

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339

Терапия хронической герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей. Возможные причины неэффективности

А.С. Левина^{1,2}, И.В. Бабаченко^{1,2}, Н.В. Скрипченко^{1,2}, Т.А. Чеботарева³, О.И. Демина³¹ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия²ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия³ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: терапия часто болеющих детей (ЧБД) с хронической герпесвирусной инфекцией включает в себя противовирусные и иммуномодулирующие препараты с учетом имеющейся у данной категории пациентов иммуносупрессии. По нашим данным, судя по частоте заболеваний и репликативной активности вирусов, отсутствие эффекта терапии может достигать 22%.

Цель исследования: установить спектр редких вариантов генов, ассоциированных с развитием первичных иммунодефицитов (ПИД), выявленных у ЧБД с упорной, активной персистенцией герпесвирусных инфекций, не ответивших на повторные курсы противовирусной и иммунотропной терапии.

Материал и методы: образцы ДНК 33 ЧБД с хронической герпесвирусной инфекцией, не ответивших на терапию, проанализированы методом таргетного высокопроизводительного секвенирования на предмет наличия мутаций в генах, ответственных за ПИД.

Результаты исследования: патогенные варианты, соответствующие потенциальному диагнозу ПИД, выявлены у 2 (6,1%) детей. У 54,5% детей выявлены редкие варианты генов, ассоциированные с развитием аутовоспалительных заболеваний. Наиболее часто выявляли вариант гена *NLRP3* p.Gln705Lys — у 5 (15,2%) детей. Редкие варианты гена *MEFV* (*MEFV* p.Thr767Ile и *MEFV* p.Lys695Arg) выявлены у 3 (9,2%) детей. У 7 (21,2%) детей определены редкие варианты гена *NOD2*, из них *NOD2* p.Leu1007fs — у 4 (12,2%) детей.

Выводы: неэффективность терапии ЧБД с хронической герпесвирусной инфекцией, вероятно, связана с врожденными особенностями иммунной системы и является основанием для направления ребенка на консультацию иммунолога и проведение молекулярно-генетического исследования. Выявление более чем у половины пациентов редких вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными заболеваниями, указывает на то, что под маской частых, ежемесячных заболеваний с лихорадкой может скрываться стертая, а иногда и типичная форма аутовоспалительного заболевания, несмотря на выявление у ребенка маркеров вирусных и бактериальных агентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: часто болеющие дети, хроническая герпесвирусная инфекция, редкие варианты генов, первичный иммунодефицит.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В. и др. Терапия хронической герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей. Возможные причины неэффективности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(4):332–339. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339.

Therapy of chronic herpesvirus infection in frequently ill children. Possible causes of inefficiency

A.S. Levina^{1,2}, I.V. Babachenko^{1,2}, N.V. Skripchenko^{1,2}, T.A. Chebotareva³, O.I. Demina³¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation²Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: therapy for frequently ill children (FIC) with chronic herpesvirus infection includes antivirals and immunomodulators as these patients are considered immunocompromised. According to our data based on the prevalence of diseases and the viral replication activity, therapy may fail in 22% of cases.

Aim: to identify a spectrum of rare genetic variants associated with primary immunodeficiency (PID) detected in FIC with stable, active persistence of herpesvirus infections that were resistant to repeat courses of antiviral and immunotropic therapy.

Patients and Methods: DNA samples of 33 frequently ill children with chronic herpesvirus infection who did not respond to therapy were analyzed using targeted high-throughput multigene sequencing to identify mutations in PID-associated genes.

Results: pathogenic variants matching the potential diagnosis of PID were identified in two (6.1%) children. Rare genetic variants associated with the development of autoinflammatory diseases were found in 54.5% of cases. The p.Gln705Lys *NLRP3* gene variant was the most common finding — it was detected in 5 (15.2%) children. Rare variants of the *MEFV* gene (*MEFV* p.Thr767Ile and *MEFV* p.Lys695Arg) were found in three (9.2%) children. In seven (21.2%) children rare variants of the *NOD2* gene were identified, in four of them (12.2%) it was *NOD2* p.Leu1007fs.

Conclusions: the inefficiency of therapy in frequently ill children with chronic herpesvirus infection could be associated with characteristics of the innate immune system. Such children should be referred to immunology consultant and undergo molecular genetic testing. The detection

of rare genetic variants associated with autoinflammatory diseases in more than half of the patients indicates that frequent (occurring every month) diseases with fever may mimic hidden or sometimes typical autoinflammatory diseases, despite the detection of the markers of viral and bacterial agents in a child.

KEYWORDS: frequently ill children, chronic herpesvirus infection, rare genetic variants, primary immunodeficiency.

FOR CITATION: Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V. et al. Therapy of chronic herpesvirus infection in frequently ill children. Possible causes of inefficiency. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):332–339 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «часто болеющие дети» (ЧБД) стал использоваться в отечественной медицинской литературе в начале 1980-х годов. В мировой литературе также дискутируются причины, методы диагностики, лечения и профилактики частых респираторных заболеваний у детей, при этом используется термин "recurrence infections" — «повторные, рецидивирующие инфекции». В данную группу включают детей с повышенной восприимчивостью к респираторным инфекциям, у которых не диагностировано врожденное или приобретенное заболевание, проявляющееся подобной симптоматикой. Наиболее часто критериями включения в группу ЧБД являются: 8 или более эпизодов респираторных инфекций в год у детей в возрасте до 3 лет и 6 или более — у детей старше 3 лет; более 3 отитов за 6 мес. (или более 4 — за 12 мес.); более 3 эпизодов тонзиллита в год; более 3 инфекций нижних дыхательных путей в год [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям от 10 до 15% детей в возрасте до 6 лет в мире страдают рекуррентными респираторными инфекциями. Причины повышенной заболеваемости детей крайне многообразны. К ним относятся: период социализации ребенка (переход из узкого круга семьи в широкий круг детского коллектива, часто сопровождаемый стрессом); повторные инфекционные заболевания и их затяжное или хроническое течение при поздней диагностике и неадекватной терапии; аллергия; анатомические дефекты; иммунодефицитные состояния в результате избыточных физических и эмоциональных нагрузок, недостаточность макро- и микронутриентов; врожденные нарушения иммунной системы — первичные иммунодефициты (ПИД) [1, 2].

С рецидивирующим течением респираторных заболеваний тесно связана активная персистенция вирусов из семейства *Herpesviridae*, инфицированность которыми населения нашей страны к взрослому возрасту превышает 90% [3]. Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются классическим примером пожизненной оппортунистической инфекции, тяжелая форма которой, как и рецидивирующее, затяжное или хроническое течение, свидетельствует об иммуносупрессии. Вместе с тем любая активно персистирующая инфекция усугубляет имеющийся иммунодефицит, запуская этим порочный круг новых суперинфекций, и часто становится триггером иммунопатологических реакций.

Согласно многочисленным данным литературы обнаружение маркеров активной ГВИ является одной из наиболее частых находок при проведении этиологической диагностики у ЧБД. По данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, при обследовании 243 детей с рекуррентным течением респираторных заболеваний у 86,8% пациентов были выявлены ДНК герпесвирусов в крови или слюне: вируса герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа — в 65,4% случаев, вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) — в 63,7%, цитомегаловируса (ЦМВ) — в 30,5%, а в 56,0% случаев диагностирована сочетанная ГВИ. Причем если у дошкольников ДНК герпес-

вирусов в большинстве (75,0%) случаев выявляли в крови, то у ЧБД школьного возраста ДНК герпесвирусов выявляли в крови только в 33% случаев [4]. По данным Е.В. Мелехиной и соавт. [5], при обследовании 958 детей с ежемесячными респираторными заболеваниями ДНК и/или ранние антигены ГВИ выявляли в крови у 37% пациентов в возрасте от 1 года до 4 лет и у 26% — старше 4 лет, тогда как у здоровых детей — только в 5,6% случаев. Еще чаще активные формы ГВИ диагностировали у детей с респираторной инфекцией, требующей госпитализации, — у 39% пациентов в возрасте от 1 года до 4 лет и у 43% — старше 4 лет.

Активные ГВИ у ЧБД часто сочетаются с другими персистирующими инфекционными агентами бактериальной, вирусной и протозойной природы. Затяжной, рецидивирующий воспалительный процесс в верхних и нижних дыхательных путях часто приводит к формированию хронической соматической патологии, в первую очередь ЛОР-органов. При обследовании ЧБД в возрасте от 3 до 6 лет мы выявляли стрептококковую инфекцию в 16%, микоплазменную — в 10%, хламидийную — в 4% случаев. У 84% детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрасте от 3 до 6 лет диагностировали хронический аденоидит с обильным ростом условно-патогенных бактериальных возбудителей у половины пациентов. У ЧБД школьного возраста персистирующие инфекции определяются реже, но отмечается высокая частота соматической патологии: хронический тонзиллит у 43% и хронический синусит у 14% детей старше 12 лет, аллергический ринит у 23% детей от 7 до 17 лет [6].

Исследования иммунного статуса ЧБД с хроническим течением ГВИ демонстрируют признаки дефицита преимущественно Т-клеточного звена. Так, в исследовании, проведенном в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в 2012 г., при обследовании 54 детей с хронической ГВИ выявлен существенный дефицит клеток с кластерами дифференцировки CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ и CD20⁺, повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в крови и резко сниженную реакцию бласттрансформации лимфоцитов, стимулированных фитогемагглютинином [7]. Данные катамнестического наблюдения за детьми после перенесенного инфекционного мононуклеоза (ИМ), вызванного первичной ВЭБ-инфекцией, подтвердили прогнозируемые риски хронического течения ГВИ у детей с низким уровнем атипичных мононуклеаров, менее 7,4% от всех Т-цитотоксических лимфоцитов (процент CD8⁺AM от CD45RA), а также с иммунорегуляторным индексом более 1,2 [8]. В исследовании принимали участие дети с первым эпизодом ИМ, поступившие в инфекционные отделения в разгар болезни. У 16 (15%) пациентов более 6 мес. сохранялись клинические проявления в виде лимфаденопатии, тонзиллита, субфебрилитета, а также обнаруживались лабораторные маркеры активной ГВИ. Анализ показал, что наибольший риск формирования хронической ГВИ у детей имеется при ИМ ВЭБ-этиологии, особенно первич-

ной в моноварианте: у 8 (27,6%) из 29 детей с моно-ВЭБ-инфекцией не отмечалось клинико-лабораторного выздоровления спустя 6 мес. после перенесенного заболевания [8].

В работе И.В. Нестеровой и соавт. [9] также продемонстрирована недостаточность противовирусного иммунитета при обследовании 198 взрослых пациентов, страдающих хроническими моно- и микст-ГВИ: нарушения индуцированной продукции интерферона α и γ , дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов, дефицит естественных киллерных клеток и/или неадекватное отсутствие их активации, нейтропения [9].

Таким образом, терапия пациентов с рекуррентным течением респираторных инфекций представляет собой трудную задачу в связи с наличием иммунодефицитного состояния, персистирующей, как правило, сочетанной инфекции, сопутствующей соматической патологии. Эффективность лечения в большой степени зависит от качества клинической и лабораторной диагностики.

В настоящее время в терапии хронических заболеваний, ассоциированных с ГВИ, при сохранении доказанной вирусной активности применяют противовирусные препараты из группы ациклических аналогов нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, валацикловир, валганцикловир, фамцикловир); ациклических аналогов нуклеотидов (цидофовир, адефовир); аналогов пирозидов (фоскарнет). Данные препараты подавляют репликативную активность вируса на период лечения, однако не позволяют добиться эрадикации возбудителя. В педиатрии вышеперечисленные препараты, за исключением ацикловира, используются по узким показаниям при тяжелых формах и жизнеугрожающих состояниях из-за своей токсичности и побочных эффектов. Несмотря на рост частоты выявления резистентных штаммов, ацикловир, как правило, высокоэффективен в отношении вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, в меньшей степени — в отношении ВЭБ и ВГЧ 3-го типа, в терапии которых используют высокие дозы препарата.

Применение новых высокотехнологичных методов таргетной терапии ГВИ препаратами моноклональных антител, иммунной клеточной CD8⁺-терапии, трансплантации костного мозга ограничено в силу технических сложностей, отсутствия стандартизированных методов и показано главным образом лицам с выраженными нарушениями иммунитета, гемофагоцитозом, посттрансплантационными лимфолиферативными заболеваниями [10]. Разработана и широко используется в практике неспецифическая и специфическая иммунотерапия хронических ГВИ с использованием рекомбинантных цитокинов (интерферона α , интерлейкинов — ронколейкина, беталейкина), индукторов интерферонов, внутривенных иммуноглобулинов, вакцины против ВПГ 1-го и 2-го типа.

Одним из наиболее часто используемых препаратов с неспецифическим противовирусным и иммуномодулирующим действием является инозин пранобекс (Нормомед[®], АО «Валента Фарм»), способный стимулировать активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, повышать продукцию IgG, интерферона γ , интерлейкинов (ИЛ) 1 и 2, потенцировать хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Эффективность инозина пранобекса и препарата Нормомед[®] в частности продемонстрирована при терапии хронических и рецидивирующих ГВИ, в том числе у ЧБД [11–13].

В работе Э.Н. Симованьян и соавт. [14] показано, что применение инозина пранобекса в комбинации с ин-

терфероном α_{2b} в группе детей с острой ВЭБ-инфекцией способствовало достоверному сокращению длительности лихорадки, катарального синдрома, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии по сравнению с группой пациентов, которым назначали только интерферон α_{2b} . Иммуномодулирующая активность препарата проявлялась повышением количества иммунокомпетентных клеток, синтеза иммуноглобулинов А, М, G, интерферонов α и γ [14]. Аналогичные исследования сравнительной эффективности монотерапии инозином пранобексом, интерфероном α и их комбинацией проведены А.Е. Митрофановым и соавт. [15]. В группе больных, получающих комбинированную терапию, отмечен более высокий терапевтический эффект — выраженная положительная динамика клинических и лабораторных проявлений заболевания по сравнению с детьми, получавшими монотерапию.

Эффективность различных схем терапии с использованием инозина пранобекса, рекомбинантного интерферона α_{2b} , меглума акридоната, как в виде монотерапии, так и в сочетании у ЧБД с активной инфекцией, обусловленной ВГЧ-6, была показана Е.В. Мелехиной и соавт. [13].

В опубликованной нами ранее работе [4] представлены результаты дифференцированной в зависимости от этиологии персистирующей инфекции этиотропной и иммунотропной терапии ЧБД. Комбинированные схемы включали в себя поэтапное применение препаратов интерферона α_{2b} и индукторов интерферона меглума акридоната, тилорона либо инозина пранобекса. Дополнительно ацикловир получали пациенты с инфекцией, вызванной ВЭБ и ВПГ-1, -2. По показаниям часть детей получали антибактериальные препараты. Представленная комбинированная терапия ЧБД позволила в 78% случаев достигнуть стабильной (при наблюдении в течение года) нормализации состояния — купирования катарального, лимфолиферативного и астенического синдромов, снижения частоты эпизодов острых респираторных инфекций.

У части детей, несмотря на проведенную комплексную, иногда повторными курсами, терапию, сохранялись симптомы хронического или рецидивирующего заболевания и лабораторные признаки активности ГВИ. Можно предположить, что низкая эффективность терапии у таких детей связана со значимыми врожденными дефектами иммунной системы. В рамках проекта по изучению причин рекуррентных респираторных инфекций у детей у некоторых из таких пациентов было проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК на предмет наличия мутаций в генах, ассоциированных с ПИД.

Цель исследования: установить спектр редких вариантов генов, ассоциированных с развитием ПИД, выявленных у ЧБД с упорной, активной персистенцией ГВИ, не ответивших на повторные курсы противовирусной и иммунотропной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК 33 пациентов, из них 17 (51,5%) мальчиков, в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст $6,8 \pm 1,2$ года) с хронической ГВИ и рекуррентным течением респираторных инфекций, рефрактерных к проводимой этиотропной и иммунотропной терапии.

Таблица 1. Редкие варианты генов ПИД с аутосомно-доминантным наследованием, выявленные у ЧБД с хронической ГВИ**Table 1.** Rare variants of PID-associated genes with autosomal dominant inheritance, detected in FIC with chronic HVI

Возраст, годы Age, years	Хроническая вирусная инфекция / Chronic viral infection	Клиническая характеристика Clinical pattern	Ген, вариант, значимость / Gene, variant, significance	ПИД / PID
5	ВГЧ-6 HHV-6	Частые ОРИ, тяжелая дизентерия с менингоэнцефалитом в 8 мес., повторный менингоэнцефалит в 2 года Frequent ARIs, severe dysentery with meningoencephalitis at 8 months of age, recurrent meningoencephalitis at 2 years of age	<i>TNFRSF13B</i> p.Cys104Arg патогенный / pathogenic	Дефицит TAC1 (общий переменный иммунодефицит 2) / TAC1 deficiency (common variable immunodeficiency 2)
			<i>NOD2</i> p.Leu1007fs VUS	Фактор риска болезни Крона Risk factor of Crohn's disease
3	ЦМВ, ВГЧ-6 CMV, HHV-6	С 2 мес. ангины, лихорадки, ХБМА, аденоиды 3-й степени Beginning from 2 months of age, frequent sore throat, fever, CDTA, grade 3 adenoids	<i>TRAF3</i> p.Arg118Trp патогенный / pathogenic	TRAF3-дефицит (дефект врожденного иммунитета) / TRAF3-deficiency (defect of innate immune system)
			<i>TNFRSF1A</i> p.Arg121Gln патогенный / pathogenic	Периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF (TRAPS) / TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)
6	ВЭБ, ВГЧ-6 EBV, HHV-6	Ежемесячно ОРЗ, ХБМА. Аденомотомия без эффекта, повторный рост аденоидов ARIs occurred every month. Adenoidectomy was ineffective; adenoid regrowth	<i>FAS</i> p.Glu194Lys VUS	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром типа IA Autoimmune lymphoproliferative syndrome of, type IA
7	ВЭБ EBV	Отиты, тонзиллиты, синуситы с лихорадкой с 4 лет, АБТ до 8–9 раз в год / Recurrent otitis, tonsillitis, sinusitis with fever beginning from 4 years of age, ABT up to 8 or 9 times per year	<i>C3</i> p.Val555Ile VUS	Дефицит C3 компонента комплемента Complement component C3
16	ВЭБ EBV	Ежемесячно ОРЗ, артралгии, хронический тонзиллит, субфебрилитет / ARIs occurred every month, arthralgia, chronic tonsillitis, subfebrile condition	<i>AIRE</i> p.Val301Met VUS	Аутоиммунная полиэндокринопатия с кандидозом и эктодермальной дистрофией / Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: VUS — вариант неопределенной (или неизвестной) значимости, ХБМА — хроническая болезнь миндалин и аденоидов, АБТ — антибактериальная терапия.

Note. Herein and in table 2, 3: HVI — herpesvirus infection, VUS — variant of uncertain (or unknown) significance, CDTA — chronic disease of tonsils and adenoids, ABT — antibacterial therapy.

Среди обследованных детей 20 (61%) страдали от ежемесячных респираторных заболеваний. Хроническая болезнь миндалин и аденоидов с гипертрофией 2–3-й степени была диагностирована у 9 (27,3%) детей. У 4 (12,1%) пациентов проведена аденомотомия, причем у 3 (9,1%) без эффекта: дети продолжали болеть с той же частотой, что и до операции, у 2 (6%) отмечали повторный рост аденоидов. Рецидивирующие гнойные отиты регистрировали у 5 (15,2%) детей, катаральные — у 3 (9,1%), повторные пневмонии — у 2 (6,1%), бронхиты — у 3 (9,1%), рецидивирующее течение хронического тонзиллита — у 6 (18,2%), гнойные синуситы — у 3 (9,1%). У 6 (18,2%) пациентов ежемесячные заболевания сопровождались артралгиями. Трое (9,1%) пациентов страдали от частых обострений лабиального герпеса, 1 (3%) ребенок перенес неврит лицевого нерва герпетической этиологии, 2 (6,1%) ребенка — герпетический менингоэнцефалит.

Хроническая ВЭБ-инфекция была диагностирована у 24 (73%) пациентов, из них у 9 (27,3%) — как моноинфекция, у 4 — в сочетании с ЦМВ, у 7 — в сочетании с ВГЧ-6, у 4 — в сочетании с ЦМВ и ВГЧ-6. Активная персистенция ВГЧ-6 в моноварианте выявлена у 3 (9,1%) детей, ЦМВ — у 2. Сочетание ЦМВ и ВГЧ-6 отмечалось у 1 ребенка. У всех пациентов исключены ВИЧ-инфекция и туберкулез.

Несмотря на повторные курсы противовирусной (в случае ВЭБ и ВПГ — ацикловиrom) и иммунотропной терапии препаратами рекомбинантного интерферона α и индукторами интерферона меглумина акридон-ацетата, тилорона либо инозина пранобекса, у данных пациентов было отмечено лишь слабое или кратковременное урежение эпизодов заболеваний, сохранялась репликативная активность герпесвирусов. Почти все (94%) дети получали многочисленные курсы антибактериальной терапии, до 6–10 курсов в год.

В качестве метода исследования использовано таргетное мультигенное секвенирование на платформе Illumina, методика анализа была описана ранее [16]. Исследованы 338 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов. Всеми родителями (или пациентами старше 15 лет совместно с родителями) подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку личных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 25 (76%) детей были выявлены редкие варианты генов, ассоциированных с ПИД. Патогенные / вероятно патогенные варианты генов ПИД с аутосом-

Таблица 2. Гетерозиготное носительство патогенных вариантов генов и вариантов неопределенной значимости, ассоциированных с аутосомно-рецессивными ПИД у ЧБД с хронической ГВИ

Table 2. Heterozygous carriage of pathogenic genetic variants and variants of uncertain significance associated with autosomal recessive PID in FIC with chronic HSV infection

Возраст, годы / Age, years	Хроническая вирусная инфекция Chronic viral infection	Клинические проявления Clinical manifestations	Ген, вариант, значимость Gene, variant, significance	Ассоциированный ПИД Associated PID
2	ВЗБ, ЦМВ, рецидивирующий лабиальный герпес EBV, CMV, recurrent labial herpes	С 3 мес. ежемесячные ОРЗ, с 9 мес. бронхиты, 2 мес. пневмонии за год / Beginning from 3 months of age, ARIs occurred every month, from 9 months of age — bronchitis, two-month pneumonia per year	<i>DCLRE1C</i> p.Ser520fs патогенный / pathogenic	Дефицит DCLRE1C (Artemis) — тяжелый комбинированный иммунодефицит DCLRE1C (Artemis) deficiency — severe combined immunodeficiency
5	ВЗБ, ВГЧ-6 / EBV, HHV-6	Ежемесячные респираторные и кишечные инфекции, требующие АБТ / Respiratory and intestinal infections requiring ABT occurred every month	<i>DCLRE1C</i> p.Gly33Arg патогенный / pathogenic	
2	ВГЧ-6 / HHV-6	Длительный субфебрилитет, ОРВИ ежемесячно, ангины, миелопатия в 2 года Prolonged subfebrile condition, ARIs occurred every month, sore throats, myelopathy at 2 years of age	<i>BLM</i> p.Gln548* патогенный / pathogenic	Синдром Блума — комбинированный иммунодефицит, ассоциированный с синдромальными проявлениями. Риск неоплазии Bloom's syndrome — combined immunodeficiency associated with the syndrome manifestations. Risk of neoplasia
			<i>NOD2</i> p.Leu1007fs VUS	Фактор риска болезни Крона Risk factor of Crohn's disease
13	ВЗБ / EBV	Хронический тонзиллит, ежемесячные ОРЗ с АБТ* / Chronic tonsillitis, ARIs with ABT* occurred every month	<i>RAG1</i> p.Met1006Val VUS	Дефицит RAG 1 AP (комбинированный ПИД) / RAG 1 AR deficiency (combined PID)
			<i>NCF2</i> p.Thr361Ser VUS	Дефект фагоцитов Phagocyte defects
			<i>HPS3</i> p.His444Asn VUS	Синдром Германски — Пудлака 3-го типа Hermansky-Pudlak syndrome, type 3
13	ЦМВ + ВПГ-1 (нейропатия лицевого нерва) CMV + type 1 HSV-1 (facial nerve paralysis)	Ежемесячные ОРЗ, гнойные отиты, герпес (неврит лицевого нерва), хронический тонзиллит / ARIs occurred every month, suppurative otitis, herpes (facial nerve paralysis), chronic tonsillitis	<i>MBL2</i> p.Gly54Asp	Дефицит маннозсвязывающего лектина Mannose-binding lectin deficiency

но-доминантным типом наследования, потенциально соответствующие диагнозу ПИД, выявлены у 2 (6,1%) пациентов (табл. 1). У девочки 5 лет с двумя эпизодами тяжелой формы инфекционного заболевания, осложненного менингоэнцефалитом, в анамнезе выявлен патогенный вариант гена *TNFRSF13B*, ассоциированного с общим переменным иммунодефицитом. У девочки 3 лет выявлен гетерозиготный вариант *TNFRSF1A*, многократно описанный как мутация (с неполной пенетрантностью), приводящая к развитию семейной периодической лихорадки (TRAPS-синдром), и редкий гетерозиготный вариант *TRAF3*, описанный как фактор риска герпетического энцефалита. Еще у 3 детей выявлены варианты неопределенной значимости генов *FAS*, *C3* и *AIRE*.

У 5 (15%) пациентов с рекуррентным течением респираторных инфекций выявлено гетерозиготное носительство редких вариантов генов, ассоциированных с аутосомно-рецессивными ПИД, у одного из них — в сочетании с носительством варианта *NOD2* p.Leu1007fs (табл. 2).

У 18 (54,5%) ЧБД с хронической ГВИ выявлено носительство вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными нарушениями (табл. 3), иногда в сочетании с мутациями в других генах (см. табл. 1 и 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование генов, ассоциированных с ПИД, у ЧБД с хроническим течением ГВИ показывает, что наиболее часто такие пациенты являются носителями редких вариантов генов неопределенной (или неизвестной) значимости — VUS (variant of uncertain (or unknown) significance) — вариантов, которые по одним данным считаются клинически не значимыми (выявлены у здоровых людей), по другим — вызывают заболевание с повышенной пенетрантностью, т. е. являются фактором риска развития данного заболевания, которое реализуется при наличии других врожденных и приобретенных факторов. К таким факторам относятся инфекционные агенты.

Таблица 3. Редкие варианты генов, ассоциированных с аутовоспалительными нарушениями, выявленные у ЧБД с хронической ГВИ**Table 3.** Rare genetic variants associated with autoinflammatory disorders detected in FIC with chronic HVI

Хроническая вирусная инфекция Chronic viral infection	Клинические проявления Clinical manifestations	Ген, вариант Gene, variant	Тип наследования Type of inheritance
ВЗБ, ЦМВ, ВГЧ-6 EBV, CMV, HHV-6	Тонзиллиты, стоматиты ежемесячно по типу PFAPA с 2 лет / Tonsillitis, stomatitis of PFAPA type occurred every month beginning from the age of 2 years	<i>LPIN2</i> p.Leu504P	AP / AR
ВЗБ / EBV	ХБМА, лихорадки, аденотомия в 6 лет с эффектом CDTA, fever, effective adenectomy at 6 years	<i>NLRP3</i> p.Gln705Lys	AD / AD
ВЗБ, ВГЧ-6 / EBV, HHV-6	Лихорадки по типу КАПС, частые ОРЗ с АБТ, астма, аллергический ринит / CAPS-type fever, frequent ARIs with ABT, asthma, allergic rhinitis		
ВЗБ, рецидивирующий лабиальный герпес / EBV, recurrent labial herpes	Приступы слабости, ломота, длительно протекающие ОРИ, хронический тонзиллит, субфебрилитет / Fatigue episodes, aches, prolonged ARIs, chronic tonsillitis, subfebrile conditions		
ВЗБ / EBV	ОРЗ с лихорадками, субфебрилитет, артралгии, миалгии, АБТ до 10 раз в год ARIs with fever, subfebrile conditions, arthralgia, myalgia, ABT up to 10 times per year	<i>NLRP3</i> p.Gln705Lys гомозигота / homozygote	AD / AD
Рецидивирующий лабиальный герпес до 7 лет Recurrent labial herpes before the age of 7 years	Ежемесячно лихорадки по типу PFAPA и артралгии до 10–12 лет, затем субфебрилитеты PFAPA-type fever and arthralgia occurred every month before the age of 10–12 years, later — subfebrile conditions		
ВЗБ / EBV	Ежемесячные ОРЗ с лихорадкой, ХБМА, часто АБТ, отиты / ARIs with fever occurred every month, CDTA, frequent ABT, otitis	<i>NLRP4</i> p.Gly786Val	AD / AD
ВЗБ, ВГЧ-6 / EBV, HHV-6	Лихорадки по типу PFAPA, артралгии / PFAPA-type fever, arthralgia	<i>MEFV</i> p.Thr767Ile	AD/AP / AD/AR
ВЗБ, ЦМВ / EBV, CMV	Ежемесячно ОРЗ, гнойные отиты, ангины, ХБМА, артралгии ARIs occurred every month, suppurative otitis, CDTA, arthralgia	<i>MEFV</i> p.Lys695Arg	
ВЗБ / EBV	Отиты, тонзиллиты, синуситы с лихорадкой с 4 лет, АБТ до 8–9 раз в год Otitis, tonsillitis, sinusitis with fever from 4 years of age, ABT up to 8 or 9 times per year		
ЦМВ / CMV	Ежемесячно ОРЗ, бронхиты, пневмония, ХБМА, целиакия ARIs occurred every month, bronchitis, pneumonia, CDTA, celiac disease	<i>NOD2</i> p.Leu1007fs	AD / AD
ВЗБ, ВГЧ-6 / EBV, HHV-6	Ежемесячно с лихорадками и АБТ, отиты, бронхиты ARIs with fever and ABT occurred every month, otitis, bronchitis	<i>NOD2</i> p.Leu1007fs p.Arg702Trp	
ВЗБ, ВГЧ-6 / EBV, HHV-6	Ежемесячно ОРЗ с АБТ, гнойные отиты ARIs with ABT occurred every month, suppurative otitis	<i>NOD2</i> p.Arg703Cys	
ВЗБ / EBV	Ежемесячно лихорадка, ХБМА, аденотомия без эффекта Fever occurred every month, CDTA, ineffective adenoidectomy	<i>NOD2</i> Ala755Val	
ВЗБ / EBV	Аллергический ринит, отиты, синуситы, реактивный артрит, боли в животе Allergic rhinitis, otitis, sinusitis, reactive arthritis, abdominal pain	<i>NOD2</i> p.G908R	

Примечание. PFAPA — синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита; КАПС — криопирин-ассоциированный периодический синдром, АД — аутосомно-доминантный, AP — аутосомно-рецессивный.

Note. PFAPA — periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis, CAPS — Cryopyrin-associated periodic syndrome, AD — autosomal dominant, AR — autosomal recessive.

Гетерозиготное носительство варианта гена, ассоциированного с ПИД с аутосомно-рецессивным наследованием, выявленное у 5 (15,2%) пациентов, не должно проявляться клинически, однако в некоторых случаях фенотипические эффекты рецессивных аллелей могут в какой-то мере влиять на функцию кодируемого белка.

Обращает на себя внимание высокая частота у ЧБД носительства редких вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными нарушениями. У большинства таких пациентов отмечались регулярные лихорадки (часто ежемесячные), которые обычно расценивались как обострение

хронической глоточной патологии или обострение хронической ГВИ; дети получали частые курсы антибактериальной терапии. Спустя несколько лет у 3 детей диагностирован синдром PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis — синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита), известный как синдром Маршалла, у одного ребенка заподозрен криопирин-ассоциированный периодический синдром (КАПС).

Наиболее часто выявляли вариант гена *NLRP3* p.Gln705Lys — у 5 (15,2%) детей. Данный вариант связан

с синдромом PFAPA и КАПС. По результатам исследования K. Theodoropoulou et al. [17], данный вариант наблюдался у 21 (14%) из 150 пациентов с PFAPA, у 6 (25%) из 24 пациентов с КАПС и у 15 (42%) из 36 пациентов с неопределенным аутовоспалительным заболеванием.

Редкие варианты гена *MEFV* (ген средиземноморской лихорадки) выявлены у 3 (9,2%) детей. Оба гена — *NLRP3* и *MEFV*, так же как и ген *LPIN2*, редкий вариант которого в гетерозиготном состоянии выявлен у 1 ребенка, — связаны с функционированием инфламмосомы — внутриклеточной белковой платформы, ведущей к синтезу ИЛ-1 — основного провоспалительного цитокина. Мутации в этих генах, приводящие к усилению функции, ответственны за гиперактивацию иммунного ответа.

У 7 (21,2%) детей определены редкие варианты гена *NOD2*, некоторые варианты которого являются факторами риска развития болезни Крона, а также редких аутовоспалительных заболеваний, проявляющихся эпизодами лихорадки и аномального воспаления с поражением кожи, суставов и желудочно-кишечного тракта. *NOD2* является членом подсемейства Nod-подобных рецепторов, которые при взаимодействии с бактериальными продуктами активирует провоспалительный фактор транскрипции NF-κB. Вариант гена *NOD2* p. Leu1007fs выявлен у 4 (12,2%) детей. М.А. Казумян и соавт. [18] выявили повышенную встречаемость этого варианта у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

Поскольку причиной частых лихорадочных заболеваний у детей в большом проценте случаев, вероятно, является гиперактивация воспаления в ответ на инфекционный или иной фактор, возможно, следует рассмотреть новые подходы к терапии детей — носителей VUS-вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными заболеваниями, в том числе применение агонистов сигнальных рецепторов врожденного иммунитета и иных препаратов, модулирующих пути передачи сигнала.

Выводы

1. Причиной рекуррентных респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей нередко являются хронические активные ГВИ, в терапии которых максимальный эффект демонстрируют комбинированные схемы лечения иммуноотропными препаратами, в том числе препаратом Нормомед®.
2. Неэффективность терапии детей с хронической ГВИ может быть обусловлена врожденными особенностями иммунной системы и является основанием для направления ребенка на консультацию иммунолога и проведение молекулярно-генетического исследования.
3. Генетические дефекты, совместимые с диагнозом ПИД, редки (6,1%) в этой группе.
4. Выявление более чем у половины пациентов редких вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными заболеваниями, указывает на то, что под маской частых, ежемесячных заболеваний с лихорадкой может скрываться стертая, а иногда и типичная форма аутовоспалительного заболевания, несмотря на выявление у ребенка маркеров вирусных и бактериальных агентов.

Литература

1. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide. Archives of Pediatric Infectious Disease. 2016;4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinfect.31039.
2. Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann Nutr Metab. 2007;51(4):301–323. DOI: 10.1159/000107673.
3. Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии. РМЖ. 2018;26(8–1):39–45.
4. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. Детские инфекции. 2014;13(4):41–45. DOI: 10.22627/2072-8107-2014-13-4-41-45.
5. Мелехина Е.В., Николаева С.В., Солдатова Е.Ю. и др. Место инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, в детской популяции. РМЖ. 2019;10:17–21.
6. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(2):72–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77.
7. Бабаченко И.В., Левина А.С., Ушакова Г.М. и др. Опыт применения амиксина в комплексной терапии хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2012;11(2):34–37.
8. Fedyanina O.S., Filippova A.E., Demina O.I. et al. The nature and clinical significance of atypical mononuclear cells in infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children. J Infect Dis. 2021;223(10):1699–1706. DOI: 10.1093/infdis/jiaa601.
9. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018;22(2):226–234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.
10. Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешки С.Г. Принципы терапии хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(2):38–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46.
11. You Y., Wang L., Li Y. et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. J Dermatol. 2015;42(6):596–601. DOI: 10.1111/1346-8138.12845.
12. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Понежева Ж.Б., Горелов А.В. Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. РМЖ. 2021;6:27–32.
13. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Лысенкова М.Ю., Горелов А.В. Сравнительный анализ схем терапии у детей с ежемесячными респираторными заболеваниями и реактивацией инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Вопросы практической педиатрии. 2018;13(5):74–82. DOI: 10.20958/1817-7646-2018-5-74-82.
14. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. и др. Эпштейна – Барр-вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции. 2016;15(1):15–24. DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24.
15. Митрофанов А.В., Гасилина Е.С., Китайчик С.М. и др. Сравнительная эффективность противовирусной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Практическая медицина. 2012;7–2(63):63.
16. Susptsin E.N., Guseva M.N., Kostik M.M. et al. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. Clin Genet. 2020;98(3):231–239. DOI: 10.1111/cge.13789.
17. Theodoropoulou K., Wittkowski H., Busso N. et al. Increased Prevalence of NLRP3 Q703K Variant Among Patients With Autoinflammatory Diseases: An International Multicentric Study. Front Immunol. 2020;11:877. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00877.
18. Казумян М.А., Козлов И.Г., Василенок А.В. и др. Полиморфизм гена *NOD2* у детей с рекуррентными респираторными инфекциями. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022;101(2):38–43. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-2-38-43.

References

1. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide. Archives of Pediatric Infectious Disease. 2016;4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinfect.31039.
2. Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann Nutr Metab. 2007;51(4):301–323. DOI: 10.1159/000107673.
3. Shubelko R.V., Zuykova I.N., Shulzhenko A.E. Human herpesviruses infections: clinical features and opportunities of therapy. RMJ. 2018;26(8–1):39–45 (in Russ.).
4. Levina A.S., Babachenko I.V. persistent infection in frequent and prolonged ill children, possibilities of etiopathogenetic therapy. Children infections. 2014;13(4):41–45 (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2014-13-4-41-45.

5. Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Soldatova E.Ju. et al. Human herpesvirus 6 variant A/B infections in child population. *RMJ*. 2019;10:17–21 (in Russ.).
6. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyanitov E.N. The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2017;62(2):72–77 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77.
7. Babachenko I.V., Levina A.S., Ushakova G.M. et al. *Children infections*. 2012;11(2):34–37 (in Russ.).
8. Fedyanina O.S., Filippova A.E., Demina O.I. et al. The nature and clinical significance of atypical virus infections in infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children. *J Infect Dis*. 2021;223(10):1699–1706. DOI: 10.1093/infdis/jiaa601.
9. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency. *RUDN Journal of Medicine*. 2018;22(2):226–234 (in Russ.) DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.
10. Yakushyna S.A., Kisteneva L.B., Chesnyk S.G. Principles of the treatment of chronic Epstein-Barr virus infection and associated diseases. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(2):38–46 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46.
11. You Y., Wang L., Li Y. et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol*. 2015;42(6):596–601. DOI: 10.1111/1346-8138.12845.
12. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Ponezheva Zh.B., Gorelov A.V. Inosine pranobex experience in children with recurrent respiratory infections. *RMJ*. 2021;6:27–32 (in Russ.).
13. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Lysenkova M.Yu., Gorelov A.V. A comparative analysis of therapeutic regimens in children with monthly respiratory infections and reactivation of infection caused by human herpesvirus type 6. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):74–82 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-74-82.
14. Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V. et al. Epstein-Barr Virus Infection in Children: Improving the Diagnosis and Treatment Program. *Children infections*. 2016;15(1):15–24 (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24.
15. Mitrofanov A.V., Gasilina E.S., Kitajchik S.M. et al. Comparative efficacy of antiviral therapy for infectious mononucleosis in children. *Journal of practical medicine*. 2012;7–2(63):63 (in Russ.).
16. Suspitsin E.N., Guseva M.N., Kostik M.M. et al. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. *Clin Genet*. 2020;98(3):231–239. DOI: 10.1111/cge.13789.
17. Theodoropoulou K., Wittkowski H., Busso N. et al. Increased Prevalence of NLRP3 Q703K Variant Among Patients With Autoinflammatory Diseases: An International Multicentric Study. *Front Immunol*. 2020;11:877. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00877.
18. Kazumian M.A., Kozlov I.G., Vasilenok A.V. et al. NOD2 gene polymorphism in children with recurrent respiratory infections. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2022;101(2):38–43 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-2-38-43.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Левина Анастасия Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; врач-инфекционист консультативно-диагностической поликлиники ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; ORCID iD 0000-0003-0470-0672.

Бабаченко Ирина Владимировна — д.м.н., профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; профессор, заведующая отделом капельных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; ORCID iD 0000-0002-1159-0515.

Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; заместитель директора по научной работе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; ORCID iD 0000-0001-8927-3176.

Чеботарева Татьяна Александровна — д.м.н., профессор, профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-6607-3793.

Демина Ольга Игоревна — к.м.н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-9511-0995.

Контактная информация: Левина Анастасия Сергеевна, e-mail: rossii@mail.ru.

Источник финансирования: работа поддержана грантом РФФ 15-15-00079. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 03.10.2022.

Поступила после рецензирования 26.10.2022.

Принята в печать 21.11.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Anastasia S. Levina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; infectious disease specialist of the consulting and diagnostic polyclinic, Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 9, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0470-0672.

Irina V. Babachenko — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; Head of the Department of Droplet Infections, Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 9, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1159-0515.

Natalia V. Skripchenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation; Head of the Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; Deputy Director for Research, Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 9, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8927-3176.

Tatyana A. Chebotareva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6607-3793.

Olga I. Demina — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9511-0995.

Contact information: Anastasia S. Levina, e-mail: rossii@mail.ru.

Financial Disclosure: the research is supported by RSF Grant 15-15-00079. No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 03.10.2022.

Revised 26.10.2022.

Accepted 21.11.2022.