

УДК 578.834.11: 578.825.16

С.В. ХАЛИУЛЛИНА¹, Ю.А. РАИМОВА¹, В.А. АНОХИН¹, В.А. ПОЗДНЯК¹, Х.С. ХАЕРТЫНОВ¹, О.А. НАЗАРОВА¹, И.И. НУРГАТИНА^{1,2}¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань²Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань

Сочетанное течение COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей

Контактная информация:**Халиуллина Светлана Викторовна** — д.м.н., профессор кафедры детских инфекций**Адрес:** г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, **тел.:** +7-917-860-92-46, **e-mail:** svekhal@mail.ru

Сочетанное течение любых заболеваний, как правило, отличается тяжестью, высокой частотой развития осложнений, затяжным течением.

Цель исследования — дать характеристику клинико-лабораторных особенностей сочетанного течения COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционный стационар.

Материал и методы. В период с декабря 2021 по октябрь 2022 гг. на базе РКИБ г. Казани проведено наблюдательное ретроспективное исследование, включавшее наблюдение за 36 детьми, госпитализированными в стационар с клиникой острого инфекционного заболевания, лабораторным подтверждением COVID-19 и герпесвирусной инфекцией. Использовали сплошную выборку. Проведена выкипировка данных из медицинских карт стационарных больных (ф/003у). Срок наблюдения за каждым пациентом был ограничен периодом госпитализации. Лабораторное обследование включало стандартные методы и этиологическую расшифровку диагноза (ПЦР, ИХА) Статистическую обработку данных проводили с использованием онлайн-калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators.html>

Результаты. На фоне инфицирования SARS-CoV-2 в 83,3% случаев наблюдали активную репликацию ЭБВ, примерно в половине случаев в сочетании с ВГЧ-6. В клинике преобладала пиретическая лихорадка (77,7%), синдром ангины (66,7%), в том числе с поражением глоточной миндалины (52,8%), гепато- (75%), спленомегалия (44,4%). Диарейный синдром регистрировали у 47,2% обследованных. Пневмонии диагностировали лишь у 11,1% госпитализированных, гепатиты — у 36,1%. У большинства больных клиника больше соответствовала герпесвирусной инфекции («моноклеозоподобный синдром»), нежели COVID-19. У 94,4% участников исследования регистрировали лейкоцитоз, повышение уровня СРБ — у 97,3% обследованных, причем значимое — у 30,6%, повышение уровня Д-димера — у 63,9%. Средний срок пребывания ребенка в больнице составил 6 дней. Летальных исходов зарегистрировано не было.

Выводы. Изучение эпидемиологии, патофизиологии, клиники и отдаленных последствий (прогноза) помогает оценить особенности течения коинфекции.

Ключевые слова: COVID-19, герпесвирусные инфекции, дети.

(Для цитирования: Халиуллина С.В., Раимова Ю.А., Анохин В.А., Поздняк В.А., Хаертынов Х.С., Назарова О.А., Нургатина И.И. Сочетанное течение COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 13–18)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-13-18

S.V. KHALIULLINA¹, YU.A. RAIMOVA¹, V.A. ANOKHIN¹, V.A. POZDNYAK¹, KH.S. KHAERTYNOV¹, O.A. NAZAROVA¹, I.I. NURGATINA^{1,2}¹Kazan State Medical University, Kazan²Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

Combined course of COVID-19 and herpesvirus infections in children

Contact details:**Zhmaeva L.I.** — pediatrician, Assistant Lecturer of the Department of Hospital Pediatrics**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-917-860-92-46, **e-mail:** svekhal@mail.ru

The combined course of any diseases, as a rule, is characterized by severity, a high incidence of complications, and a protracted course.

The purpose is to describe the clinical and laboratory features of the combined course of COVID-19 and herpesvirus infections in children hospitalized in an Infectious Diseases Hospital.

Material and methods. In the period from December 2021 to October 2022, an observational retrospective study was conducted on the basis of the RCCH in Kazan, which included monitoring 36 children hospitalized with an acute infectious disease clinic, laboratory confirmation of COVID-19 and herpes virus infection. A complete sample was used. The data were copied from the medical records of in-patients (f/003u). The observation period for each patient was limited to the period of hospitalization. Laboratory examination included standard methods and etiological interpretation of the diagnosis (PCR, ICA). Statistical data processing was performed using an online calculator <https://medstatistic.ru/calculators.html>.

Results. Against the background of SARS-CoV-2 infection, active replication of EBV was observed in 83.3% of cases, in about half of cases in combination with HHV-6. The clinic was dominated by pyretic fever (77.7%), tonsillitis syndrome (66.7%), including with lesions of the pharyngeal tonsil (52.8%), hepato- (75%) and splenomegaly (44.4%). Diarrheal syndrome was recorded in 47.2% of the examined. Pneumonia was diagnosed only in 11.1% of hospitalized patients, hepatitis — in 36.1%. In general, the clinic was more consistent with herpesvirus infection («mononucleosis-like syndrome») than COVID-19. Leukocytosis was recorded in 94.4% of the study participants, an increase in the level of CRP — in 97.3% of the examined, and significant — in 30.6%, an increase in the level of D-dimer — in 63.9%. The average length of stay of a child in the hospital was 6 days. No lethal outcomes were registered.

Conclusion. The study of the features of epidemiology, pathophysiology, clinic and long-term consequences (prognosis) will help improve our understanding of coinfection scenarios.

Key words: COVID-19, herpes virus infections, children.

(For citation: Khaliullina S.V., Raimova Yu.A., Anokhin V.A., Pozdnyak V.A., Khaertynov Kh.S., Nazarova O.A., Nurgatina I.I. Combined course of COVID-19 and herpesvirus infections in children. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 13–18)

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) человека широко распространены в мире. В зависимости от возраста и территории проживания, серопозитивность к герпесвирусам в популяционных исследованиях находится в диапазоне 40–98% [1, 2]. Еще в 1999 г. ВОЗ оценивала распространенность этих вирусов в человеческой популяции эквивалентно «всемирной пандемии». Это связано, в первую очередь, с особенностями эпидемического процесса (передача инфекции реализуется практически всеми известными механизмами, за исключением трансмиссивного), с возможностью многократной реактивации герпесвирусов в течение жизни без клинических проявлений, отсутствием лекарственных препаратов, прием которых приводил бы к полной элиминации возбудителей, специфической профилактики (за исключением вакцин против варицелла-зостер вируса).

Известно, что герпесвирусы (ГВ) относятся к группе персистирующих, вызывая, соответственно, персистентные или, точнее, латентные инфекции с возможной периодической реактивацией. Однажды попав в организм человека, ГВ сохраняются в нем пожизненно, находясь в определенных, так называемых тропных или пермиссивных клетках. Для разных герпесвирусов эти клетки отличаются. К примеру, ДНК вируса простого герпеса 1, 2 типов (ВПГ-1, 2, HSV-1, 2) и варицелла-зостер вируса (VZV) в латентную фазу остаются эписомальными в ядрах нейронов [3]. Цитомегаловирус (CMV) и вирусы герпеса человека типов 6 и 7 (HHV-6A, -6B, -7) в «неактивном» состоянии сохраняются преимущественно в эпителии слюнных желез, лимфоидной ткани носоглотки, лимфоцитах, моноцитах, макрофагах [4]. Латентная фаза Эпштейна — Барра вируса (EBV) и герпесвируса человека 8 типа (HHV-8, KSHV — Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) протекает в лимфоцитах, эпителиальных клетках ротоглотки, слюнных железах, лимфоидной ткани носоглотки [5]. Репликация вируса, сопровождающаяся клинически выраженными проявлениями заболевания, для периода латенции не характерна,

поскольку возможностей иммунной системы человека достаточно для подавления его активности. Пожизненное пребывание в организме обуславливает периодическую активацию патогена (литическая фаза), необходимую для сохранения вируса жизнеспособным. Эти периоды, как правило, связаны со снижением иммунитета, в большинстве случаев транзиторным. Причины подавления «нормальной» работы иммунной системы, приводящие к реактивации персистирующих вирусов, разнообразны: это и физиологическое старение, и сопутствующие заболевания (инфекционные и неинфекционные), и применение лекарственных препаратов, и пр. Часто, например, реактивация вируса простого герпеса (ВПГ) происходит при респираторных вирусных инфекциях, переохлаждении, избыточной инсоляции и пр. Реактивация цитомегаловируса и того же ВПГ может наступить при беременности, в норме сопровождающейся физиологическим транзиторным иммунодефицитом. Эпштейн — Барра вирус также может реактивироваться при наличии целого ряда причин. Более того, сам вирус, будучи активно реплицирующимся, может быть причиной развития онкологических и аутоиммунных заболеваний, приводящих к дисрегуляции иммунной системы. Наконец, с физиологическими возрастными иммунодефицитами связана реактивация варицелла-зостер вируса, вызывающего клинику опоясывающего лишая у пациентов старше 50 лет.

Появление нового варианта коронавируса в 2019 г. привело к пандемии COVID-19. Накопленный на сегодняшний день опыт демонстрирует значительное влияние SARS-CoV-2 на иммунную систему человека, начиная от неконтролируемых гипериммунных реакций, клинически проявляющихся развитием острого респираторного дистресс-синдрома, мультисистемного воспалительного синдрома у детей и взрослых и заканчивая иммуносупрессией, приводящей к реактивации любой хронической, в том числе персистентной инфекции. Ожидаемо, что взаимное влияние таких серьезных патогенов при сочетанном течении болезни приведет к более

выраженной клинической симптоматике, более тяжелым формам обоих заболеваний, пролонгации острого периода или, в случае с герпесвирусами, периода реактивации инфекции и т. д. В последнее время появилось большое количество публикаций, описывающих эти состояния, особенно при тяжелых и критических формах COVID-19 у взрослых, но подобных работ, касающихся нетяжелых форм болезни, тем более в педиатрической популяции, пока очень мало.

Цель исследования — дать характеристику клинко-лабораторных особенностей сочетанного течения COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционный стационар.

Материал и методы

В период с декабря 2021 по октябрь 2022 гг. на базе РКИБ г. Казани проведено наблюдательное ретроспективное исследование, включавшее наблюдение за 36 детьми, госпитализированными в стационар с клиникой острого инфекционного заболевания, лабораторным подтверждением COVID-19 (выделение РНК SARS-CoV-2 в смыве из носоглотки методом ПЦР и/или антигена (АГ) вируса методом иммунохроматографического анализа) и герпесвирусной инфекции (ДНК ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6 в крови). Выбор именно этих представителей семейства герпесвирусов был обусловлен более частым развитием тяжелых форм заболевания, возможной мульти-органностью поражения, схожестью клинической симптоматики с проявлением постострых последствий COVID-19 (PASC). Для определения характера текущего заболевания и сроков инфицирования в крови больных исследовали наличие IgM к капсидному и IgG к ядерному антигенам EBV, IgM и IgG с авидностью к антигенам CMV. При одновременном выявлении IgM VCA и IgG EBNA регистрировали реактивацию Эпштейна — Барра вирусной инфекции, при одновременном выявлении IgM и IgG с высокой авидностью к АГ CMV — реактивацию цитомегаловирусной инфекции. К сожалению, на момент проведения исследования стационар не располагал возможностью определения IgM к антигенам ВГЧ-6, поэтому инфицирование этим типом вируса регистрировали только по наличию ДНК в крови, соответственно дифференцировать манифестацию и реактивацию инфекции не удалось. Одному ребенку ввиду наличия клиники афтозного стоматита дополнитель-

но определяли ДНК ВПГ-1, 2 в смыве в мазке со слизистой ротовой полости (отделяемое афт).

Использовали сплошную выборку. Проводили выкипировку данных из медицинских карт стационарных больных (ф/003у). Срок наблюдения за каждым пациентом был ограничен периодом госпитализации. Лабораторное обследование (кроме этиологической расшифровки диагноза) включало проведение общеклинического анализа крови, общего анализа мочи, копрологического исследования, биохимического исследования крови, оценку показателей свертывающей системы крови. Из инструментальных методов использовали: рентгенографическое исследование легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиографию (по показаниям). Дополнительно определяли микрофлору ротоглотки бактериологическим методом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием онлайн-калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators.html>. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью теста Шапиро — Уилка. Нормальное распределение констатировали при $p > 0,05$. В ином случае использовали непараметрические методы статистического анализа. При нормальном распределении признака рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартное (среднеквадратическое) отклонение (SD). При распределении признака, отличного от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (Me), из мер рассеяния — межквартильный размах (МКР, значения 25 и 75-го процентилей). Относительные частоты признаков представляли в процентах (%), рядом указывали абсолютные значения, отражающие количество пациентов с наблюдаемым признаком и общее количество пациентов в группе (n/N).

Результаты

Из 36 обследованных больных мальчиков было 77,8% (28/36), девочек 22,2% (8/34). Медиана возраста детей составила 2 года 4 месяца, МКР — 1,8–2,9 лет. Самому маленькому пациенту был 1 месяц, самому старшему — 11 лет.

В подавляющем большинстве случаев из крови обследованных больных выделяли ЭБВ, на втором месте — ВГЧ-6. У двух детей диагностировали реактивацию ЦМВ. Данные приведены в табл. 1.

Таблица 1. Доля пациентов, инфицированных различными вариантами герпесвирусов и COVID-19, N = 36

Table 1. Share of patients infected with various types of herpes viruses and COVID-19, N = 36

Выделенный из крови пациентов вариант герпесвируса (ДНК)	Абс. значения	Доля в %
ЭБВ	16	44,4
ВГЧ-6	4	11,1
ЦМВ	2	5,6
ЭБВ + ВГЧ-6	12	33,3
ЭБВ + ЦМВ + ВГЧ-6	1	2,8
ЭБВ + ВПГ-1, 2	1	2,8

У одного ребенка 5 лет в анамнезе была лабораторно подтвержденная врожденная цитомегаловирусная инфекция в форме гидроцефалии (с 3 месяцев установлен вентрикулоперитонеальный шунт), диффузной мышечной гипотонии и резидуально-органического поражения головного мозга, но при обследовании ДНК ЦМВ в крови не выявили. Положительным был результат на определение ДНК ЭБВ и ВГЧ-6. Признаки реактивации инфекции выявили примерно у 2/3 больных с ЭБВ и ЦМВ инфекциями (68,8%, 22/32). У 6 детей в анамнезе был перенесенный инфекционный мононуклеоз. У одного пациента 8 месяцев — периодическая реактивация с рождения ЦМВ-инфекции (наблюдается у невролога с диагнозом «криптогенная фокальная эпилепсия»). При обследовании в период настоящей госпитализации у него также выделена ДНК ЦМВ в сочетании с ЭБВ и ВГЧ-6.

Медиана времени от начала болезни до госпитализации составила 4 дня, МКР — 3–7 дней, 53,3% (16/36) детей были госпитализированы каретой скорой медицинской помощи, 22,2% (8/36) — обратились в приемный покой РКИБ самостоятельно, остальные переведены из других стационаров. Медиана длительности госпитализации составила 6 суток, МКР — 5,5–7,5 суток. В 83,3% (30/36) случаев сочетанная инфекция протекала в тяжелой форме (преимущественно за счет выраженности инфекционно-токсического синдрома), у остальных — в среднетяжелых. Легких форм заболевания в нашем исследовании зарегистрировано не было. Диагноз «инфекционный мононуклеоз»/ «мононуклеозоподобный синдром» был выставлен 61,1% (22/36) пациентов, три ребенка переносили заболевания с клиникой бронхита, один — тяжелого бронхопневмонита, три — нетяжелой и один — тяжелой внебольничной пневмонии. Синдром ангины (лакунарная ангина, аденоидит) регистрировали у 75% (27/36) обследованных. Основные клинические симптомы и данные лабораторных исследований, выявленные у больных, представлены в табл. 2.

В анализе крови лейкоцитоз регистрировали у 94,4% (34/36) больных, при этом значения более $20 \times 10^9/\text{л}$ наблюдали у 8 пациентов. Максимальное повышение количества лейкоцитов в ОАК ($32,4 \times 10^9/\text{л}$) выявили у ребенка 4 лет с сочетанным течением COVID-19 и герпесвирусной инфекцией, обусловленной ЭБВ и ВГЧ-6. В клинике — инфекционный мононуклеоз (лакунарная ангина, аденоидит, увеличение шейной группы лимфоузлов), гепатит, гнойный конъюнктивит, в ОАК — атипичные мононуклеары 14%, в биохимическом анализе крови — АЛТ 114,8 Ед/л, АСТ 127,4 Ед/л, СРБ 31 мг/л.

Признаки анемии легкой степени с уровнем гемоглобина выше 100 г/л регистрировали только у двух детей. Тяжелую тромбоцитопению не наблюдали вовсе (максимальное снижение уровня тромбоцитов было у одного ребенка и составило $111 \times 10^9/\text{л}$). Повышение уровня СРБ выявили практически у всех детей, более 50 мг/л — у 30,6% (11/36). Остальные показатели биохимического анализа крови (глюкоза, мочевины, креатинина, билирубина) значительно изменены не были. Синдром цитолиза наблюдали у 36,1% (13/36) с максимальным уровнем повышения АЛТ до 172,7 Ед/л у ребенка 10 месяцев, инфицированного SARS-CoV-2, ЭБВ и ВГЧ-6.

Признаки гиперкоагуляции выявили у 63,9% (23/36) обследованных детей, в большинстве случаев высокий уровень Д-димера коррелировал со

снижением АЧТВ. Максимальным уровнем Д-димера был 16 310 мкг/л у ребенка одного месяца с ВИЧ-инфекцией (стадия 2В), ЦМВ и ВГЧ-6 инфекцией в сочетании с COVID-19.

Общий анализ мочи не отличался выраженными изменениями, у части детей (41,7%, 15/36) регистрировали кетонурию. В копроцитограмме у 38,9% (14/36) детей наблюдали умеренно выраженные признаки мальабсорбции, преимущественно за счет амилореи. У 16,7% (6/36) при микроскопическом исследовании кала было обнаружено небольшое повышение уровня лейкоцитов (неспецифический лабораторный признак дистального колита). Синдром диареи при этом регистрировали у 47,2% (17/36) обследованных.

Обсуждение

Сочетанное течение любых заболеваний, как правило, отличается тяжестью, высокой частотой развития осложнений, затяжным течением. Тем более это касается таких «непростых» и в плане патогенеза, и в плане клинических проявлений COVID-19 и герпесвирусных инфекций. Сложность состоит в персистенции герпесвирусов, которые могут реактивироваться при воздействии целого ряда провоцирующих факторов. Очевидно, что один из них — SARS-CoV-2, инициирующий в ряде случаев неадекватный иммунный ответ, касающийся в том числе и клеточного звена адаптивного иммунитета, который как раз и отвечает за реактивацию персистирующих патогенов. Изучение патогенеза имеющих в острый период SARS-CoV-2 нарушений показало, что сами белки коронавируса могут напрямую индуцировать реактивацию герпесвирусов, кроме того развивающееся гипервоспаление индуцирует выброс IL-6 и TNF- α , истощает пул Т-лимфоцитов (в первую очередь CD3+CD8+) и NK-клеток, что также приводит к реактивации персистирующих вирусов [1]. Накопленный опыт работы с пациентами, больными COVID-19, действительно подтверждает возможность перехода латентной фазы герпесвирусных инфекций в литическую при заражении SARS-CoV-2, следовательно, люди с предыдущей историей инфицирования герпесвирусами могут дать клинически выраженные формы заболевания, усугубляя течение болезни. Кроме того, схожесть проявлений активных ЭБВ и ЦМВ инфекций, характеризующихся клиникой миалгического энцефаломиелита (синдрома хронической усталости) с постковидным синдромом, наводят на мысль об этиологическом значении этих вирусов в формировании последнего.

В настоящее время в литературе мало данных по сочетанным с SARS-CoV-2 инфекциям, особенно у детей. Как будут взаимодействовать между собой два возбудителя в организме на патогенетическом уровне, каковы клинические особенности этих состояний, лабораторные маркеры, а главное — каков прогноз для ребенка, пока остается неясным. Результаты немногочисленных исследований касаются в основном взрослой популяции. Например, наблюдение за 100 пациентами с тяжелой формой COVID-19 показало, что у 56% больных реактивация герпесвирусов произошла в течение 10 дней, в том числе 12% для ВПГ, 58% для ВЭБ и 19% для ЦМВ [6]. Исследование, проведенное в США, включало изучение более 50 000 образцов крови от пациентов с COVID-19, собранных в период с марта по август 2020 г. Результат показал гораздо более



Таблица 2. Клинико-лабораторные характеристики сочетанного течения COVID-19 и герпесвирусных инфекций, N = 36

Table 2. Clinical-laboratory characteristics of the combined course of COVID-19 and herpes virus infections, N = 36

Клинический / лабораторный признак	Абс. значения	Доля в %
Лихорадка субфебрильная — до 38 °С	6	16,7
фебрильная — 38–39 °С	2	5,6
пиретическая — 39–41 °С	28	77,7
Длительность лихорадки в днях	Me 4	МКР 4–5
Катаральный синдром (ринофарингит)	28	77,7
Респираторный синдром	15	41,7
Дыхательная недостаточность 2 ст. на фоне бронхоолита, пневмонии	3	8,3
Внебольничная пневмония	4	11,1
Лакунарная ангина	24	66,7
В том числе диагноз «инфекционный мононуклеоз»	16	44,4
Появление храпа ночью	19	52,8
Афтозный стоматит	3	8,3
Гнойный конъюнктивит	3	8,3
Умеренное увеличение шейной группы лимфоузлов	9	25
Значительное увеличение шейной группы лимфоузлов	4	11,1
Увеличение печени (в том числе по данным УЗИ)	27	75
Увеличение селезенки (в том числе по данным УЗИ)	16	44,4
Гепатит (синдром цитолиза)	13	36,1
Рвота	12	33,3
Жидкий стул	17	47,2
Пятнисто-папулезная сыпь	6	16,7
Среднее количество лейкоцитов в ОАК	M 16,8	SD 7,3
Лимфоцитоз	15	41,7
Атипичные мононуклеары	14	38,9
Анемия легкой степени	2	5,6
Тромбоцитопения	2	5,6
Ускоренная СОЭ	25	69,4
Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 50 мг/л	24	66,7
Повышение уровня СРБ более 50 мг/л	11	30,6
Повышение уровня Д-димера	23	63,9
Кетонурия	15	41,7

высокие уровни коинфекции ВЭБ (2,13%) в популяции с положительным результатом на SARS-CoV-2 по сравнению с уровнями коинфекции ВПГ (0,11%) и ЦМВ (0,07%) [7]. Опубликованы результаты исследований, которые указывают на то, что реактивация ЭБВ может утяжелять течение COVID-19 [1]. Например, у пациентов коинфекцией SARS-CoV-2 и ЭБВ чаще отмечали выраженные симптомы интоксикации, более высокие уровни С-реактивного белка, аспартатаминотрансферазы, такие больные чаще нуждались в использовании кортикостероидов [8]. В другом исследовании, проведенном в Китае, сообщалось, что уровень смертности пациентов с COVID-19 и ВЭБ был выше, чем у пациентов без инфекции ВЭБ [9].

Результаты нашего исследования в целом схожи с проведенными ранее на взрослых пациентах. На фоне инфицирования SARS-CoV-2 в 83,3% случаев мы наблюдали активную репликацию ЭБВ, примерно в половине случаев — в сочетании с ВГЧ-6. Клинически это проявлялось развитием мононуклеозоподобного синдрома и преимущественно тяжелым течением заболевания. В клинике преобладала пиретическая лихорадка (77,7%), синдром ангины (66,7%), в том числе с поражением глоточной миндалины (52,8%), гепато- (75%), спленомегалия (44,4%). Диарейный синдром регистрировали у 47,2% обследованных. Пневмонии диагностировали лишь у 11,1% госпитализированных. Лабораторно-инструментальные методы исследования позволили выявить наличие признаков гепатита у 36,1%. В целом, клиника больше соответствовала герпесвирусной инфекции, нежели COVID-19, что вполне ожидаемо, поскольку SARS-CoV-2-инфекция у детей протекает, как правило, нетяжело.

В общеклиническом анализе крови у 94,4% участников исследования выявили лейкоцитоз, преимущественно за счет увеличения количества лимфоцитов и моноцитов. Анемию и тромбоцитопению у наших пациентов практически не регистрировали. Повышение уровня СРБ регистрировали у 97,3% обследованных, причем значимое — у 30,6%. Признаки гиперкоагуляции, основным лабораторным маркером которой при COVID-19 является Д-димер, наблюдали у 63,9% детей. Интересно, что, несмотря на выраженность клинической симптоматики, тяжесть состояния пациентов на момент поступления в стационар, нормализация состояния детей наступала достаточно быстро. Средний срок пребывания ребенка в больнице составил 6 дней. Дети выписывались домой с улучшением, летальных исходов зарегистрировано не было.

Выводы

Наше исследование позволило выявить некоторые особенности сочетанного течения COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей, но мы отдаем себе отчет, что количество наблюдений пока недостаточно для того, чтобы делать какие-то глобальные выводы. Тем более, что таких пациентов нужно наблюдать в динамике, поскольку реактивация

персистентных возбудителей рассматривается рядом экспертов как одна из возможных причин long-COVID или постковидного синдрома. Очевидно, что эти сочетанные инфекции будут определять как длительность, так и качество жизни переболевших. Пока мы не имеем полного представления об этом новом явлении. Тем не менее, как показывает практика, таких пациентов становится все больше и больше. Изучение особенностей эпидемиологии, патофизиологии, клиники и отдаленных последствий (прогноза) помогут улучшить наше понимание сценариев коинфекции.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ России (Грант № 2/22-1 от 1.08.2022).

Халиуллина С.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>;

Раимова Ю.А.

<https://orcid.org/0000-0002-1348-728X>

Анохин В.А.

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Поздняк В.А.

<https://orcid.org/0000-0002-7853-3312>

Хаертынов Х.С.

<https://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

Назарова О.А.

<https://orcid.org/0000-0001-9655-9316>

Нургатина И.И.

<https://orcid.org/0000-0003-3813-3530>

Литература

- Chen J., Song J., Dai L., Post S.R., Qin Z. SARS-CoV-2 infection and lytic reactivation of herpesviruses: a potential threat in the postpandemic era? // *J Med Virol.* — 2022. — Vol. 94. — P. 5103–5111. DOI: 10.1002/jmv.27994
- Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.П., Покровская Е.М. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2018. — Т. 63, № 5. — С. 162–166. DOI: 10.21508/1027-4065-201863-5-162-166
- Margolis T.P., Elfman F.L., Leib D. et al. Spontaneous reactivation of herpes simplex virus type 1 in latently infected mouse sensory ganglia // *J. Virol.* — 2007. — Vol. 81. — P. 11069–11074. DOI: 10.1128/OVI.00243-07
- Plosa E.J., Esbenschade J.C., Fuller M.P., Weitkamp J.H. Cytomegalovirus infection // *Pediatr Rev.* — 2012. — Vol. 33 (4). — P. 156–163; quiz 163. DOI: 10.1542/pir.33-4-156 PMID: 22474112.
- Taylor G.S., Long H.M., Brooks J.M., Rickinson A.B., Hislop A.D. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease // *Annu Rev Immunol.* — 2015. — Vol. 33. — P. 787–821. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112326 Epub 2015 Feb 11. PMID: 25706097.
- Saade A., Moratelli G., Azoulay E., Darmon M. Herpesvirus reactivation during severe COVID-19 and high rate of immune defect // *Infect Dis Now.* — 2021. — Vol. 51 (8). — P. 676–679. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.07.005
- Singh V., Upadhyay P., Reddy J., Granger J. SARS-CoV-2 respiratory co-infections: incidence of viral and bacterial co-pathogens // *Int J Infect Dis.* — 2021. — Vol. 105. — P. 617–620. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.087
- Chen T., Song J., Liu H., Zheng H., Chen C. Positive Epstein-Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients // *Sci Rep.* — 2021. — Vol. 11 (1). — P. 10902. DOI: 10.1038/s41598-021-90351-y
- Xie Y., Cao S., Dong H. et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with acute COVID-19 with Epstein-Barr virus reactivation // *BMC Infect Dis.* — 2021. — Vol. 21 (1). — P. 955. DOI: 10.1186/s12879-021-06638-y