / А.И. Грекова, С.С. Шевченко // Российский иммунологический журнал – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 647-648 [Электронный ресурс]. – URL: <http://ras.jes.su/ruimm/s207987840001762-7-1> (дата обращения: 15.03.2025). DOI: 10.31857/S102872210002625-2

21. Демина, О.И. Клинико-иммунологические варианты инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей: автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / О.И. Демина. – Москва, 2021. – 25 с.

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

23. Заплатников, А.Л. COVID-19 и дети / А.Л. Заплатников, В.И. Свинцицкая // Российский медицинский журнал. – 2020. – № 6. – С. 20-22.

24. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей / М.С. Савенкова, И.А. Сотников, А.А. Афанасьева [и др.] // Российский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6, № 1. – С. 39-44. – DOI: 10.32364/2782-6538-2023-6-1-39-44.

25. Иммунная дисрегуляция в постковидном периоде может способствовать развитию неврологических нарушений за счет действия цитокинового звена / В.В. Рассохин, Н.А. Арсентьева, З.Р. Коробова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2024. – Т. 16, № 4. – С. 7-16. – DOI: 10.22328/2077-9828-2024-16-4-7-16.
26. Иммунологические особенности пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания / Е.В. Фролова, Л.В. Филиппова, А.В. Учеваткина [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2021. – № 1. – С. 3-13. – DOI: 10.24412/1999-6780-2021-1-3-13.
27. Информационная панель ВОЗ COVID-19 COVID-19 Cases, World [Электронный ресурс] // World Health Organization. – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=o> (дата обращения 02.06.2025).
28. Клеточный иммунитет у больных COVID-19: молекулярная биология, патофизиология и клиническое значение / С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин, А.С. Голота [и др.] // Клиническая практика. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 66-87. – DOI: 10.17816/clinpract106239.
29. Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / О. И. Петров, В. Ф. Павелкина, М. В. Ширманкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. – С. 114. DOI: 10.17513/spno.31768
30. Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей г. Красноярска / Г.П. Мартынова, М.А. Строганова, Я.А. Богвилене [и др.] // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 5-12.
31. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции / О.И. Демина, Т.А. Чеботарева, Л.Н. Мазанкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 37-44.
32. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар / Д.И. Садыкова, С.В. Халиуллина, В.А.

Анохин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 88-96. – DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-88-96.

33. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом / ФГБУ НИИДИ ФМБА России. – 2013. – 70 с.

34. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным цитомегаловирусной инфекцией / ФГБУ НИИДИ ФМБА России. – Санкт-Петербург, 2015. – 33 с.

35. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания, М.А. Жарова, Е.Н. Литвиненко, И.Н. Щепеткова [и др.] // Лечащий врач. – 2003. – С. 11-19.

36. Клиническое значение определения цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и взаимосвязь с герпетической инфекцией / Н.С. Баранова, М.С. Грись, А.А. Баранов [и др.] // Вестник РГМУ. – 2023. – № 4. – С. 51-65. – DOI: 10.24075/vrgmu.2023.032.

37. Котлова В. Б. Оптимизация лечения Эпштейна–Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей / В. Б. Котлова, С. П. Кокорева, А. В. Трушкина // Детские инфекции. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 43-48.

38. Кричевская Г.И. Роль вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) в общей патологии и при заболеваниях глаз / Г.И. Кричевская // Российский офтальмологический журнал. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 98-104. – DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-1-98-104.

39. Мелехина Е.В. Инфекция, вызванная human betaherpesvirus 6A/B, у детей: клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия: автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук: 14.01.08. – Москва, 2019. – 48 с.

40. Мононуклеозоподобный синдром у детей / Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин, А.Х. Шайдуллина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 132-135. – DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-132-135.

41. Мороз И.Н. Оценка статистической и клинической значимости в медико-биологических исследованиях / И.Н. Мороз // Медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 97-103.
42. Наркевич А.Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 10. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/30/lang.ru/> (дата обращения 02.06.2025). DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10.
43. Никольский М.А. Вирус герпеса человека 7 типа / М.А. Никольский // Инфекция и иммунитет. – 2013. – № 1. – С. 15-20.
44. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва: Роспотребнадзор, 2022. – 340 с. – URL: [https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss0l7vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno\\_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf](https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss0l7vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf) (дата обращения: 17.04.2025).
45. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста / М.А. Шакмаева, Т.М. Чернова, В.Н. Тимченко [и др.] // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 5-9. – DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9.
46. Особенности течения инфекции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В у детей, проживающих в Московском регионе / Е.В. Мелехина, М.Ю. Лысенкова, О.А. Свитич [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. – № 2. – С. 42-49.
47. Особенности цитокинового профиля у госпитализированных пациентов при разной степени тяжести COVID-19 / Н.Ю. Григорьева, А.А. Синичкина, М.О. Самолук [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 4846. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4846.

48. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России / Н.А. Беляков, Е.В. Боева, О.Е. Симакина [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 7-24. DOI: 10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24.
49. Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна-Барр-вирусной и цитомегаловирусной инфекциями / И.В. Бабаченко, А.С. Кветная, О.В. Мельник, А.С. Левина // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 67-72. DOI: 10.22625/2072-6732-2011-3-4-67-72.
50. Пермякова А.В. Клинико-диагностические подходы и прогностические критерии определения фазы инфекционного процесса, вызванного герпесвирусами 4,5,6 типа у детей до 7 лет: автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / А.В. Пермякова. – Москва, 2022. – 47 с.
51. Поздняк В.А. Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19: от патогенеза до клинических проявлений / В.А. Поздняк, С.В. Халиуллина, В.А. Анохин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 123-129. – DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-123-129.
52. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе у детей / С. В. Халиуллина, Ф. М. Якупова, Э. И. Насырова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 54-61. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-4-54-61.
53. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди подростков в Российской Федерации: результаты одномоментного популяционного анализа серопревалентности / Е.Ю. Дубоносова, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 451-459. – DOI: 10.15690/pf.v18i6.2297.
54. 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. DOI 10.20953/1817-7646-2023-3-100-107. – EDN WEF GAL.
55. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности

/ Т. В. Соломай, Т. А. Семенов, Н. Н. Филатов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 152-161. DOI: 10.36233/0507-4088-40.

56. Роль клеточного звена иммунитета в формировании иммунного ответа при коронавирусных инфекциях / И.А. Иванова, Н.Д. Омельченко, А.В. Филиппенко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 1229-1238. – DOI: 10.15789/1563-0625-ROT-2302.

57. Сайдуллаева И.С. Вирус герпеса человека 6-го типа (Orthoherpesviridae: Roseolovirus): особенности эпидемиологии и диагностики / И.С. Сайдуллаева, Д.С. Тихомиров, М.Ю. Дроков [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2024. – Т. 69, № 1. – С. 22-30. – DOI: 10.36233/0507-4088-208.

58. Самитова Э.Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы / Э.Р. Самитова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 38-48. DOI: 10.31631/20733046-2022-21-5-38-48

59. Самсыгина Г.А. Герпес-вирусные инфекции у детей / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2016. – № 2. – С. 18-23.

60. Сиразитдинова В.Ф. Герпесвирусная инфекция у детей / В.Ф. Сиразитдинова, Г.А. Дмитриев, А.М. Маннанов // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 10, № 6. – С. 10-15.

61. Современный подход к дифференциальной диагностике бета-герпесвирусной инфекции человека 6А/В у детей / Н.С. Тян, И.В. Бабаченко, О.В. Голева [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 92-97. – DOI: 10.47183/mes.2024-26-3-92-97.

62. Соломай Т.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция – глобальная эпидемиологическая проблема / Т.В. Соломай, Т.А. Семенов // Вопросы вирусологии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 265-277. – DOI: 10.36233/0507-4088-122.

63. Сопоставление разных методов оценки клеточного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 / З. Э. Афридонова, А. П. Топтыгина, А. В. Боголюбова, Е. Л. Семикина // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, № 6. – С. 1431-1440. – DOI: 10.15789/1563-0625-COD-2640.

64. 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. DOI 10.21508/1027-4065-2023-68-5-37-44
65. Тамразова О.Б. Поражение кожи у детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / О.Б. Тамразова, А.С. Стадникова, Е.В. Рудикова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 16-24. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24.
66. Тянь Н. С. Клинико-этиологические аспекты бета-герпесвирусной инфекции человека 6: обзор литературы / Н. С. Тянь, О. В. Голева, И. В. Бабаченко // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 55-64. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-55-64.
67. Фаткуллина Г.Р. Инфекции вируса герпеса человека 7 типа у детей. Клинико-лабораторные аспекты / Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин, А.Р. Мусина // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 114-122. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-114-122.
68. Филаева Н.А. Влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологию коклюша (обзор литературы) / Н.А. Филаева, И.В. Бабаченко, Н.Н. Курова // Журнал инфектологии. – 2025. – Т. 17, № 1. – С. 15-25. DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-1-15-25.
69. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга / Е.А. Дондурей, Л.Н. Исанкина, О.И. Афанасьева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 56-63. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-56-63.
70. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семенов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 4. – С. 412-422. – DOI: 10.15690/vramn1505.
71. Цитокины [Электронный ресурс] // Биохимический анализ. URL: <https://biochemmack.ru/upload/uf/2d5/2d5659ba30984b167d39f82c83a86ae9.pdf> (дата обращения: 21.12.2024).

72. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления / Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, О.К. Бацунов [и др.] // Медицинская иммунология, 2021. – Т. 23, № 2. – С. 311-326. DOI: 10.15789/1563-0625-PCI-2312.
73. Шестакова И.В. Лечить или не лечить Эпштейна-Барр вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик / И.В. Шестакова // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2013. – № 3 (4). – URL: [https://infect-disease-journal.ru/ru/jarticles\\_infection/69.html?SSr=570133504c160346242327c\\_0345c772](https://infect-disease-journal.ru/ru/jarticles_infection/69.html?SSr=570133504c160346242327c_0345c772) (дата обращения: 06.04.2025).
74. Шкарин В. В. Эпидемиологический подход к изучению сочетанной инфекционной патологии / В. В. Шкарин, А. С. Благодирова, О. А. Чубукова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – № 6. – С. 67-75.
75. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей разных возрастных групп г. Рязани / Н. А. Белых, Н. А. Аникеева, Е. И. Акимова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 25-31. – DOI 10.18565/epidem.2023.13.4.25-31.
76. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т.В. Соломай, Т.А. Семенович, А.В. Тутельян, М.В. Боброва // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2021. – Т. 98, № 6. – С. 685-696. – DOI: 10.36233/0372-9311-139.
77. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у детей: клиническая характеристика, современные аспекты диагностики, дифференцированный подход к лечению / Л.М. Панасенко, Е.И. Краснова, Т.В. Карцева [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 11. – URL: <https://www.lvrach.ru/2019/11/15437429> (дата обращения: 06.04.2025).
78. Яковлев А.А. Проблемные вопросы общей эпидемиологии / А. А. Яковлев, Е. Д. Савилов. – Новосибирск: Наука, 2015. – 251 с.
79. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции / Т.В. Соломай, Т.А. Семенович, Е.И. Исаева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни.

Актуальные вопросы. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 55-62. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-62.

80. A case of severe chronic active Epstein-Barr virus infection with T-cell lymphoproliferative disorder / H.S. Cho, I.S. Kim, H.C. Park [et al.] // Korean Journal of Internal Medicine. – 2004. – Vol. 19, № 2. – P. 124-127. DOI: 10.3904/kjim.2004.19.2.124.

81. A case of severe chronic active Epstein-Barr virus infection with hepatic involvement confirmed by in situ hybridization / T.Y. Lee, H.C. Lee, T.H. Oh, [et al.] // Korean Journal of Hepatology. – 2001. – Vol. 7. – P. 195-200.

82. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus // World Health Organization. – 2021. – 6 Oct. – URL: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) (accessed 02.06.2025).

83. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023 / World Health Organization // WHO. – WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Post\_COVID-19\_condition/CA/Clinical\_case\_definition/2023.1. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1> (accessed 02.06.2025).

84. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection / D.M. Zerr, A.S. Meier, S.S. Selke [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352, № 8. – P. 768-776.

85. A scoping review of regulatory T cell dynamics in convalescent COVID-19 patients – indications for their potential involvement in the development of Long COVID? / S. Haunhorst, W. Bloch, F. Javelle [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1070994. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1070994 (accessed 02.06.2025).

86. A systematic review and meta-analysis of ВГЧ-6 and mortality after hematopoietic cell transplant / C.J. Stathis, H. Zhu, K. Carlin [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2024. – Vol. 59. – P. 1683-1693. DOI: 10.1038/s41409-024-02398-w.

87. AAP analyzes pediatric COVID-19 hospitalizations from 2020-'24 / American Academy of Pediatrics // AAP News. – 2024. – 1 July. – URL: <https://publications.aap.org/aapnews/news/29182/AAP-analyzes-pediatric-COVID-19-hospitalizations?autologincheck=redirected> (accessed 02.06.2025).
88. Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections / M. Koskiniemi, H. Piiparinen, T. Rantalaiho [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 293-301. DOI: 10.1016/S1386-6532(02)00020-3.
89. Age-dependent changes in the Pulmonary Renin-Angiotensin System are Associated with Severity of Lung Injury in a model of Acute Lung Injury in rats / L.R. Schouten, H.J. Helmerhorst, G.T. Wagenaar [et al.] // Crit Care Med. – 2016. – Vol. 44, № 12. – P. e1226-e1235. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002008.
90. Agut H. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7 / H. Agut, P. Bonnafous, A. Gautheret-Dejean // Microbiology Spectrum. – 2016. – Vol. 4, № 3. – DOI: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0007-2015.
91. Agut H. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections / H. Agut, P. Bonnafous, A. Gautheret-Dejean // Clinical Microbiology Reviews. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 313-335. DOI: 10.1128/CMR.00122-14.
92. Álvarez E.G. Characterization of Human Herpesvirus 8 genomic integration and amplification events in a primary effusion lymphoma cell line / E. G. Álvarez, P. Otero, B. Rodríguez-Martín [et al.] // Frontiers in Virology. – 2023. – Vol. 3. – Art. 1253416. DOI: 10.3389/fviro.2023.1253416.
93. Alzheimer's disease as a viral disease: Revisiting the infectious hypothesis / F. Bruno, P. Abondio, R. Bruno [et al.] // Ageing Research Reviews. – 2023. – Vol. 91. – Art. 102068. DOI: 10.1016/j.arr.2023.102068.
94. Analysis of the epidemiology and clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection / B. Ding, Y. Zhang, Y. Wu, Y. Li // Journal of Medical Virology. – 2024. – Vol. 96, № 10. – P. e29960. DOI: 10.1002/jmv.29960.
95. Angius F. Human Herpesvirus 8 and Host-Cell Interaction: Long-Lasting Physiological Modifications, Inflammation and Related Chronic Diseases / F. Angius, A.

- Ingianni, R. Pompei // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8, № 3. – Art. 388. DOI: 10.3390/microorganisms8030388.
96. Ariza M.E. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Human Herpesviruses Are Back! / M.E. Ariza // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 185. DOI: 10.3390/biom11020185
97. Association between Epstein-Barr-Virus reactivation and development of Long-COVID fatigue / J. Rohrhofer, M. Graninger, L. Lettenmaier [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78, № 1. – P. 297-299. DOI: 10.1111/all.15282.
98. Banko A. Systematic review with meta-analysis of active herpesvirus infections in patients with COVID-19: Old players on the new field / A. Banko, D. Miljanovic, A. Cirkovic // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 130. – P. 108-125. – DOI: 10.1016/j.ijid.2023.02.018.
99. Benvenuto S. Multisystem inflammatory syndrome in children: A review / S. Benvenuto, T. Avcin, A. Taddio // *Acta Paediatr*. – 2024. – Vol. 113, № 9. – P. 2011-2023. DOI: 10.1111/apa.17267.
100. Bilateral upper eyelid swelling (Hoagland sign) in Epstein-Barr infectious mononucleosis: prospective experience / G. Bronz, B. P. E. S. M. Zanetti, M. G. Bianchetti [et al.] // *Infection*. – 2023. – Vol. 51, № 2. – P. 471-474. – DOI: 10.1007/s15010-022-01932-6.
101. Biological mechanisms underpinning the development of long COVID / R. Perumal, L. Shunmugam, K. Naidoo [et al.] // *iScience*. – 2023. – Vol. 26. – P. 106935.
102. Biomarker Changes in Pediatric Patients With COVID-19: A Retrospective Study from a Single Center Database / C.N. Sava, T.M. Bodog, L.R. Niulas [et al.] // *In Vivo*. – 2022. – Vol. 36, № 6. – P. 2813-2822. DOI: 10.21873/invivo.13019. – PMID: 36309348.
103. Black J.B. Human herpesvirus 7 / J.B. Black, P.E. Pellett // *Reviews in Medical Virology*. – 1999. – Vol. 9, № 4. – P. 245-262.
104. Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation / M. Luppi, P. Barozzi, T. F. Schulz [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 343, № 19. – P. 1378-1385. DOI: 10.1056/NEJM200011093431905.

105. Borza C.M. Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein-Barr virus / C.M. Borza, L.M. Hutt-Fletcher // *Nature Medicine*. – 2002. – Vol. 8, № 6. – P. 594-599.
106. Bunyavanich S. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults / S. Bunyavanich, A. Do, A. Vicencio // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 23. – P. 2427-2429. DOI: 10.1001/jama.2020.8707.
107. Burki T. Clinical case definition of post-COVID-19 condition in children: a good start, but improvements are needed / T. Burki // *Lancet Respir Med*. – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. 314. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00081-4
108. Cai X. Accuracy of signs, symptoms, and hematologic parameters for the diagnosis of infectious mononucleosis: a systematic review and meta-analysis / X. Cai, M.H. Ebell, L. Haines // *Journal of the American Board of Family Medicine*. – 2021. – Vol. 34, № 6. – P. 1141-1156.
109. Carbone A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology / A. Carbone, A. Gloghini // *The British Journal of Haematology*. – 2005. – Vol. 130, № 5. – P. 662-670. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05613.x.
110. Cardozo C.M. Viral strategies for circumventing p53: the case of severe acute respiratory syndrome coronavirus / C.M. Cardozo, P. Hainaut // *Current Opinion in Oncology*. – 2021. – Vol. 33, № 2. – P. 149-158. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000782.
111. Carvalho T. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights / T. Carvalho, F. Krammer, A. Iwasaki // *Nat Rev Immunol*. – 2021. – Vol. 21, № 4. – P. 245-256.
112. Case Definitions and Reporting // Centers for Disease Control and Prevention. – URL: <https://www.cdc.gov/mis/hcp/case-definition-reporting/index.html> (accessed: 13.05.2023).
113. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalization Surveillance Network COVID-NET // Centers for Disease Control and Prevention. – URL: <https://www.cdc.gov/covid/php/covid-net/index.html> (accessed: 13.05.2023).

114. CDC. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020 // Centers for Disease Control and Prevention. – URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm> (accessed: 13.05.2023).
115. Cell-mediated immune responses to COVID-19 infection / A. Guihot, E. Litvinova, B. Autran [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1662. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01662.
116. Central nervous system T-cell lymphoproliferative disorder in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection / S. Ohga, H. Takada, K. Honda [et al.] // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 1999. – Vol. 21, № 1. – P. 42-46.
117. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients / X. Yuan, W. Huang, B. Ye [et al.]. // *International Journal of Hematology*. – 2020. – Vol. 112, № 4. – P. 553-559.
118. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis / F.M. Iqbal, K. Lam, V. Sounderajah [et al.] // *Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 36. – P. 100899. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100899.
119. Chen Z. The role of microglia in viral encephalitis: A review / Z. Chen, D. Zhong, G. Li // *Journal of Neuroinflammation*. – 2019. – Vol. 16. – P. 76. DOI: 10.1186/s12974-019-1443-2.
120. Cheung A. Viral Hepatitis Other than A, B, and C: Evaluation and Management / A. Cheung, P. Kwo // *Clin. Liver Dis*. – 2020. – Vol. 24, № 3. – P. 405-419. DOI: 10.1016/j.cld.2020.04.008.
121. Chippa V. Postacute Coronavirus (COVID-19) Syndrome / V. Chippa, A. Aleem, F. Anjum // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033370/> (accessed: 18.04.2025).
122. Chou J. Immunology of SARS-CoV-2 infection in children / J. Chou, P.G. Thomas, A.G. Randolph // *Nat Immunol*. – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 177-185. DOI: 10.1038/s41590-021-01123-9.
123. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in the Japanese population / H. Miura, Y. Kawamura, F. Hattori [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2018. – Vol. 90, № 10. – P. 1636-1642.

124. Chronic mononucleosis syndrome / R.E. DuBois, J.K. Seeley, I. Brus [et al.] // Southern Medical Journal. – 1984. – Vol. 77. – P. 1376-1382. DOI: 10.1097/00007611-198411000-00007.
125. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID / M.J. Peluso, T.M. Deveau, S.E. Munter [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 2023. – URL: <https://www.jci.org/articles/view/163669> (accessed: 10.02.2023).
126. Clinical and epidemiological profiles of pediatric COVID-19 in two private Kenyan hospitals / D.S. Quadros, J. Shah, A. Migowa [et al.] // Pan Afr Med J. – 2024. – Vol. 48. – P. 48. DOI: 10.11604/pamj.2024.48.48.39305.
127. Clinical characteristics of 4,520 paediatric patients infected with the SARS-CoV-2 omicron variant, in Xi'an, China / J. Yue, J. Cao, L. Liu [et al.] // Front Pediatr. – 2024. – Vol. 12. – P. 1325562. DOI: 10.3389/fped.2024.1325562.
128. Clinical features and outcomes of COVID-19 patients with concomitant herpesvirus co-infection or reactivation: A systematic review / S. Talukder, P. Deb, M. Parveen [et al.] // New Microbes and New Infections. – 2024. – Vol. 58. – P. 101233. DOI: 10.1016/j.nmni.2024.101233.
129. Clinical Features and Outcomes of Patients With Symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated Inflammation: Prospective Characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS) / M. N. Polizzotto, T. S. Uldrick, K. M. Wyvill [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 62, № 6. – P. 730-738. DOI: 10.1093/cid/civ996.
130. Clinical manifestations and long-term symptoms associated with SARS-CoV-2 omicron infection in children aged 0-17 years in Beijing: a single-center study / J. Li, J. Li, L. Cao [et al.] // Front Pediatr. – 2024. – Vol. 12. – P. 1332020. DOI: 10.3389/fped.2024.1332020.
131. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis / K. Qi, W. Zeng, M. Ye [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, № 15. DOI: 10.1097/MD.00000000000025230.

132. Community seroprevalence of SARS-CoV-2 in children and adolescents in England, 2019–2021 / H. Ratcliffe, K S Tiley, N. Andrews [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2023. – Vol. 108. – P. 123-130. DOI: 10.1136/archdischild-2022-324375.
133. Consequences of COVID-19 infection for child health and wellbeing: protocol for a prospective, observational, longitudinal study in children / ISARIC Global Covid-19 Paediatric Follow Up Working Group // ISARIC. – 2021. – URL: <https://isaric.org/wp-content/uploads/2021/04/ISARIC-Covid19-Paediatric-follow-up-protocol.pdf>. (accessed: 10.02.2023).
134. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Prevalence, Diagnosis, Clinical Symptoms, and Treatment / H. Zare-Zardini, H. Soltaninejad, F. Ferdosian [et al.] // *Int J Gen Med*. – 2020. – Vol. 13. – P. 477-482. DOI: 10.2147/IJGM.S262098.
135. COVID-19 and the immune system / J. Paces, Z. Strizova, D. Smrz, J. Cerny // *Physiological Research*. – 2020. – Vol. 69, № 3. – P. 379-388. DOI: 10.33549/physiolres.934492.
136. COVID-19 associated EBV reactivation and effects of ganciclovir treatment / M. Meng, S. Zhang, X. Dong [et al.] // *Immuno-Inflammatory Diseases*. – 2022. – Vol. 10. – P. e597. DOI: 10.1002/iid3.597.
137. COVID-19 disease and immune dysregulation / E. Davitt, C. Davitt, M.B. Mazer [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Haematology*. – 2022. – Vol. 35, № 3. – P. 101401. DOI: 10.1016/j.beha.2022.101401.
138. COVID-19 disease in children and adolescents: Scientific brief / World Health Organization // WHO. – 2021. – 29 Sept. – URL: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-Children\\_and\\_adolescents-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Children_and_adolescents-2021.1). (accessed: 10.02.2023).
139. COVID-19 in children: Clinical Approach and Management / J. Sankar, N. Dhochak, S. K. Kabra, R. Lodha // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 87, № 6. – P. 433-442. DOI: 10.1007/s12098-020-03292-1.
140. COVID-19 in Pediatric Patients: A Study Based on Biomarker Levels / W. Mohammedsaeed, F. Alsehli, L. Alfarsi [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 5. DOI: 10.7759/cureus.39408.

141. COVID-19 mortality rate in children is U-shaped / N. Khera, D. Santessmasses, C. Kerepesi, V.N. Gladyshev // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol. 13, № 16. – P. 19954-19962. DOI: 10.18632/aging.203442.
142. Current state of COVID-19 in children: 4 years on / A. A. Powell, A. C. Dowell, P. Moss, S. N. Ladhani // *Journal of Infection*. – 2024. – Vol. 88, № 5. – P. 106134. DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106134.
143. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration / G. Aimola, G. Beythien, A. Aswad, B.B. Kaufer // *Antiviral Research*. – 2020. – Vol. 176. – Art. 104720. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104720.
144. Cytokine Profile Associated with COVID-19 Severity and Outcome: A Hospital-Based Study from Kashmir, North India / I. Farooq, R. Eachkoti, I. Haq [et al.] // *European Medical Journal*. – 2024. – September. – P. 94-104. DOI: 10.33590/emj/EMCE4327.
145. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome / M.A.F. Queiroz, P.F.M. das Neves, S.S. Lima [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 12. DOI: 10.3389/fcimb.2022.922422.
146. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease / M.D. Turner, B. Nedjai, T. Hurst, D.J. Pennington // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – Vol. 843, № 11. – P. 2563-2582.
147. Cytomegalovirus blood reactivation in COVID-19 critically ill patients: risk factors and impact on mortality / I. Gatto, E. Biagioni, I. Coloretti [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2022. – Vol. 48, № 6. – P. 706-713. DOI: 10.1007/s00134-022-06682-8.
148. Cytomegalovirus disease in nonimmunocompromised, human immunodeficiency virus-negative adults with chronic kidney disease / Y.-M. Chen, Y.-P. Hung, C.-F. Huang [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2014. – Vol. 47, № 4. – P. 345-349. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.01.011.
149. Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza / D. Furman, V. Jojic, S. Sharma [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 7. – P. 281ra43. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa2293.

150. Cytomegalovirus Infection in Immunocompetent Patients / T.G. Wreghitt, E.L. Teare, O. Sule [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2003. – Vol. 37, № 12. – P. 1603-1606. DOI: 10.1086/379711.
151. Cytomegalovirus infection in non-immunocompromised critically ill patients: A management perspective / M. Bhide, O. Singh, P. Nasa, D. Juneja // *World Journal of Virology*. – 2024. – Vol. 13, № 1. – Art. 89135. DOI: 10.5501/wjv.v13.i1.89135.
152. Cytomegalovirus infection induces Alzheimer's disease-associated alterations in tau / P.H. Mody, K.N. Marvin, D.L. Hynds, L.K. Hanson // *Journal of Neurovirology*. – 2023. – Vol. 29, № 4. – P. 400-415. DOI: 10.1007/s13365-022-01109-9.
153. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response / E. Forte, Z. Zhang, E.B. Thorp, M. Hummel // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 130. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00130.
154. Deng Z. Dynamic changes in peripheral blood lymphocyte subsets in adult patients with COVID-19 / Z. Deng, M. Zhang, T. Zhu [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2020. – Vol. 98. – P. 353-358. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.003.
155. Development of child immunity in the context of COVID-19 pandemic / M. Kloc, R.M. Ghobrial, E. Kuchar [et al.] // *Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 217. – P. 108510. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108510.
156. Diagnostic Dilemmas: A Review of Reported Cases of Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent Adults / G. Webb, M.Y.M. Leong, E. Bishop, M. Sehu // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 11, № 9. – Art. ofae501. DOI: 10.1093/ofid/ofae501.
157. Differences in the epidemiology between paediatric and adult invasive *Streptococcus pyogenes* infections / L. Zachariadou, A. Stathi, P.T. Tassios [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2014. – Vol. 142. – P. 512-519. DOI: 10.1017/S0950268813001386.
158. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum / S.P. Weisberg, T.J. Connors, Y. Zhu [et al.] // *Nat Immunol*. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 25-31. DOI: 10.1038/s41590-020-00826-9.

159. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling / J. Klein, J. Wood, J. Jaycox, [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 623, № 7985. – P. 139-148. DOI: 10.1038/s41586-023-06651-y.
160. Dockrell D.H. Human Herpesvirus 6: molecular biology and clinical features / D.H. Dockrell // *Journal of Medical Microbiology*. – 2003. – Vol. 52, № 1. – P. 5-18.
161. Dow D.E. A Review of Human Herpesvirus 8, the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus, in the Pediatric Population / D.E. Dow, C.K. Cunningham, A.M. Buchanan // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 66-76. DOI: 10.1093/jpids/pit051.
162. Duan C. Evidence linking COVID-19 and the health/well-being of children and adolescents: an umbrella review / C. Duan, L. Liu, T. Wang [et al.] // *BMC Medicine*. – 2024. – Vol. 22. – P. 116. DOI: 10.1186/s12916-024-03334-x.
163. EBV DNA increase in COVID-19 patients with impaired lymphocyte subpopulation count / S. Paolucci, I. Cassaniti, F. Novazzi [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 104. – P. 315-319. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.021.
164. Edelman D. C. Human herpesvirus 8 – a novel human pathogen / D. C. Edelman // *Virology Journal*. – 2005. – Vol. 2. – Art. 78. DOI: 10.1186/1743-422X-2-78.
165. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients / H.Y. Zheng, M. Zhang, C.X. Yang [at al.] // *Cell & Molecular Immunology*. – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 541-543. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3.
166. Eligio P. EBV Chronic Infections / P. Eligio, R. Delia, G. Valeria // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. e2010022. DOI: 10.4084/MJHID.2010.022.
167. Elmeazawy R. Clinical findings and laboratory parameters associated with CO-RADS classification in children with COVID-19 / R. Elmeazawy, A.M.F. EL-Moazen // *Egypt Pediatric Association Gaz*. – 2024. – Vol. 72. – P. 54. DOI: 10.1186/s43054-024-00293-z.
168. Ely E.W. Long Covid Defined / E.W. Ely, L.M. Brown, H.V. Fineberg // *N Engl J Med*. – 2024. – Vol. 391, № 18. – P. 1746-1753. DOI: 10.1056/NEJMs2408466.

169. Endocarditis attributable to group A beta-hemolytic streptococcus after uncomplicated varicella in a vaccinated child / A.L. Laskey, T.R. Johnson, M.I. Dagartzikas, J.D. Tobias // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 106. – P. E40. DOI: 10.1542/peds.106.3.e40.
170. Enhanced inflammation and suppressed adaptive immunity in COVID-19 with prolonged RNA shedding / X. Tang, R. Sun, W. Ge [et al.] // *Cell Discovery*. – 2022. – Vol. 8. – P. 70. DOI: 10.1038/s41421-022-00441-y.
171. Epidemiologic Assessment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Presentation in NYC During COVID-19 / J.E. Rosenbaum, K.C. Ochoa, F. Hasan [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2023. – Vol. 76, № 5. – P. 622-626. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003740.
172. Epidemiological characteristics of three herpesviruses infections in children in Nanjing, China, from 2018 to 2023 / M. Wei, Y. Zhang, Z. Li [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2024. – № 14. – P. 1448533.
173. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145, № 6. – URL: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/145/6/e20200702/76952/Epidemiology-of-COVID-19-Among-Children-in-China> (accessed: 10.02.2023).
174. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom / A. Kuri, B.M. Jacobs, N. Vickaryous [et al.] // *BMC Public Health*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 912.
175. Epstein M.A. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma / M.A. Epstein, B.G. Achong, Y.M. Barr // *Lancet*. – 1964. – Vol. 1, № 7335. – P. 702-703. DOI: 10.1016/s0140-6736(64)91524-7.
176. Epstein-Barr virus and COVID-19 / A. Shafiee, S. Aghajanian, M.M.T. Athar, O.K. Gargari // *Journal of Medical Virology*. – 2022. – Vol. 94, № 9. – P. 4040-4042. DOI: 10.1002/jmv.27582.
177. Epstein-Barr Virus and Human Herpesvirus-6 Reactivation in Acute COVID-19 Patients / B. Brooks, C. Tancredi, Y. Song [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 1872. DOI: 10.3390/v14091872.

178. Epstein-Barr virus and its replication // in: *Fields Virology* / Eds. B.N. Fields, D.M. Knipe, P. Howley [et al.]. – Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996. – P. 2343-2396.
179. Epstein-Barr virus antibody levels in children from the West Nile District of Uganda. Report of a field study / G.W. Kafuko, B.E. Henderson, B.G. Kirya [et al.] // *Lancet*. – 1972. – Vol. 1, № 7753. – P. 706-709. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)90228-0.
180. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8–9 September 2008 / J.I. Cohen, H. Kimura, S. Nakamura [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2009. – Vol. 20, № 9. – P. 1472-1482.
181. Estimated global and regional incidence and prevalence of herpes simplex virus infections and genital ulcer disease in 2020: mathematical modelling analyses / M. Harfouche, S. AlMukdad, A. Alareeki [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 2025. – Vol. 101, № 4. – P. 214-223. DOI: 10.1136/sextrans-2024-056307.
182. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course / T.C. Jones, G. Biele, B. Muhlemann [et al.] // *Science*. – 2021. – Vol. 373, № 6551. – P. eabi5273.
183. Evaluation of hematological parameters and inflammatory markers in children with COVID-19 / G. Alkan, A. Sert, M. Emiroglu [et al.] // *Ir J Med Sci*. – 2022. – Vol. 191, № 4. – P. 1725-1733. DOI: 10.1007/s11845-021-02762-5.
184. Exploiting the interplay between innate and adaptive immunity to improve immunotherapeutic strategies for Epstein-Barr-virus-driven disorders / D. Martorelli, E. Muraro, A. Merlo [et al.] // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2012. – Article ID 931952. DOI: 10.1155/2012/931952.
185. Factors Associated with Long Covid Symptoms in an Online Cohort Study / M.S. Durstenfeld, M.J. Peluso, N.D. Peyser [et al.] // *medRxiv*. – 2022. – P. 2022.12.01.22282987. DOI: 10.1101/2022.12.01.22282987.
186. Fang F. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives / F. Fang, X.P. Luo // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2020. – Vol. 58, № 2. – P. 81-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.001.

187. Felsenstein S. SARS-CoV-2 infections in children and young people / S. Felsenstein, C.M. Hedrich // *Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 220. – P. 108588. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108588.
188. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to preeclampsia / F. Gaccioli, S. Lager, M.C. de Goffau [et al.] // *Nature Microbiology.* – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 901-908.
189. Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients / D.V. Ablashi, H.B. Eastman, C.B. Owen [et al.] // *Journal of Clinical Virology.* – 2000. – Vol. 16, № 3. – P. 179-191. DOI: 10.1016/s1386-6532(99)00079-7.
190. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms / G. Wallukat, B. Hohberger, K. Wenzel [et al.] // *J Transl Autoimmun.* – 2021. – Vol. 4. – P. 100100. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100100.
191. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis / A.P. Padua-Zamora, K.L.R. Rey, C.S.C. Tan-Lim [et al.] // *Acta Med Philipp.* – 2024. – Vol. 58, № 7. – P. 54-72. DOI: 10.47895/amp.v58i7.7054.
192. Gatter K. The Diagnosis of Lymphoproliferative Diseases: An Atlas / K. Gatter, G. Desol. – Oxford: Oxford University Press, 2002. – ISBN 0198508913.
193. Gaylis N.B. Understanding immune dysregulation in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC)—The hunt for effective treatments / N.B. Gaylis, O.O. Yang // *Journal of Infection.* – 2023. – Vol. 88, Issue 5. – P. 106146.
194. Genital tract shedding of herpes simplex virus type 2 in women: effects of hormonal contraception, bacterial vaginosis, and vaginal group B Streptococcus colonization / T.L. Cherpes, M.A. Melan, J.A. Kant [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 1422-1428. DOI: 10.1086/429622.
195. Gershburg E. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment / E. Gershburg, J. S. Pagano // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2005. – Vol. 56, Issue 2. – P. 277-281. DOI:10.1093/jac/dki240

196. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review / C. Chen, S.R. Hauptert, L. Zimmermann [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 226, № 9. – P. 1593-1607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136.
197. Gopinath D. A Comprehensive Overview of Epidemiology, Pathogenesis and the Management of Herpes Labialis / D. Gopinath, K.H. Koe, M.K. Maharajan, S. Panda // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. 225. DOI: 10.3390/v15010225.
198. Griffin B.E. Endemic Burkitt's Lymphoma / B.E. Griffin, R. Rochford. – Norfolk, UK: Caister Academic Press, 2005.
199. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response / B. Grinde // *Journal of Oral Microbiology*. – 2013. – Vol. 5, № 1. DOI: 10.3402/jom.v5i0.22766.
200. Gupta M. Cytomegalovirus / M. Gupta, M. Shorman // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/> (accessed: 05.04.2025).
201. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 / Y.K. Yeoh, T. Zuo, G.C. Lui [et al.] // *Gut*. – 2021. – Vol. 70, № 4. – P. 698-706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
202. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome / Q. Liu, J.W.Y. Mak, Q. Su [et al.] // *Gut*. – 2022. – Vol. 71, № 3. – P. 544-552. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
203. Gut microbiota from patients with COVID-19 cause alterations in mice that resemble post-COVID symptoms / V. Mendes de Almeida, D.F. Engel, M.F. Ricci [et al.] // *Gut Microbes*. – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 2249146. DOI: 10.1080/19490976.2023.2249146.
204. Ha S.Y. Severe chronic active EBV infection in an adult patient: case report / S.Y. Ha, C.W. Chung, Y.H. Ko // *Journal of Korean Medical Science*. – 2004. – Vol. 19, № 3. – P. 453-457. DOI: 10.3346/jkms.2004.19.3.453.
205. Haffke M. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) / M. Haffke, H.

- Freitag, G. Rudolf [et al.] // *J Transl Med.* – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 138. DOI: 10.1186/s12967-022-03346-2.
206. Haque A. Long Covid: Untangling the Complex Syndrome and the Search for Therapeutics / A. Haque, A.B. Pant // *Viruses.* – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 42. DOI: 10.3390/v15010042.
207. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Due to Primary HHV-8 Infection in a Liver Transplant Recipient / G. M. Cohen, A. L. Langer, H. Sima [et al.] // *Transplant Direct.* – 2018. – Vol. 4, № 12. – Art. e411. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000850.
208. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients / P. Le Balc'h, Kieran Pinceaux, Charlotte Pronier [et al.] // *Critical Care.* – 2020. – № 24. – P. 1-3.
209. Herpes simplex virus reactivation in patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study / A.F. Chiesa, M. Pallanza, G. Martinetti [et al.] // *Antiviral Therapy.* – 2022. – Vol. 27, № 1. DOI: 10.1177/13596535211068613.
210. Herpesviridae lung reactivation and infection in patients with severe COVID-19 or influenza virus pneumonia: a comparative study / C.E. Luyt, S. Burrel, D. Mokrani [et al.] // *Annals of Intensive Care.* – 2022. – Vol. 12. – P. 87. DOI: 10.1186/s13613-022-01062-0.
211. Herpesviridae systemic reactivation in patients with COVID-19-associated ARDS / F. Reizine, C. Liard, C. Pronier [et al.] // *Journal of Hospital Infection.* – 2022. – Vol. 119. – P. 189-191. DOI: 10.1016/j.jhin.2022.03.012.
212. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study / S. Zubchenko, I. Kril, O. Nadizhko, [et al.] // *Rheumatology International.* – 2022. – Vol. 42, № 9. – P. 1523-1530. DOI: 10.1007/s00296-022-05146-9.
213. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection / E. Barton, D. White, J. Cathelyn [et al.] // *Nature.* – 200. – Vol. 447. – P. 326-329. DOI: 10.1038/nature05762.
214. Herpesvirus reactivation during severe COVID-19 and high rate of immune defect / A. Saade, G. Moratelli, E. Azoulay, M. Darmon // *Infectious Diseases Now.* – 2021. – Vol. 51, № 8. – P. 676-679. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.05.005.

215. High Cardiac Troponin Levels in Infants with Acute SARS-CoV-2 Infection: A Prospective Comparative Study / A. Lo Vecchio, S.M. Scarano, L. Pierri [et al.] // *J Pediatr.* – 2024. – Vol. 266. – P. 113876. DOI: 10.1016/j.jpeds.2023.113876.
216. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19 / A. Simonnet, I. Engelmann, A.S. Moreau [et al.] // *Infectious Diseases Now.* – 2021. – Vol. 51, № 3. – P. 296-299. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.01.008.
217. High prevalence of human herpesvirus 8 infection in diabetes type 2 patients and detection of a new virus subtype / E. Piras, M.A. Madeddu, G. Palmieri [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 973. – P. 41-51.
218. High rate of HSV-1 reactivation in invasively ventilated COVID-19 patients: Immunological findings / J. Seeßle, T. Hippchen, P. Schnitzler [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. e0254129. DOI: 10.1371/journal.pone.0254129.
219. Hirae K. Impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of other communicable diseases in Japan / K. Hirae, T. Hoshina, H. Koga // *Int J Infect Dis.* – 2023. – Vol. 128. – P. 265-271. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.01.013.
220. HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: Systematic review and meta-analysis / E. Rohner, N. Wyss, Z. Heg [et al.] // *International Journal of Cancer.* – 2016. – Vol. 138, № 1. – P. 45-54. DOI: 10.1002/ijc.29687.
221. Hoagland R. J. Infectious mononucleosis / R. J. Hoagland // *American Journal of Medicine.* – 1952. – Vol. 13, № 2. – P. 158-171. DOI: 10.1016/0002-9343(52)90154-x.
222. Hoagland R.J. The clinical manifestations of infectious mononucleosis: a report of two hundred cases / R.J. Hoagland // *American Journal of Medical Science.* – 1960. – Vol. 240. – P. 55-63.
223. Hoagland sign in infectious mononucleosis / T. Otsuki, K. Ishizuka, M. Hirose, K. Le // *BMJ Case Reports CP.* – 2022. – Vol. 15. – P. e252839.
224. Holland G.N. The progressive outer retinal necrosis syndrome / G.N. Holland // *Int. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 18, № 3. – P. 163-165. DOI: 10.1007/BF00915966.

225. Hoover K. Epstein-Barr Virus / K. Hoover, K. Higginbotham // StatPearls [Электронный ресурс] / StatPearls Publishing. – Treasure Island (FL), 2025. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559285/> (accessed: 05.04.2025).
226. Hsu J.L. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications / J.L. Hsu, S.L. Glaser // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2000. – Vol. 34, № 1. – P. 27-53. DOI: 10.1016/s1040-8428(00)00046-9.
227. HSV-1 reactivation is associated with an increased risk of mortality and pneumonia in critically ill COVID-19 patients / A. Meyer, N. Buetti, N. Houhou-Fidouh [et al.] // Critical Care. – 2022. – Vol. 25, № 1. – P. 417. DOI: 10.1186/s13054-022-04212-w.
228. Human Herpes Virus-6 (HHV-6) infectious encephalitis in an immunocompetent adult / L. Blackburn, S. Ahmad, K. Yuan [et al.] // IDCases. – 2024. – Vol. 36. – Art. e01992. DOI: 10.1016/j.idcr.2024.e01992.
229. Human Herpesvirus 6 Infection and Risk of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.H. Mozhgani, F. Rajabi, M. Qurbani [et al.] // Intervirology. – 2022. – Vol. 65, № 1. – P. 49-57. DOI: 10.1159/000517930.
230. Human herpesvirus 8 (BГЧ-8) and the etiopathogenesis of Kaposi's sarcoma / Jair Carneiro Leão, Adele Caterino-De-Araújo, Stephen R. Porter, Crispian Scully // Revista do Hospital Clínico da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. – 2002. – Vol. 57, № 4. – P. 175-186.
231. Human herpesvirus 8 infection may contribute to oxidative stress in diabetes type 2 patients / A. Incani, L. Marras, G. Serreli [et al.]// BMC Research Notes. – 2020. – Vol. 13. – Art. 75.
232. Human herpesvirus reactivation and its potential role in the pathogenesis of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection / Z. Gáspár, B. G. Szabó, A. Ceglédi [et al.] // GeroScience. – 2024. – № 1. – P. 167-187. DOI:10.1007/s11357-024-01323-9.
233. Human herpesvirus-6 and -7 in pediatric stem cell transplantation / H. Savolainen, I. Lautenschlager, H. Piiparinen [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. – 2005. – Vol. 45. – P. 820-825.

234. Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children / Y.C. Bartsch, C. Wang, T. Zohar [et al.] // *Nat Med.* – 2021. – Vol. 27, № 3. – P. 454-462. DOI: 10.1038/s41591-021-01263-3.
235. Hurt C. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses / C. Hurt, D. Tammaro // *American Journal of Medicine.* – 2007. – Vol. 120, № 10. – P. 911.
236. Hybrid capture shotgun sequencing detected unexpected viruses in the cerebrospinal fluid of children with acute meningitis and encephalitis / C. Launes, J. Camacho, M. Pons-Espinal [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* – 2024. – Vol. 43, № 5. – P. 863-873. DOI: 10.1007/s10096-024-04795-x.
237. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Epstein-Barr virus // *A review of human.* – Lyon: IARC, 2012. – P. 40-80. – URL: [https://archive.org/details/isbn\\_9789283213222](https://archive.org/details/isbn_9789283213222) (accessed 03.06.2025).
238. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 / A.K. Azkur, M. Akdis, D. Azkur [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1564-1581. DOI: 10.1111/all.14364.
239. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection / C. Phetsouphanh, D.R. Darley, D.B. Wilson [et al.] // *Nat Immunol.* – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 210-216. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x.
240. Immunomodulation-a general review of the current state-of-the-art and new therapeutic strategies for targeting the immune system / M. Strzelec, J. Detka, P. Mieszczak [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1127704. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1127704.
241. Impact of Pre-Existing Chronic Viral Infection and Reactivation on the Development of Long COVID / M.J. Peluso, T.M. Deveau, S.E. Munter [et al.] // *medRxiv [Preprint].* – 2022. – № 22. DOI: 10.1101/2022.06.21.22276660.
242. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Humoral and Cellular Immunity in a Cohort of Vaccinated Solid Organ Transplant Recipients / B. Ayala-Borges, M. Escobedo, N. Egri [et al.] // *Vaccines (Basel).* – 2023. – Vol. 11, № 12. – P. 1845. DOI: 10.3390/vaccines11121845.

243. Impact of the COVID-19 pandemic on infectious diseases reporting / F. Contarino, F. Bella, E. DI Pietro [et al.] // *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. – 2024. – Vol. 65, № 2. – P. E145-E153. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2024.65.2.3197.
244. Impact of the COVID-19 pandemic on the infectious disease epidemiology / A. Facciola, A. Laganà, G. Genovese [et al.] // *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. – 2023. – Vol. 64, № 3. – P. E274-E282. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.3.2904.
245. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent / A. Mazzoni, L. Salvati, L. Maggi [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 130, № 9. – P. 4694-4703.
246. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis / A.E. Grulich, M.T. van Leeuwen, M.O. Falster, C.M. Vajdic // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, № 9581. – P. 59-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2.
247. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation / J.E. Gold, R.A. Okyay, W.E. Licht, D.J. Hurley // *Pathogens*. – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 763. DOI: 10.3390/pathogens10060763.
248. Isaacs R. Chronic infectious mononucleosis / R. Isaacs // *Blood*. – 1948. – Vol. 3, № 8. – P. 858-861. DOI: 10.1182/blood.V3.8.858.858.
249. Isolated Hepatitis: The Highlight of a Case of Infectious Mononucleosis / H. Chela, A. Vasudevan, K. Vyas, [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 113. – P. S1660.
250. Iwasaki A. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID / A. Iwasaki // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 23, № 4. – P. 393-395.
251. Janz A. Infectious Epstein-Barr virus lacking major glycoprotein BLLF1 (gp350/220) demonstrates the existence of additional viral ligands / A. Janz, M. Oezel, C. Kurzeder [et al.] // *J Virol*. – 2000. – Vol. 74, № 21. – P. 10142-10152. DOI: 10.1128/jvi.74.21.10142-10152.2000.
252. Jiang M. T-Cell subset counts in Peripheral Blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of Coronavirus Disease 2019 / M. Jiang,

- Y. Guo, Q. Luo [et al.] // *J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 222, № 2. – P. 198-202. DOI: 10.1093/infdis/jiaa252.
253. Kanduc D. SARS-CoV-2-Induced Immunosuppression: A Molecular Mimicry Syndrome / D. Kanduc // *Global Medical Genetics.* – 2022. – Vol. 9, № 3. – P. 191-199. DOI: 10.1055/s-0042-1748170.
254. Katz J. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients / J. Katz, S. Yue, W. Xue // *Irish Journal of Medical Science.* – 2022. – Vol. 191, № 3. – P. 1093-1097. DOI: 10.1007/s11845-021-02722-w.
255. Kayama H. Polysaccharide A of *Bacteroides fragilis*: actions on dendritic cells and T cells / H. Kayama, K. Takeda // *Molecular Cell.* – 2014. – Vol. 54, № 2. – P. 206-207. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.04.002.
256. Khairallah C.  $\gamma\delta$  T cell-mediated immunity to cytomegalovirus infection / C. Khairallah, J. Déchanet-Merville, M. Capone // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 105. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00105.
257. Kimura H. Chronic active Epstein-Barr virus disease / H. Kimura, J.I. Cohen // *Frontiers in Immunology.* – 2017. – Vol. 8. – Art. 1867.
258. Knox K.K. Active human herpesvirus six (BГЧ-6) infections in patients with chronic fatigue syndrome (CFS) and relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) / K.K. Knox, D.R. Carrigan // *Journal of Clinical Virology.* – 2006. – Vol. 37. – P. S116.
259. Krueger G.R. Human herpesvirus-6: a short review of its biological behavior / G.R. Krueger, D.V. Ablashi // *Intervirology.* – 2003. – Vol. 46, № 5. – P. 257-269. DOI: 10.1159/000073205.
260. Küppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus / R. Küppers // *Nature Reviews Immunology.* – 2003. – Vol. 3, № 10. – P. 801-812.
261. Latent viral infections as neglected risk factors for long COVID / A. Abdoli, A. Taghipour, M. A. M. Jahromi [et al.] // *Lancet Global Health.* – 2024. – Vol. 12, № 2. – P. e197. DOI: 10.1016/S2214-109X(24)00010-X
262. Levy C. Infectious diseases in the COVID-19 era: gaps between countries / C. Levy, R. Cohen [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases.* – 2023. – Vol. 23, № 9. – P. 987-988.

263. Liu Y. COVID-19 and autoimmune diseases / Y. Liu, A.H. Sawalha, Q. Lu // *Curr Opin Rheumatol.* – 2021. – Vol. 33, № 2. – P. 155-162. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000776.
264. Long COVID – mechanisms, risk factors, and management / H. Crook, S. Raza, J. Nowell [et al.] // *The BMJ.* – 2021. – Vol. 374. – P. n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648.
265. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study / S. Charfeddine, H. Ibn Hadj Amor, J. Jdidi [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 745758. DOI: 10.3389/fcvm.2021.745758.
266. Long COVID and its associated factors among COVID survivors in the community from a middle-income country - An online cross-sectional study / F.M. Moy, N.N. Hairi, E.R.J. Lim, A. Bulgiba // *PLOS One.* – 2022. – Vol. 17, № 8. DOI: 10.1371/journal.pone.0273364.
267. Long COVID Basics [Электронный ресурс] // Centers for Disease Control and Prevention (CDC). – URL: <https://www.cdc.gov/covid/long-term-effects/index.html> (accessed: 05.04.2025).
268. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines / P. Glynne, N. Tahmasebi, V. Gant, R. Gupta // *J Investig Med.* – 2022. – Vol. 70, № 1. – P. 61-67. DOI: 10.1136/jim-2021-002051.
269. Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2 / K. Yin, M. J. Peluso, X. Luo [et al.] // *Nature Immunology.* – 2024. – Vol. 25. – P. 218-225. DOI: 10.1038/s41590-023-01724-6.
270. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H.E. Davis, L. McCorkell, J.M. Vogel, E.J. Topol // *Nature Reviews Microbiology.* – 2023. – Vol. 21, № 3. – P. 133-146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
271. Long S.S. Principles and practice of pediatric infectious diseases / S.S. Long, L.K. Pickering, C.G. Prober. – Churchill Livingstone Inc., 1997. – 1821 p.

272. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients / J. Liu, S. Li, J. Liu [et al.] // *EBioMedicine*. – 2020. – Vol. 55. – P. 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
273. Longitudinal Cytokine Profile in Patients With Mild to Critical COVID-19 / L. Ling, Z. Chen, G. Lui [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 763292. DOI: 10.3389/fimmu.2021.763292.
274. Long-Term Health Effects of COVID-19: Disability and Function Following SARS-CoV-2 Infection / C.M. Spicer, B.X. Chu, P.A. Volberding [et al.]. – Washington (DC): National Academies Press (US), 2024. – URL: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/27756/long-term-health-effects-of-covid-19-disability-and-function> (accessed: 17.05.2023).
275. Ludvigsson J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults / J. F. Ludvigsson // *Acta Paediatrica*. – 2020. – Vol. 109, № 6. – P. 1088-1095. DOI: 10.1111/apa.15270.
276. Lymphocyte subsets in mild COVID-19 Pediatric patients / M. Argun, D.B. Inan, H.T. Hormet Oz [et al.] // *Turk Arch Pediatr*. – 2022. – Vol. 57, № 2. – P. 210-215. – DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.21245.
277. Manappallil R.G. Acute hepatitis due to infectious mononucleosis / R.G. Manappallil, N. Mampilly, B. Josphine // *BMJ Case Reports*. – 2019. – Vol. 12, № 8. – P. e229679. DOI: 10.1136/bcr-2019-229679.
278. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection / M.J. Peluso, S. Lu, A.F. Tang [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 224, № 11. – P. 1839-1848. DOI: 10.1093/infdis/jiab382.
279. *Medical Microbiology*. – 4th edition / S. Baron, editors. – Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. ISBN 21413252.
280. Méndez-Sánchez N. Infectious mononucleosis hepatitis: A case-report / N. Méndez-Sánchez, M. Uribe // *Annals of Hepatology*. – 2004. – Vol. 3, № 2. – P. 75-76. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)32114-3.

281. Meningitis associated with BГЧ-7 in an Iranian immunocompetent adolescent girl / M.S. Farahani, H. Yarmohammadi, S.A. Motevalizadeh [et al.] // *Journal of Neurovirology*. – 2023. – Vol. 29, № 3. – P. 346-349. DOI: 10.1007/s13365-023-01127-1.
282. Mikulska M. Human herpesvirus 8 and Kaposi sarcoma: how should we screen and manage the transplant recipient? / M. Mikulska, E. Balletto, A. Mularoni // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 34, № 6. – P. 646-653. – DOI: 10.1097/QCO.0000000000000792.
283. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation / A. Fernández-Castañeda, P. Lu, A.C. Geraghty [et al.] // *Cell*. – 2022. – Vol. 185, № 14. – P. 2452-2468. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.008.
284. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy / Q. Zhang, R. Xiang, S. Huo [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2021. – Vol. 6. – P. 233. DOI: 10.1038/s41398-021-01722-8.
285. Mpaka M. Atypical presentation of varicella-zoster virus encephalitis in an immunocompetent adult / M. Mpaka, A.H. Karantanas, E. Zakyntinos // *Heart & Lung*. – 2008. – Vol. 37, № 1. – P. 61-66. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2007.02.009.
286. Multicenter Prospective Study for Laboratory Diagnosis of HHV8 Infection in Solid Organ Donors and Transplant Recipients and Evaluation of the Clinical Impact After Transplantation / A. Chiereghin, P. Barozzi, E. Petrisli [et al.] // *Transplantation*. – 2017. – Vol. 101, № 8. – P. 1935-1944. DOI: 10.1097/TP.0000000000001740.
287. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae / Y. Su, D. Yuan, D.G. Chen [et al.] // *Cell*. – 2022. – Vol. 185. – P. 881-895. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
288. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19: Scientific Brief [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 15 May 2020. – URL: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (accessed: 17.05.2023).

289. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: the biology of a neglected disease / H.E. Arron, B.D. Marsh, D.B. Kell [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1386607. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1386607/.
290. Myocarditis in a 16-year-old boy positive for SARS-CoV-2 / M. Gnecci, F. Moretti, E.M. Bassi [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. e116. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31307-6.
291. Myocarditis in COVID-19: a focus on the pediatric population / B. Sleem, R. Zareef, F. Bitar, M. Arabi // *Am J Cardiovasc Dis*. – 2023. – Vol. 13, № 3. – P. 138-151.
292. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection: 2023 Case Definition [Электронный ресурс] // Centers for Disease Control and Prevention. – URL: <https://www.cdc.gov/mis/hcp/case-definition-reporting/index.html> (accessed: 17.05.2023).
293. Natural Killer Cell Functional Defects in Pediatric Patients With Severe and Recurrent Herpesvirus Infections / B.W. Ornstein, E.B. Hill, T.L. Geurs, A.R. French // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 207, № 3. – P. 458-468. DOI: 10.1093/infdis/jis701.
294. Neurological manifestations and risk factors associated with poor prognosis in hospitalized children with Omicron variant infection / L. Tang, Y. Guo, C. Shu [et al.] // *Eur J Pediatr*. – 2024. – Vol. 183, № 5. – P. 2353-2363. DOI: 10.1007/s00431-024-05495-6.
295. Neurological Manifestations of Acute SARS-CoV-2 Infection in Pediatric Patients: A 3-Year Study on Differences between Pandemic Waves / I.C. Vivisenco, A. Lescaie, A. Dragomirescu [et al.] // *Viruses*. – 2024. – Vol. 16, № 6. – P. 967. DOI: 10.3390/v16060967.
296. Neuroscience: Human Herpesvirus 7 // ScienceDirect. – URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/7054ce/human-herpesvirus-7> (accessed: 06.04.2025).

297. New-onset celiac disease in children during COVID-19 pandemic / M. Cakir, B. Guven, F. Issi, E. Ozkaya // *Acta Paediatr.* – 2022. – Vol. 111, № 2. – P. 383-388. DOI: 10.1111/apa.16173.
298. Nicolson G.L. Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms / G.L. Nicolson, R. Gan, J. Haier // *APMIS.* – 2003. – Vol. 111, № 5. – P. 557-566. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110504.x.
299. Nikolopoulou G.B. COVID-19 in Children: Where do we Stand? / G.B. Nikolopoulou, H.C. Maltezou // *Archives of Medical Research.* – 2022. – Vol. 53, № 1. – P. 1-8. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002.
300. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK [Электронный ресурс] // Office for National Statistics. – 2023. – URL: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/2february2023> (accessed: 12.07.2023).
301. Office for National Statistics. Updated experimental estimates of the prevalence of long COVID symptoms [Электронный ресурс] // Office for National Statistics. – 2021. – URL: <https://www.ons.gov.uk/file?uri=/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/adhocs/12788updatedestimatesoftheprevalenceoflongcovid19symptoms/covid19symptomsprevalence.xlsx> (accessed:12.07.2023).
302. Oksenhendler E. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative disorders / E. Oksenhendler, D. Boutboul, L. Galicier // *Blood.* – 2019. – Vol. 133, № 11. – P. 1186-1190. DOI: 10.1182/blood-2018-11-852442.
303. Ortona E. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy / E. Ortona, W. Malorni // *European Respiratory Journal.* – 2022. – Vol. 59, № 2. – P. 2102245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2021.

304. Overview of immune response during SARS-CoV-2 infection: Lessons From the Past / V.K. Shah, P. Fimal, A. Alam [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1949. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01949.
305. Parri N. Children with COVID-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy / N. Parri, M. Lenge, D. Buonsenso // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 187-190. DOI: 10.1056/NEJMc2007617.
306. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) / Z.A. Sherif, C.R. Gomez, T.J. Connors [et al.] // *Elife*. – 2023. – Vol. 12. DOI: 10.7554/eLife.86002.
307. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective / G.E.S. Batiha, H.M. Al-kuraishy, A.I. Al-Gareeb, N.N. Welson // *Virology Journal*. – 2022. – Vol. 19. – P. 158. DOI: 10.1186/s12985-022-01952-8.
308. Patrycy M. Role of Microglia in Herpesvirus-Related Neuroinflammation and Neurodegeneration / M. Patrycy, M. Chodkowski, M. Krzyzowska // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11. – P. 809. DOI: 10.3390/pathogens11070809.
309. Pellett Madan R. Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice / R. Pellett Madan, J. Hand // *Clinical Transplantation*. – 2019. – Vol. 33, № 9. – Art. e13518. DOI: 10.1111/ctr.13518.
310. Periodic illness associated with Epstein-Barr virus infection / J.A. Lekstrom-Himes, J.K. Dale, D.W. Kingma [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 1996. – Vol. 22, № 1. – P. 22-27. DOI: 10.1093/clinids/22.1.22.
311. Permar S.R. A vaccine against cytomegalovirus: how close are we? / S.R. Permar, M.R. Schleiss, S.A. Plotkin // *Journal of Clinical Investigation*. – 2025. – Vol. 135, № 1. – Art. e182317. DOI: 10.1172/JCI182317.
312. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae / Z. Swank, Y. Senussi, Z. Manickas-Hill [et al.] // *Clinical Infectious Diseases* – 2023. – Vol. 76, № 3. – P. e487-e490. DOI: 10.1093/cid/ciac722.

313. Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and Other Factors May Contribute to Inflammation and Autoimmunity in Long COVID / A. Vojdani, E. Vojdani, E. Saidara, M. Maes // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 400. DOI: 10.3390/v15020400.
314. Pickhardt P.J. Posttransplantation lymphoproliferative disorder of the abdomen: CT evaluation in 51 patients / P.J. Pickhardt, M.J. Siegel // *Radiology*. – 1999. – Vol. 213, № 1. – P. 73-78. DOI: 10.1148/radiology.213.1.r99oc2173.
315. Piotrowski S.L. The elusive role of herpesviruses in Alzheimer's disease: current evidence and future directions / S.L. Piotrowski, A. Tucker, S. Jacobson // *NeuroImmune Pharm Ther.* – 2023. – Vol. 2, № 3. – P. 253-266. DOI: 10.1515/nipt-2023-0011.
316. Polymerase chain reaction analysis of aqueous humour samples in necrotising retinitis / T.H. Tran, F. Rozenberg, N. Cassoux, N.A. Rao [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87, № 1. – P. 79-83. DOI: 10.1136/bjo.87.1.79.
317. Poole E. Sleepless latency of human cytomegalovirus / E. Poole, J. Sinclair // *Medical Microbiology and Immunology*. – 2015. – Vol. 204, № 3. – P. 421-429. DOI: 10.1007/s00430-015-0401-6.
318. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct / Y. Hu, T. Chen, M. Liu [et al.] // *Acta Ophthalmologica*. – 2020. – Vol. 98, № 8. – P. 859-863. DOI: 10.1111/aos.14456.
319. Positive Epstein-Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients / T. Chen, J. Song, H. Liu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – P. 10902. DOI: 10.1038/s41598-021-90351-y.
320. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases / A. Zollner, R. Koch, A. Jukic [et al.] // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 163, № 2. – P. 495-506. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.018.
321. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis / R. Sk Abd Razak, A. Ismail, A.F. Abdul Aziz [et al.] // *BMC Public Health*. – 2024. – Vol. 24. – P. 1785. – DOI: 10.1186/s12889-024-19264-5.
322. Post-COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis / S. Tale, S. Ghosh, S.P. Meitei [et al.] // *QJM*. – 2020. – Vol. 113, № 11. – P. 837-838. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa285.

323. Potential Beneficial Effects of Cytomegalovirus Infection after Transplantation / N. Litjens, L. van der Wagen, J. Kuball, J. Kwekkeboom // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 389. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00389.
324. Potential molecular mechanisms of chronic fatigue in long haul COVID and other viral diseases / C.G. Gottschalk, D. Peterson, J. Armstrong [et al.] // *Infectious Agents and Cancer*. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 7. DOI: 10.1186/s13027-023-00512-8.
325. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) / E. Pretorius, C. Venter, G.J. Laubscher [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 148. DOI: 10.1186/s12933-022-01582-8.
326. Primary effusion lymphoma occurring in the setting of transplanted patients: a systematic review of a rare, life-threatening post-transplantation occurrence / M. Zanelli, F. Sanguedolce, M. Zizzo [et al.] // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – Art. 468. DOI: 10.1186/s12885-021-08215-7.
327. Proal A.D. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms / A.D. Proal, M.B. VanElzakker // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 698169. DOI: 10.3389/fmicb.2021.698169.
328. Quadriplegia, Dysphagia and Ataxia Manifested in a Child With COVID-19 Related Acute Necrotizing Encephalopathy: A Case Report / Y.S. Ku, K.L. Joa, M.O. Kim [et al.] // *Brain Neurorehabil*. – 2024. – Vol. 17, № 1. – P. e2. DOI: 10.12786/bn.2024.17.e2.
329. Rare Case of COVID-19 Related Acute Necrotizing Encephalopathy With the RANBP2 Mutation in a Pediatric Patient / E. Christou, A. Kotsia, K. Tziouvas [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2024. – Vol. 43, № 3. – P. e84-e86. DOI: 10.1097/INF.0000000000004215.
330. Reactivation of EBV and CMV in Severe COVID-19-Epiphenomena or Trigger of Hyperinflammation in Need of Treatment? A Large Case Series of Critically ill Patients / J.H. Naendrup, J. Garcia Borrega, D.A. Eichenauer [et al.] // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2022. – Vol. 37, № 9. – P. 1152-1158. DOI: 10.1177/08850666211016222.

331. Reactivation of herpesviruses during COVID-19: A systematic review and meta-analysis / A. Shafiee, M.M. Teymouri Athar, M.J. Amini [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. – 2023. – P. e2437. DOI: 10.1002/rmv.2437.
332. Relationship between the Epstein-Barr virus and undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: correlated nucleic acid hybridization and histopathological examination / M. Andersson-Anvret, N. Forsby, G. Klein, W. Henle // *International Journal of Cancer*. – 1977. – Vol. 20, № 4. – P. 486-494.
333. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients / S. Wan, Q. Yi, S. Fan [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 189, № 3. – P. 428-437.
334. Review Part 3: Human herpesvirus-6 in multiple non-neurological diseases / D.V. Ablashi, C.L. Devin, T. Yoshikawa [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2010. – Vol. 82, № 11. – P. 1903-1910. DOI: 10.1002/jmv.21860.
335. Rha M.S. Activation or exhaustion of CD8+ T cells in patients with COVID-19 / M.S. Rha, E.C. Shin // *Cell & Molecular Immunology*. – 2021. – Vol. 18, № 10. – P. 2325-2333. DOI: 10.1038/s41423-021-00722-8.
336. Rickinson A.B. Epstein-Barr virus / A.B. Rickinson, E.D. Kieff // *Field Virology*. – 5th ed. – Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – P. 2655-2700.
337. Röckert Tjernberg A. Coronavirus disease 2019 and gastrointestinal disorders in children / A. Röckert Tjernberg, P. Malmberg, K. Mårild // *Therap Adv Gastroenterol*. – 2023. – Vol. 16. DOI: 10.1177/17562848231177612.
338. Roschewski M. EBV-associated lymphomas in adults / M. Roschewski, W.H. Wilson // *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 75-89.
339. Samprathi M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review / M. Samprathi, M. Jayashree // *Front Pediatr*. – 2021. – Vol. 8. – P. 607647. DOI: 10.3389/fped.2020.607647.
340. SARS-CoV-2 infection and lytic reactivation of herpesviruses: A potential threat in the postpandemic era? / J. Chen, J. Song, L. Dai [et al.] // *Journal of Medical Virology* – 2022. – Vol. 94, № 11. – P. 5103-5111. DOI: 10.1002/jmv.27994.

341. SARS-CoV-2 infection in children / X. Lu, L. Zhang, H. Du, J [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 17. – P. 1663-1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
342. SARS-CoV-2 infection in children and implications for vaccination / J. Nathanielsz, Z.Q. Toh, L.A.H. Do [et al.] // *Pediatr Res*. – 2023. – Vol. 93, № 5. – P. 1177-1187. DOI: 10.1038/s41390-022-02254-x.
343. SARS-COV-2, COVID-19, and the Ageing Immune System / J.M. Bartleson, D. Radenkovic, A.J. Covarrubias [et al.] // *Nat Aging*. – 2021. – Vol. 1, № 9. – P. 769-782. DOI: 10.1038/s43587-021-00114-7.
344. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview / A.A. Rabaan, S.H. Al-Ahmed, S. Haque [et al.] // *Infezioni in Medicina*. – 2020. – Vol. 28, № 2. – P. 174-184.
345. Sehrawat S. Herpesviruses: Harmonious Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases? / S. Sehrawat, D. Kumar, B.T. Rouse // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2018. – Vol. 8. – P. 177. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00177.
346. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome / M. Okano, S. Matsumoto, T. Osato [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1991. – Vol. 4, № 1. – P. 129-135. DOI: 10.1128/CMR.4.1.129.
347. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review / P.I. Rafailidis, E.G. Mourtzoukou, I.C. Varbobitis, M.E. Falagas // *Virology Journal*. – 2008. – Vol. 5. – Art. 47. DOI: 10.1186/1743-422X-5-47.
348. Severe pediatric COVID-19: a review from the clinical and immunopathophysiological perspectives / Y.K. Sun, C. Wang, P.Q. Lin [et al.] // *World J Pediatr*. – 2024. – Vol. 20, № 4. – P. 307-324. DOI: 10.1007/s12519-023-00790-y.
349. Shi J. Epidemiologic features of children with Epstein-Barr virus associated diseases in Hangzhou, China / J. Shi, W. Ma, W. Li // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, № 8. – P. 1277-1282. DOI: 10.1002/jmv.25633
350. Sinclair J. Latency and reactivation of human cytomegalovirus / J. Sinclair, P. Sissons // *J. Gen. Virol*. – 2006. – Vol. 87. – P. 1763-1779. DOI: 10.1099/vir.0.81891-0.

351. Skuja S. Human Herpesvirus-6 and -7 in the Brain Microenvironment of Persons with Neurological Pathology and Healthy People / S. Skuja, S. Svirskis, M. Murovska // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 2364. DOI: 10.3390/ijms22052364.
352. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine / I.I. Ivanov, R. de L. Frutos [et al.] // *Cell Host & Microbe*. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 337-349. DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009.
353. Spectrum of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus, or Human Herpesvirus 8, Diseases / D. V. Ablashi, L. G. Chatlynne, J. E. Whitman, E. Cesarman // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2002. – Vol. 15, № 3. – P. 439-464. DOI: 10.1128/cmr.15.3.439-464.2002.
354. Straus S.E. The chronic mononucleosis syndrome / S.E. Straus // *The Journal of Infectious Diseases*. – 1988. – Vol. 157, № 3. – P. 405-412.
355. Substantial regional differences in human herpesvirus 8 seroprevalence in sub-Saharan Africa: insights on the origin of the «Kaposi's sarcoma belt» / S.C. Dollard, L.M. Butler, A.M. Jones [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 127, № 10. – P. 2395-2401. DOI: 10.1002/ijc.25235.
356. Sudden cardiogenic shock mimicking fulminant myocarditis in a surviving teenager affected by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection / G. Garau, S. Joachim, G.L. Duliere [et al.] // *ESC Heart Fail*. – 2021. – Vol. 8. – P. 766-773. DOI: 10.1002/ehf2.13049.
357. Sylvester J.E. Infectious Mononucleosis: Rapid Evidence Review / J.E. Sylvester., B.K. Buchanan, T.W. Silva // *Am Fam Physician*. – 2023. – Vol. 107, № 3. – P. 71-78.
358. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases / I. Raphael, S. Nalawade, T.N. Eagar, T.G. Forsthuber // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 74, № 1. – P. 5-17. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.09.011.
359. Tegument protein UL21 of alpha-herpesvirus inhibits the innate immunity by triggering CGAS degradation through TOLLIP-mediated selective autophagy / Z. Ma, J. Bai, C. Jiang [et al.] // *Autophagy*. – 2023. – Vol. 19, № 5. – P. 1512-1532. DOI: 10.1080/15548627.2022.2139921.

360. The Age-Related Course of COVID-19 in Pediatric Patients-1405 Cases in a Single Center / L. Stopyra, A. Kowalik, J. Stala [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 24. – P. 7347. DOI: 10.3390/jcm11247347.
361. The changing clinical presentation of COVID-19 in children during the course of the pandemic / J. Wurm, A. Uka, V. Bernet [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2024. – Vol. 113, № 4. – P. 771-777. DOI: 10.1111/apa.17061.
362. The COVID-19 pandemic in children and young people during 2020-2021: Learning about clinical presentation, patterns of spread, viral load, diagnosis and treatment / I. Rudan, D. Adeloje, S.V. Katikireddi [et al.] // *J Glob Health*. – 2021. – Vol. 11. – P. 01010. DOI: 10.7189/jogh.11.01010.
363. The Current Status of Cytomegalovirus (CMV) Prevalence in the MENA Region: A Systematic Review / H. Al Mana, H. M. Yassine, N. N. Younes [et al.] // *Pathogens*. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. 213. DOI: 10.3390/pathogens8040213.
364. The geographical distribution of Kaposi's sarcoma and of lymphomas in Africa before the AIDS epidemic / P. Cook-Mozaffari, P. Newton, B. Beral, D.P. Burkitt // *British Journal of Cancer*. – 1998. – Vol. 78, № 11. – P. 1521-1528. DOI: 10.1038/bjc.1998.717.
365. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? / R. Carsetti, C. Quintarelli, I. Quinti [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health*. – 2020. – Vol. 4, № 6. – P. 414-416.
366. The immunopathogenesis of SARS-CoV-2 infection in children: diagnostics, treatment and prevention / H. Patel, A. McArdle, E. Seaby [et al.] // *Clin Transl Immunol*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. e1405. DOI: 10.1002/cti2.1405.
367. The Impact of SARS-CoV-2 on the Human Immune System and Microbiome / C. Wang, X. Zhou, M. Wang, X. Chen // *Infectious Microbes & Diseases*. – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. 14-21. DOI: 10.1097/IM9.0000000000000045.
368. The influences of the COVID-19 pandemic on Epstein-Barr virus infection in children, Henan, China / Y. Liang, L. Hou, G. Hou [et al.] // *Journal of Infection*. – 2023. – Vol. 86, № 5. – P. 525-528. DOI: 10.1016/j.jinf.2023.01.021

369. The mechanisms of milder clinical symptoms of COVID-19 in children compared to adults / C. Luo, W. Chen, J. Cai, Y. He // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2024. – Vol. 50, № 1. – P. 28. DOI: 10.1186/s13052-024-01587-z.
370. The PLOS ONE collection on machine learning in health and biomedicine: Towards open code and open data / L.A. Celi, L. Citi, M. Ghassemi, T.J. Pollard // *PLOS ONE*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. e0210232. DOI: 10.1371/journal.pone.0210232.
371. The Potential Harm of Cytomegalovirus Infection in Immunocompetent Critically Ill Children / R. Alyazidi, S. Murthy, J.A. Slyker, S. Gantt // *Frontiers in Pediatrics*. – 2018. – Vol. 6. – Art. 96. DOI: 10.3389/fped.2018.00096.
372. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries / M.C. Grant, L. Geoghegan, M. Arbyn [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15, № 6. DOI: 10.1371/journal.pone.0234765.
373. The Telomeric Repeats of BГЧ-6A Do Not Determine the Chromosome into Which the Virus Is Integrated / A.V. Kusakin, O.V. Goleva, L.G. Danilov [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2023. – Vol. 14, № 2. – Art. 521.
374. The value of cerebrospinal fluid antiviral antibody in the diagnosis of neurologic disease produced by varicella zoster virus / D.H. Gilden, J.L. Bennett, B.K. Kleinschmidt-De Masters [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 1998. – Vol. 159, № 2. – P. 140-144. DOI: 10.1016/S0022-510X(98)00153-1.
375. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era / Z. Liu, Q. Fang, J. Zuo [et al.] // *HIV Medicine*. – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 355-364. DOI: 10.1111/hiv.12584.
376. Therapeutic trials for long COVID-19: A call to action from the interventions taskforce of the RECOVER initiative / H. Bonilla, M.J. Peluso, K. Rodgers [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1129459. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1129459.
377. Thorley-Lawson D.A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas / D.A. Thorley-Lawson, A. Gross // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 13. – P. 1328-1337. DOI: 10.1056/NEJMra032015.

378. Thorley-Lawson D.A. The curious case of the tumour virus: 50 years of Burkitt's lymphoma / D.A. Thorley-Lawson, M.J. Allday // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2008. – Vol. 6, № 12. – P. 913-924. DOI: 10.1038/nrmicro2015.
379. Three pathways of Epstein-Barr virus gene activation from EBNA1-positive latency in B lymphocytes / M. Rowe, A.L. Lear, D. Croom-Carter [et al.] // *J. Virol.* – 1992. – Vol. 66, № 1. – P. 122-131.
380. Three restricted forms of Epstein-Barr virus latency counteracting apoptosis in c-myc-expressing Burkitt lymphoma cells / G.L. Kelly, A.E. Milner, G.S. Baldwin [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2006. – Vol. 103, № 40. – P. 14935-14940. DOI: 10.1073/pnas.0509988103.
381. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge / L. Liang, B. Yang, N. Jiang [et al.] // *Journal of Korean Medical Science.* – 2020. – Vol. 35, № 47. – P. e418. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418.
382. Transverse myelitis caused by Varicella / Y. Celik, F. Tabak, A. Mert [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2001. – Vol. 103, № 4. – P. 260-261. DOI: 10.1016/s0303-8467(01)00166-4.
383. Trogen B. COVID-19-associated myocarditis in an adolescent / B. Trogen, F.J. Gonzalez, G.F. Shust // *Pediatr Infect Dis J.* – 2020. – Vol. 39. – P. e204-e205. DOI: 10.1097/INF.0000000000002788.
384. Understanding the link between neurotropic viruses, BBB permeability, and MS pathogenesis / A. Rani, S. Ergün, S. Karnati, H.C. Jha // *Journal of Neurovirology.* – 2024. – Vol. 30, № 1. – P. 22-38. DOI: 10.1007/s13365-023-01190-8.
385. Unraveling the impact of SARS-CoV-2 mutations on immunity: insights from innate immune recognition to antibody and T cell responses / R. Bayarri-Olmos, A. Sutta, A. Rosbjerg [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2024. – Vol. 15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1412873.
386. Updated Case Definition of MIS-C and Implications for Clinical Care / M. Day-Lewis, L. Berbert, A. Baker [et al.] // *Pediatrics.* – 2024. – Vol. 153, № 2. DOI: 10.1542/peds.2023-063259.

387. Updated guidelines for chronic active Epstein–Barr virus disease / J. Kawada, Y. Ito, K. Ohshima [et al.] // *International Journal of Hematology*. – 2023. – Vol. 118. – P. 568-576. DOI: 10.1007/s12185-023-03660-5.
388. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency / N.H. Mueller, D.H. Gilden, R.J. Cohrs [et al.] // *Neurol. Clin.* – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 675-697. DOI: 10.1016/j.ncl.2008.03.011.
389. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment / D. Gilden, R.J. Cohrs, R. Mahalingam, M.A. Nagel // *The Lancet Neurology*. – 2009. – Vol. 8, № 8. – P. 731-740. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70134-6.
390. Varicella zoster virus vasculopathy: A treatable form of rapidly progressive multi-infarct dementia after 2 years' duration / B. Silver, M.A. Nagel, R. Mahalingam [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 323, Issues 1-2. – P. 245-247. DOI: 10.1016/j.jns.2012.07.059.
391. Varicella-zoster virus // ScienceDirect. Topics: Biochemistry, Genetics and Molecular Biology. – URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/varicella-zoster-virus> (accessed: 05.04.2025).
392. Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum / D.H. Gilden, B.R. Beinlich, E.M. Rubinstien [et al.] // *Neurology*. – 1994. – Vol. 44, № 10. – P. 1818-1823. DOI: 10.1212/wnl.44.10.1818.
393. Verbeek R. Update on human herpesvirus 7 pathogenesis and clinical aspects as a roadmap for future research / R. Verbeek, L. Vandekerckhove, J. Van Cleemput // *Journal of Virology*. – 2024. – Vol. 98, № 6. – Art. e0043724. DOI: 10.1128/jvi.00437-24.
394. Verma D. Epstein-Barr Virus Lytic Replication Induces ACE2 Expression and Enhances SARS-CoV-2 Pseudotyped Virus Entry in Epithelial Cells / D. Verma, T.M. Church, S. Swaminathan // *Journal of Virology*. – 2021. – Vol. 95, № 13. DOI: 10.1128/jvi.00192-21.
395. Viral DNA Loads in Various Blood Components of Patients With Epstein-Barr Virus-Positive T-Cell/Natural Killer Cell Lymphoproliferative Diseases / J.I. Kawada, Y.

- Kamiya, A. Sawada [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 220, № 8. – P. 1307-1311. DOI: 10.1093/infdis/jiz315
396. Wald E. R. A Pediatric Infectious Disease Perspective on COVID-19 / E. R. Wald, K. M. Schmit, D. Y. Gusland // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 72, № 9. – P. 1660-1666. DOI: 10.1093/cid/ciaa1095.
397. Wong T.L. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology / T.L. Wong, D.J. Weitzer // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 57, № 5. – P. 418. DOI: 10.3390/medicina57050418.
398. Xie Y. Burdens of post-acute sequelae of COVID-19 by severity of acute infection, demographics and health status / Y. Xie, B. Bowe, Z. Al-Aly // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 6571.
399. Yalçın G. Evaluation of inflammatory markers in COVID-19 disease in children / G. Yalçın, M. Anıl // *J Pediatr Inf.* – 2022. – Vol. 16, № 4. – P. e246-e252.
400. Yaqinuddin A. Cross-immunity between respiratory coronaviruses may limit COVID-19 fatalities / A. Yaqinuddin // *Medical Hypotheses*. – 2020. – Vol. 144. – P. 110049. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110049.
401. Ye Z. Epidemiology and clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection among children in Shanghai, China / Z. Ye, L. Chen, H. Zhong // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1139068. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1139068.
402. Young L.S. Epstein-Barr virus: 40 years on / L.S. Young, A.B. Rickinson // *Nat Rev Cancer*. – 2004. – Vol. 4, № 10. – P. 757-768. DOI: 10.1038/nrc1452.
403. Zapor M. Persistent Detection and Infectious Potential of SARS-CoV-2 Virus in Clinical Specimens from COVID-19 Patients / M. Zapor // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 1384. DOI: 10.3390/v120301384.
404. Zhang J. Advances in researches on long coronavirus disease in children: a narrative review / J. Zhang, T. Kuang, X. Liu // *Transl Pediatr.* – 2024. – Vol. 13, № 2. – P. 318-328. DOI: 10.21037/tp-23-472.

405. Zhen Y.Y. Human herpesvirus 7 meningitis in an adolescent with normal immune function: A case report / Y.Y. Zhen, J. Yang, P.Y. Liao // World Journal of Clinical Cases. – 2024. – Vol. 12, № 18. – P. 3636-3643. DOI: 10.12998/wjcc.v12.i18.3636.
406. Zhou X. Cellular Immune Response to COVID-19 and Potential Immune Modulators / X. Zhou, Q. Ye // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 646333. DOI: 10.3389/fimmu.2021.646333.

### Список иллюстративного материала

Таблица 1 - Исследования, оценивающие частоту реактивации герпесвирусов у больных COVID-19.....	40
Рисунок 1 - Доля пациентов с реактивацией ГВ на фоне COVID-19 по данным исследований, представленным в таблице 1.....	44
Таблица 2 - Дизайн исследования.....	51
Таблица 3 - Результаты лабораторного обследования пациентов детского возраста, госпитализированных в РКИБ с клиническими симптомами ИМН/МНПС.....	59
Рисунок 2 - Динамика показателей госпитализации пациентов в возрасте 0-18 лет с диагнозом ИМН/МНПС по годам.....	60
Таблица 4 - Доля различных герпесвирусов в общей структуре возбудителей ИМН/МНПС у детей в зависимости от инфицирования SARS-CoV-2.....	61
Рисунок 3.- Общее число положительных результатов при обследовании на наличие ДНК ВЭБ/ЦМВ/ВГЧ-6 в сравниваемых группах (включая в моно- и микст-вариантах), данные приведены в абсолютных значениях.....	62
Рисунок 4. - Количество пациентов с ИМН/МНПС с моно- и микствариантом инфицирования герпесвирусами в сравниваемых группах, данные приведены в абсолютных значениях.....	63
Таблица 5 - Результаты серологического обследования детей с ИМН/МНПС. Оценка варианта течения ГВ инфекции.....	64
Таблица 6 - Основные характеристики догоспитального периода ИМН/МНПС в зависимости от наличия/отсутствия сочетанного инфицирования ГВ и SARS-CoV-2.....	65
Рисунок 5 - Структура и частота регистрации сопутствующих заболеваний/патологии в сравниваемых группах, данные представлены в абсолютных значениях.....	69
Таблица 7 - Основные характеристики периода развернутых клинических проявлений ИМН/МНПС в зависимости от наличия/отсутствия сочетанного инфицирования ГВ и SARS-CoV-2 на этапе стационарного лечения.....	69

Таблица 8 - Основные лабораторные показатели у больных ИМН/МНПС в зависимости от наличия/отсутствия сочетанного инфицирования ГВ и SARS-CoV-2 на этапе стационарного лечения.....	73
Таблица 9 - Связь (корреляция) между диагнозом и основными клинико-лабораторными показателями.....	75
Таблица 10 - Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления диагноза ИМН/МНПС и микст-инфекции.....	76
Рисунок 6 - Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов диагноза «микст-инфекция» и «ИМН/МНПС».....	77
Рисунок 7 - Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности диагноза «микст-инфекция» и «ИМН/МНПС».....	78
Таблица 11 - Основные клинические характеристики COVID-19, протекающего как моноинфекция и в сочетании с ГВ.....	82
Таблица 12 - Основные лабораторные показатели у больных ИМН/МНПС в зависимости от наличия/отсутствия сочетанного инфицирования ГВ и SARS-CoV-2 на этапе стационарного лечения.....	83
Таблица 13 - Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления диагноза COVID-19 и микст-инфекции.....	86
Рисунок 8 - Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов диагноза «COVID-19» и микст-инфекции.....	87
Рисунок 9 - Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности диагноза «COVID-19» и «микст-инфекция».....	87
Таблица 14 - Результаты общеклинического анализа крови в динамике.....	91
Таблица 15 - Результаты основных биохимических показателей в динамике.....	91
Рисунок 10 - Этиологическая структура возбудителей ИМН/МНПС в зависимости от характера и времени развития заболевания, данные приведены в %.....	94

Таблица 16 - Основные клинические характеристики ИМН/МНПС до пандемии COVID-19 (2018-2019) и во время пандемии (2023-2024).....	95
Таблица 17 - Основные лабораторные показатели у больных ИМН/МНПС в зависимости от времени возникновения заболевания.....	97
Таблица 18 - Состояние клеточного звена адаптивного иммунного ответа у пациентов с ИМН/МНПС при различных вариантах инфицирования.....	100
Рисунок 11 - Изменения основных показателей клеточного иммунитета у детей с сочетанной SARS-CoV-2 и герпесвирусной инфекцией.....	104
Рисунок 12 - Различия в основных показателях клеточного иммунитета детей в зависимости от этиологии заболевания и характера активности герпесвирусов, данные представлены в абсолютных значениях.....	105
Таблица 19 - Цитокиновый профиль у детей, инфицированных SARS-CoV-2, герпесвирусами и их сочетанием.....	106
Таблица 20 - Корреляция между показателями клеточного иммунитета/цитокинами и клиническими особенностями COVID-19 и герпесвирусными инфекциями.....	108
Таблица 21 - Результаты опроса родителей, касающихся симптомов, сохраняющихся после перенесенного заболевания.....	111

**Приложение 1 – Анкета для детей, перенесших COVID-19 и COVID-19 в сочетании с активной герпесвирусной инфекцией.**

	Признак/симптом/жалоба	Да	Нет
1	Чувствуете ли ребенок себя выздоровевшим?		
2	Сохраняется ли слабость, вялость?		
3	Нормализовался ли аппетит?		
4	Нарушение сна		
5	Болевой синдром (головная, суставная, боль при дыхании)		
6	Длительный субфебрилитет		
7	Лимфаденопатия		
8	Не появилось ли новых симптомов (или обострились имевшиеся до перенесенного заболевания жалобы) со стороны ЛОР-органов (ангина, синусит, гайморит, аденоидит, носовые кровотечения)?		
9	Не появлялось ли экзантемы (сыпи) после перенесенного заболевания?		
10	Не было ли эпизодов жидкого стула/рвоты/тошноты/боли в животе?		
11	Другие симптомы и жалобы, не указанные выше?		

## Приложение 2 – Калькулятор вероятности сочетанного инфицирования SARS-CoV-2 и герпесвирусами у детей с нетипичными проявлениями мононуклеозоподобного синдрома

Ссылка на интернет-ресурс с доступом к калькулятору <https://fluctio.ru/calc/calc-imn-mnps-mixed.html>

### Калькулятор вероятности сочетанного инфицирования SARS-CoV-2 и герпесвирусами у детей с нетипичными проявлениями мононуклеозоподобного синдрома

Боль в горле (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
Боль в животе (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
болезненность лимфоузлов (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
Увеличение печени (увеличение в см, число):	<input type="text" value="0"/>
Увеличение селезенки (увеличение в см, число):	<input type="text" value="0"/>
Гепатолиенальный синдром (0 - нет, 1 - есть; при заполнении этой графы, в графах увеличение печени и селезенки следует поставить 0):	<input type="text" value="0"/>
Наличие сыпи (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
Увеличение миндалин 2 степени (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
Увеличение миндалин 3 степени (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
Респираторный синдром (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
Кратность рвоты (max число):	<input type="text" value="0"/>
Кратность эпизодов жидкого стула (max число):	<input type="text" value="0"/>
Количество тромбоцитов в ОАК $10^9$ (число):	<input type="text" value="0"/>
Доля нейтрофилов в ОАК (%):	<input type="text" value="0"/>
Доля лимфоцитов в ОАК (%):	<input type="text" value="0"/>

Результат (%):

### Приложение 3 – Калькулятор вероятности инфицирования SARS-CoV-2 у детей с нетипичными проявлениями мононуклеозоподобного синдрома

Ссылка на интернет-ресурс с доступом к калькулятору <https://fluctio.ru/calc/calc-cvi-mixed.html>

### Калькулятор вероятности инфицирования SARS-CoV-2 у детей с нетипичными проявлениями мононуклеозоподобного синдрома

Наличие респираторного синдрома (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
кратность рвоты (max число):	<input type="text" value="0"/>
кратность эпизодов жидкого стула (max число):	<input type="text" value="0"/>
Количество лейкоцитов в ОАК $10^9$ (число):	<input type="text" value="0"/>
Количество эритроцитов в ОАК $10^{12}$ (число):	<input type="text" value="0"/>
Количество тромбоцитов в ОАК $10^9$ (число):	<input type="text" value="0"/>
Доля нейтрофилов в ОАК (%):	<input type="text" value="0"/>
Доля лимфоцитов в ОАК (%):	<input type="text" value="0"/>
Уровень АЛТ (число):	<input type="text" value="0"/>
Уровень АСТ (число):	<input type="text" value="0"/>
	<input type="button" value="Вычислить"/>
Результат (%):	<input type="text"/>