

© Коллектив авторов, 2011

М.В. Мазаева, Г.О. Бронин, Т.А. Высоцкая, Ф.З. Магомедова,  
Г.Н. Чувиров, К.Л. Кондратчик

## ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГУ ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития РФ, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ, МНЦ «МедБиоСпектр», Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Цель данного исследования – изучение особенностей клинической картины, диагностики и лечения герпесвирусных (ГВ) инфекций у детей, больных острым лейкозом (ОЛ). Авторы выполнили ретроспективный анализ историй болезни 72 детей, больных ОЛ, которым проводилось серологическое обследование на наличие антител к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, 2), вирусу Эпштейна–Барра (ЭБВ), цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), до начала лечения основного заболевания и при развитии эпизода фебрильной лихорадки (ЭФЛ) в процессе программной полихимиотерапии ОЛ. Реактивация ЭБВ-инфекции у обследованных больных встречалась достоверно чаще, чем реактивация ВПГ- и ЦМВ-инфекций ( $p < 0,05$ ). Реактивация ВПГ-инфекции встречалась достоверно чаще во время ЭФЛ по сравнению с инициальным обследованием ( $p < 0,05$ ). В клинической картине реактивации ГВ инфекций преобладали фебрильная лихорадка, стоматит и бронхолегочные поражения (острый бронхит и пневмония). Благоприятный исход исследованных нами ЭФЛ наблюдался как у детей, которые получали специфические противовирусные препараты и препараты ВВИГ, так и у детей, которые их не получали.

*Ключевые слова:* острый лейкоз, герпесвирусные инфекции, дети.

Objective of present study was to determine peculiarities of clinical presentation, diagnosis and treatments of Herpesviral (HV) infection in children with acute leukemia (AL). Authors performed retrospective analysis of patient's cards of 72 children with AL. Determination of antibodies to Herpes simplex virus (HSV) I and II type, to cytomegalovirus (CMV), to Epstein–Barr virus (EBV) and to Human herpesvirus (HHV) type 6 was performed before start of chemotherapy, and during episode of febrile fever (EFF) during program AL chemotherapy. Reactivation of EBV-infection in examined patients occurred significantly more frequently than reactivation of CMV- and HSV-infection ( $p < 0,05$ ). Reactivation of HSV-infection was significantly more frequent during EFF in comparison with initial examination ( $p < 0,05$ ). Reactivation of HV-infection presented as febrile fever, stomatitis and bronchopulmonary pathology (acute bronchitis and pneumonia). Favorable outcome of EFF in examined patients occurred both in children treated by special antiviral preparations and IVIG and in patients without such treatment.

*Key words:* acute leukemia, herpesviral infections, children.

За последние годы, благодаря применению современной программной полихимиотерапии (ПХТ), в нашей стране были достигнуты значительные успехи в лечении острых лейкозов (ОЛ) у детей [1]. Тем не менее инфекционные осложнения (ИО) до сих пор являются одной из наиболее частых причин смерти детей с ОЛ [2]. В структуре ИО у детей с ОЛ, получающих стандартную ПХТ, тра-

диционно наибольшее внимание уделяется бактериальным и грибковым инфекциям. Вместе с тем у детей с ОЛ могут развиваться различные вирусные инфекции (ВИ). Результаты исследования ИО у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), в задачи которого входило обследование на ВИ, показывают, что ВИ встречаются в 13% ИО, при этом в структуре смертности от ИО 31% отводит-

### **Контактная информация:**

**Бронин Глеб Олегович** – к.м.н., доц. каф. факультетской педиатрии п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития  
Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9  
Тел.: (499) 237-44-14, E-mail: gleb-bronin@ya.ru  
Статья поступила 10.10.11, принята к печати 25.01.12.

ся ВИ [3]. По данным другого исследования, ИО у детей с ОЛЛ из 85 инфекционных эпизодов 15 (17,6%) имели вирусную этиологию [4].

Особое положение среди всех ВИ занимают инфекции, вызываемые представителями семейства герпесвирусов (ГВ). На сегодняшний день известно 8 представителей семейства ГВ, патогенных для человека: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и 2), вирус герпеса человека 3-го типа или вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (ВГЧ-3), вирус Эпштейна–Барра (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-6 и 7), вирус герпеса человека 8-го типа, ассоциированный с возникновением саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных лиц. В целом инфицированность населения ГВ очень высокая и составляет от 80 до 100% [5]. Общим для всех ГВ является то, что после перенесенной первичной инфекции вирус не элиминируется из организма, а сохраняется в клетках тропных органов и тканей в латентном состоянии. В норме находящийся в организме вирус индуцирует возникновение иммунного ответа, который осуществляется цитотоксическими Т-лимфоцитами, натуральными киллерами и антителами, продуцируемыми В-клетками. При ослаблении иммунной защиты вирус покидает место латенции, тогда возникает реактивация инфекции. У больных ОЛ имеют различные нарушения в иммунной системе, связанные с активностью опухоли в дебюте заболевания и действием химиопрепаратов в последующем во время лечения, поэтому ГВ инфекции у них могут характеризоваться тяжелым течением или протекать в атипичной форме [6, 7].

Диагностика ГВ инфекций зачастую представляет большие сложности: это связано с отсутствием каких-либо четких клинических критериев для назначения лабораторного обследования и выбора самого метода исследования (поиск антител или ДНК вируса с помощью полимеразной цепной реакции – ПЦР), выбора диагностического материала, а также неоднозначностью трактовки полученных результатов. Так, для постановки диагноза вирусной пневмонии требуется поиск ДНК вируса в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) – обнаружение ДНК вируса в крови или IgM к возбудителю являются лишь основанием для предположения вирусной этиологии очага инфекции [8].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей клинической картины, диагностики и лечения ГВ инфекций у детей, больных ОЛ.

#### Материалы и методы исследований

В ретроспективный анализ историй болезни были включены 72 ребенка, больных ОЛ (54 – ОЛЛ, 18 – острым нелимфобластным лейкозом – ОНЛЛ), в возрасте от 3 мес до 17 лет, находившихся на лечении в гематологическом отделении Морозовской детской городской клинической

больницы. Дети проходили лечение ОЛ по программам протоколов ALL-MB 2002/2008 и ALL-BFM-2004 при ОЛЛ и ОНЛЛ соответственно. Больные с рецидивом ОЛЛ лечились по протоколу ALL-REZ-BFM 2002 или получали ротирующие курсы по протоколу № 13 ПОГ. Критерием включения в исследование было проведение серологического обследования методом иммуноферментного анализа. Мы определяли уровни IgG и IgM к ВПГ-1 и 2, ЦМВ и ВГЧ-6: при выявлении только IgM диагностировалась первичная инфекция, только IgG – перенесенная инфекция; реактивация инфекции определялась при обнаружении IgM и IgG, а также при нарастании титра IgG.

Диагностику ЭБВ-инфекции осуществляли на основании обнаружения IgG и IgM к капсидному (VCA), раннему (EA) и ядерному (EBNA) антигенам ЭБВ. В результате выявления тех или иных антител выделялись следующие формы ЭБВ-инфекции: отсутствие инфицирования, первичная инфекция, перенесенная инфекция и реактивация инфекции. Мы использовали алгоритм, предложенный Buisson et al. [9], с некоторыми модификациями. Первичная ЭБВ-инфекция диагностировалась на основании обнаружения IgM или IgG к VCA, при отсутствии IgG к EBNA. У детей, у которых при первичном обследовании были выявлены IgM к EBNA, мы определяли инициальную реактивацию ЭБВ-инфекции. Реактивация ЭБВ-инфекции в эпизоде фебрильной лихорадки (ЭФЛ) диагностировалась на основании нарастания титров антител IgG к VCA и/или EBNA в ЭФЛ по сравнению с инициальным уровнем (при условии обнаружения IgG к VCA и IgG к EBNA), либо на основании появления IgM к EBNA. У детей, которые обследовались только на наличие IgM к VCA, мы делали заключение о наличии или отсутствии текущего первичного инфицирования. Обследование выполняли в 2 этапа: при поступлении и при развитии ЭФЛ. За ЭФЛ мы принимали повышение температуры тела выше 38 °С. В исследование не включались дети, у которых лихорадка возникала как реакция на введение лекарственных препаратов (в частности, цитозара). Часть больных обследовались только инициально, часть – инициально и при развитии одного ЭФЛ, часть – инициально и при развитии двух ЭФЛ, часть – только во время ЭФЛ (табл. 1).

У всех детей оценивали клинические данные (фебрильная лихорадка, субфебрильные подъемы температуры тела, наличие инфекционных очагов), показатели общего анализа крови (абсолютное количество лимфоцитов) и биохимического анализа крови:  $\gamma$ -глутамилтрансфераза (ГГТФ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ),  $\alpha$ -амилаза. Оценивали длительность лихорадки и существования того или иного инфекционного очага, длительность лимфопении (количество дней до дня исследования на ГВ инфекции, когда абсолютное содержание лимфоцитов в 1 мкл крови было менее 1000), а также длительность повышения перечисленных выше биохимических маркеров. При однократном повышении температуры

Таблица 1

## Характеристика больных в зависимости от спектра серологического обследования

Возбудители	Класс антител	Период исследования	Количество детей
ЭБВ	IgM и IgG к VCA, EA, EBNA	Только инициально	1
		Только в ЭФЛ	5
		Инициально и в 1 ЭФЛ	7
		Инициально, в 1 и 2 ЭФЛ	7
	<b>Всего</b>	<b>20 (41 случай обследования)</b>	
	IgM к VCA	Только инициально	26
		Только в 1 ЭФЛ	5
		В 1 и 2 ЭФЛ	2
<b>Всего</b>		<b>33 (35 случаев обследования)</b>	
ВГЧ-6	IgM, IgG	Только инициально	1
		Только в ЭФЛ	5
		Инициально и в 1 ЭФЛ	7
		Инициально, в 1 и 2 ЭФЛ	7
	<b>Всего</b>	<b>20 (41 случай обследования)</b>	
ВПГ-1, ВПГ-2	IgG к ВПГ-1 и 2, IgM к ВПГ	Только инициально	33
		Инициально и в 1 ЭФЛ	6
		Инициально, в 1 и 2 ЭФЛ	3
		Только в 1 ЭФЛ	8
		В 1 и 2 ЭФЛ	2
<b>Всего</b>	<b>52 (66 случаев обследования)</b>		
ЦМВ	IgM, IgG	Только инициально	27
		Инициально и в 1 ЭФЛ	6
		Инициально, в 1 и 2 ЭФЛ	0
		Только в 1 ЭФЛ	8
		В 1 и 2 ЭФЛ	4
<b>Всего</b>	<b>45 (55 случаев обследования)</b>		

тела выше 38,5 °С или нескольких подъемах до 38 °С в течение суток у всех больных осуществляли забор крови для бактериологического исследования. Терапия ЭФЛ у большинства больных проводилась эмпирически – антибактериальными препаратами широкого спектра действия и противогрибковыми препаратами. Ацикловир был назначен в 10 случаях. Препараты внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) были назначены в 27 случаях. Оценку эффективности противомикробной терапии осуществляли на основании купирования лихорадки и исчезновения очагов инфекции.

### Результаты

Из 41 случая обследования на 3 типа антител к ЭБВ выявлены 2 случая (4,9%) первичной ЭБВ-инфекции (у одного ребенка, обследованного с интервалом в 12 дней), 14 случаев реактивации ЭБВ-инфекции (34,1%) и 25 случаев перенесенной ЭБВ-инфекции. Из 14 случаев реактивации ЭБВ-инфекции 6 случаев выявлены при инициальном обследовании (40%), 8 – при обследовании во время ЭФЛ (42,1%). Значимых различий в частоте обнаружения первичной инфекции и реактивации при поступлении и во время инфекционных эпизодов не выявлено ( $p > 0,05$ ). При сравнении частоты реактивации ЭБВ-, ВГЧ-6-, ВПГ- и ЦМВ-инфекций у обследованных больных между

собой мы обнаружили, что реактивация ЭБВ-инфекции встречалась достоверно чаще, чем реактивация ВПГ- и ЦМВ-инфекций ( $p < 0,05$ ). Из 35 случаев обследования только на IgM к VCA были выявлены 5 случаев первичной ЭБВ-инфекции: 2 – при первичном обследовании, 3 – во время ЭФЛ. Все 7 случаев первичной ЭБВ-инфекции диагностированы у детей с ОЛЛ, лимфопения имела место в 5 случаях (табл. 2). Реактивация ЭБВ-инфекции в 7 случаях выявлена у детей с ОЛЛ (лимфопения есть – 4 случая, лимфопения нет – 3 случая), в 7 – у детей с ОНЛЛ (лимфопения есть – 5 случаев, лимфопения нет – 2 случая) (табл. 2). В клинической картине 6 случаев первичной ЭБВ-инфекции преобладали фебрильная лихорадка (4 случая) и субфебрильная температура (3 случая). В 2 случаях из 6 диагностировали стоматит, бронхит, пневмонию, энтероколит, гепатоспленомегалию и отсутствие клинических симптомов. У больных с реактивацией ЭБВ-инфекции наиболее часто выявлялись фебрильная лихорадка (71,4%), стоматит (35,7%), бронхит (28,6%), а также отсутствие каких-либо клинических проявлений (21,4%). Однако достоверных различий в частоте встречаемости данных клинических признаков у больных с реактивацией и у больных с перенесенной ЭБВ-инфекцией не получено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

**Распределение больных ОЛ с первичной ЭБВ-инфекцией и реактивацией ЭБВ, ВГЧ-6, ВПГ- и ЦМВ-инфекций в зависимости от диагноза основного заболевания и наличия или отсутствия лимфопении**

Серологический статус	ОЛЛ, протоколы ALL-MB 2002/2008			ОНЛЛ, протокол AML-BFM 2004		
	лимфопения есть	лимфопении нет	всего, %	лимфопения есть	лимфопении нет	всего, %
Первичная ЭБВ-инфекция	2	5	100	0	0	0
Реактивация ЭБВ	4	3	50	5	2	50
Реактивация ВГЧ-6	1	3	40	6	0	60
Реактивация ВПГ	4	1	62,5	3	0	37,5
Реактивация ЦМВ	1	1	50	1	1	50

На антитела к ВГЧ-6 были обследованы 20 детей (41 случай обследования). В 10 случаях выявлена реактивация ВГЧ-6 инфекции (24,4%): в 6 случаях – при поступлении (40%) и 4 – во время ЭФЛ (21%). В 31 случае диагностирована перенесенная ВГЧ-6 инфекция. Значимые различия в частоте обнаружения реактивации данной инфекции при поступлении и во время инфекционных эпизодов не выявлялись ( $p > 0,05$ ). Первичная ВГЧ-6 инфекция не была диагностирована ни в одном случае обследования. 4 случая реактивации ВГЧ-6 инфекции выявлены у детей с ОЛЛ (один случай – лимфопения есть, 3 случая – лимфопении нет), в 6 – у детей с ОНЛЛ (во всех 6 случаях имелась лимфопения) (табл. 2). Среди клинических проявлений реактивации ВГЧ-6 инфекции преобладали фебрильная лихорадка (60%), субфебрильная температура (40%), стоматит (40%), бронхит (30%) и пневмония (20%). При сравнении частоты выявления различных клинических и лабораторных признаков у больных с реактивацией и у больных с перенесенной ВГЧ-6 инфекцией нами было выявлено, что у больных с реактивацией ВГЧ-6 инфекции продолжительность повышения таких ферментов, как АЛТ и ГГТФ, была достоверно больше, чем у больных с перенесенной ВГЧ-6 инфекцией ( $p < 0,05$ ).

Из 66 случаев обследования на антитела к ВПГ выявлены 23 случая отсутствия антител, 35 случаев перенесенной инфекции, 8 случаев реактивации ВПГ-инфекции (12,1%). 7 случаев реактивации ВПГ-инфекции были выявлены во время ЭФЛ (29%) и только один – при инициальном обследовании (2,4%). Таким образом, острая герпетическая инфекция достоверно чаще выявлялась во время инфекционного эпизода по сравнению с обследованием при поступлении ( $p < 0,05$ ). 5 случаев реактивации ВПГ-инфекции выявлены у детей с ОЛЛ (лимфопения есть – 4 случая, лимфопении нет – один случай), 3 – у детей с ОНЛЛ (лимфопения обнаружена во всех 3 случаях) (табл. 2). Наиболее часто выявлялись следующие клинические признаки реактивации герпетичес-

кой инфекции: фебрильная лихорадка (87,5%), субфебрильная температура (50%), бронхит (50%), энтерит (37,5%), панкреатит (37,5%), пневмония (25%). Герпетические высыпания, локализовавшиеся на волосистой части головы, были выявлены у одного ребенка. Стоматит был выявлен также у одного ребенка, который проявлялся налетами на языке, в подъязычной области, на слизистых оболочках щек, что более характерно для грибкового поражения. У одного ребенка с реактивацией герпетической инфекции был диагностирован вульвит в виде эрозий на больших половых губах. У одного ребенка отмечались явления конъюнктивита. Таким образом, мы видим, что в половине случаев реактивации ВПГ-инфекции отсутствовали специфические клинические проявления данной инфекции. Предшествующая лимфопения встречалась достоверно чаще у больных с реактивацией герпетической инфекции по сравнению с больными, у которых имелись маркеры перенесенной инфекции ( $p < 0,05$ ). Также у больных с реактивацией герпетической инфекции достоверно чаще встречалось повышение фермента  $\alpha$ -амилазы ( $p < 0,05$ ). Из 8 случаев реактивации герпетической инфекции ацикловир был назначен в 3 случаях, когда имелись клинические симптомы данной инфекции с положительным эффектом в виде купирования лихорадки и очагов инфекции. Во всех трех случаях назначения ацикловира больные также получали препараты ВВИГ.

Из 55 случаев обследования на ЦМВ мы выявили 4 случая реактивации ЦМВ-инфекции (7,3%): в одном случае – при поступлении (3%) и в 3 случаях (13,6%) – во время ЭФЛ. В 42 случаях диагностирована перенесенная инфекция, в 9 случаях антитела к ЦМВ отсутствовали. Два случая реактивации ЦМВ-инфекции были выявлены у одного ребенка с рефрактерным течением ОЛЛ при обследовании с интервалом в 2 месяца (лимфопения наблюдалась в одном случае) (табл. 2). По данным клинического осмотра и рентгенографии органов грудной клетки у ребенка диагностировалась интерстициальная пневмония с признаками

дыхательной недостаточности (ДН) II степени. Ребенок получал ганцикловир (в течение 7 дней), ацикловир (в течение 18 дней), препараты ВВИГ. Оценить эффект данной терапии не представляется возможным в связи со смертью ребенка по причине основного заболевания. Два других случая реактивации ЦМВ-инфекции диагностированы у детей с ОНЛЛ (лимфопения есть – один случай, лимфопении нет – один случай) (табл. 2). Третий случай реактивации ЦМВ-инфекции выявлен при обследовании во время ЭФЛ. Клинически в это время отмечались фебрильная лихорадка, стоматит, бронхит и колит. Четвертый случай реактивации ЦМВ-инфекции выявлен при инициальном обследовании, по данным клинического осмотра диагностированы субфебрильное повышение температуры тела и бронхит с симптомами ДН II степени. В двух последних случаях реактивации ЦМВ-инфекции специфические противовирусные препараты не назначались – лихорадка и клинические признаки инфекционного процесса были купированы после назначения эмпирической антибактериальной и противогрибковой терапии.

Мы сравнили частоту назначения противомикробных препаратов и препаратов ВВИГ при выявлении маркеров первичной ГВ инфекции или ее реактивации (табл. 3). Ацикловир назначался при первичной ЭБВ-инфекции и реактивации всех исследуемых ВИ с частотой от 7,1 до 37,5%, препараты ВВИГ – от 14,3 до 28,6%. Однако если рассмотреть все 10 случаев назначения ацикловира в нашем исследовании, мы видим, что только в 3 были выявлены IgM к ВПГ. В остальных 7 случаях маркеры реактивации ВПГ-инфекции отсутствовали: в одном случае он был назначен ребенку с клинической картиной ветряной оспы, в 3 случаях – при наличии лихорадки и характерных для ВПГ-инфекции высыпаний, в 2 случаях – при наличии стоматита и отсутствии эффекта от проводимой противогрибковой терапии, в одном случае – ребенку с длительной фебрильной лихорадкой, не купирующейся на фоне проводимой антибактериальной и противогрибковой терапии. В то же время из 8 случаев реактивации ВПГ-инфекции ацикловир был назначен только в 3 слу-

чаях, в одном случае ребенок получал ганцикловир. Таким образом, 50% детей с реактивацией ВПГ-инфекции получали специфическую противовирусную терапию, 50% – не получали. Тем не менее разрешение ЭФЛ с благоприятным исходом наблюдалось у всех 8 детей. При первичной ЭБВ-инфекции каждый из 3 препаратов (ацикловир, ганцикловир, ВВИГ) назначались в одном случае из 7. Из 14 случаев реактивации ЭБВ-инфекции ацикловир назначен в одном случае (7,1%), препараты ВВИГ – в 4 случаях (28,6%). При реактивации ВГЧ-6 инфекции ацикловир назначен в одном случае (10%), препараты ВВИГ – в 2 случаях (20%). При реактивации ЦМВ-инфекции каждый из 3 препаратов (ацикловир, ганцикловир и препараты ВВИГ) назначался в одном случае из 4.

### Обсуждение

В клинической картине реактивации ЭБВ-, ВГЧ-6 и ВПГ-инфекций острый бронхит встречался в 50, 30 и 28,6% соответственно, а пневмония – в 20% реактивации ВГЧ-6 инфекции и 25% реактивации ВПГ-инфекции, что сопоставимо с результатами другого исследования [10]: при обследовании 450 БАЛ, полученных от 450 гематологических больных с пневмонией, ДНК ЦМВ, ЭБВ и ВПГ обнаруживалась в 21, 43,6 и 29,3% соответственно. Таким образом, в нашем исследовании и по данным литературы, мы видим высокую частоту бронхолегочных поражений при реактивации герпетических инфекций.

В нашем исследовании продолжительность повышения печеночных ферментов (АЛТ и ГГТФ) у больных с реактивацией ВГЧ-6 инфекции была достоверно больше, чем у больных с маркерами перенесенной ВГЧ-6 инфекции. При этом клинико-лабораторная картина гепатита не развилась ни у одного больного с реактивацией ВГЧ-6 инфекции. Известно, что ВГЧ-6 имеет тропность к клеткам печени, что подтверждается обнаружением ДНК вируса в гепатоцитах больных фульминантным гепатитом после трансплантации солидных органов [11]. В то же время многие противоопухолевые препараты (такие как метотрексат, цитарабин, 6-меркаптопурин, L-аспаргиназа, ан-

Таблица 3

Частота назначения противомикробных препаратов и препаратов ВВИГ у больных с первичной ЭБВ-инфекцией и реактивацией ЭБВ, ВГЧ-6, ВПГ- и ЦМВ-инфекций

Форма инфекции и возбудители	Кол-во случаев	Антибиотики	Противогрибковые	Ацикловир	Ганцикловир	ВВИГ
Первичная ЭБВ-инфекция	7	5 (71,4%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)
Реактивация ЭБВ	14	11 (78,6%)	6 (42,9%)	1 (7,1%)	0	4 (28,6%)
Реактивация ВГЧ-6	10	8 (80%)	6 (60%)	1 (10%)	0	2 (20%)
Реактивация ВПГ	8	8 (100%)	4 (50%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	2 (25%)
Реактивация ЦМВ	4	4 (100%)	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)

трациклиновые антибиотики), глюкокортикостероиды, противомикробные препараты обладают гепатотоксичными свойствами, что выражается в том числе повышением АЛТ, АСТ и ГГТФ. Учитывая, что достоверных различий в степени повышения печеночных ферментов у больных с реактивацией и у больных с перенесенной ВГЧ-6 инфекции не получено ( $p > 0,05$ ), а также наличие лекарственной гепатотоксичности, утверждать, что причиной длительной ферментемии является ВГЧ-6, мы не можем. Требуются дальнейшие исследования данной проблемы.

У больных с реактивацией ВПГ-инфекции предшествующая лимфопения встречалась достоверно чаще по сравнению с больными, у которых выявлялась перенесенная ВПГ-инфекция ( $p < 0,05$ ). Кроме того, мы выявили прямую корреляционную связь средней силы ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) между предшествующей лимфопенией и реактивацией ЭБВ. Данные положения можно объяснить механизмами противовирусного иммунитета: основными клетками, реализующими противовирусный иммунитет, являются цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты и натуральные киллеры. Также у больных с реактивацией ВПГ-инфекции достоверно чаще наблюдалось повышение фермента  $\alpha$ -амилазы ( $p < 0,05$ ). В литературе описаны случаи панкреатита, вызванного ВПГ [12]. В нашем исследовании клиническая картина острого панкреатита не развилась ни у одного ребенка, отмечалось только повышение данного фермента.

Учитывая то, что ни один ребенок не умер во время исследуемых ЭФЛ, мы можем считать, что исход последних в 100% случаев был благоприятным. Анализируя количество детей, получавших ацикловир, ганцикловир и препараты ВВИГ при реактивации ЭБВ-, ВГЧ-6 и ВПГ-инфекций, мы

видим, что в каждом случае оно было менее 30%, тем не менее купирование ЭФЛ наступало во всех случаях. Однако мы не утверждаем, что реактивация ГВ инфекций у детей, больных ОЛ, не требует лечения.

### Выводы

1. Первичная ЭБВ-инфекция диагностирована в 4,9%, реактивация ЭБВ-инфекции – в 34,1%, реактивация ВГЧ-6 инфекции – в 24,4%, реактивация ВПГ-инфекции в 12,1%, реактивация ЦМВ-инфекции – в 7,3% от всех случаев обследования. Реактивация ЭБВ-инфекции встречалась достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем реактивация ВПГ- и ЦМВ-инфекций.

2. Реактивация ВПГ-инфекции встречалась достоверно чаще во время ЭФЛ по сравнению с инициальным обследованием ( $p < 0,05$ ).

3. В клинической картине реактивации ГВ инфекций преобладали фебрильная лихорадка, стоматит и бронхолегочные поражения (острый бронхит и пневмония).

4. У больных с реактивацией ВГЧ-6 инфекции продолжительность повышения таких ферментов, как АЛТ и ГГТФ, была достоверно больше, чем у больных с перенесенной ВГЧ-6 инфекцией ( $p < 0,05$ ).

5. Лимфопения и повышение  $\alpha$ -амилазы сыворотки крови достоверно чаще диагностировали у больных с реактивацией ВПГ-инфекции по сравнению с больными, у которых были выявлены маркеры перенесенной ВПГ-инфекции ( $p < 0,05$ ).

6. Благоприятный исход исследованных нами ЭФЛ наблюдался как у детей, которые получали специфические противовирусные препараты и препараты ВВИГ, так и у детей, которые их не получали.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое руководство по детским болезням. Т. IV. Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2004.
2. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *JCO*. 2004; 22 (21): 4384–4393.
3. Salzer W, Dinndorf P, Dreyer Z, et al. Analysis of infectious complications in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on the children's cancer group protocol 1953: report from the children's oncology group. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2009; 31 (6): 398–405.
4. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2009; 28 (12): 1064–1068.
5. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2006.
6. Ho CM, Khuzaiah R, Yasmin AM. Varicella in children with haematological malignancy – outcome of treatment prevention. *Med. J. Malaysia*. 1994; 49 (1): 29–35.
7. Farber I, Sauerbrei G, Wultzier P, Weinmann G. Herpesvirus infections in children with acute lymphatic leukemia. *Klin. Padiatr*. 1986; 198 (6): 471–475.
8. Chemaly RF, Ten-Lieberman B, Chapman J, et al. Clinical utility of cytomegalovirus viral load in bronchoalveolar lavage in lung transplant recipients. *Am. J. Transplant*. 2005; 5 (3): 544–548.
9. Buisson N, Fleurent B, Mac M, et al. Novel immunoblot assay using four recombinant antigens for diagnosis of Epstein-Barr virus primary infection and reactivation. *J. Clin. Microbiol*. 1999; 37 (8): 2709–2714.
10. Тухомиров Д.С. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций у гематологических больных: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2009.
11. Potenza L, Luppi M, Borozzi P, et al. HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359: 593–602.