

УДК 578.825.1+616.98+612.33-008.1+616-053.2

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.43.43.009

РОЛЬ ГЕРПЕСВИРУСОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

© Анастасия Павловна Листопадова, Мария Олеговна Цепилова,
Анастасия Алексеевна Горовая

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация

Анастасия Павловна Листопадова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: a.listopadova@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5220-3414> SPIN: 1167-6115

Для цитирования:

Листопадова А.П., Цепилова М.О., Горовая А.А. Роль герпесвирусов в развитии хронического воспаления слизистой оболочки верхних отделов органов пищеварения у детей. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(1):120–128.

DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.43.43.009>

Поступила: 13.01.2025

Одобрена: 31.01.2025

Принята к печати: 26.02.2025

РЕЗЮМЕ. Семейство *Herpesviridae* является одним из наиболее известных и опасных в подразделении вирусов. Их роль в развитии различных патологий широко изучается, однако в контексте пищеварительной системы данная тема недостаточно хорошо изучена. Лидирующее место среди всех герпес-инфекций, поражающих желудочно-кишечный тракт, занимает вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ). У пациентов первых двух лет жизни доля бессимптомного носительства достигает 90%, а в возрасте 2–10 лет — 30–50%. Показано, что ВЭБ играет значительную роль в возникновении хронического эзофагита, гастрита и гастродуоденита, заболеваний кишечника. Вирус простого герпеса-1 (ВПГ-1) также может быть обнаружен при данных патологиях. ВПГ-1 чаще всего поражает органы верхних отделов желудочно-кишечного тракта у людей с приобретенными иммунодефицитами. Для цитомегаловируса (ЦМВ) характерно поражение средней или дистальной части пищевода, что и приводит к хроническому эзофагиту. При гастродуодените, ассоциированном с ВПГ-1, ЦМВ обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между характером вирусного инфицирования и степенью тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке. По данным некоторых авторов, ВЭБ-ассоциированный гастрит встречается в 76,6% случаев у детей. Предполагается, что хеликобактерная инфекция (*H. pylori*) в сочетании с ВЭБ может являться предиктором развития аутоиммунного гастрита. Цель обзора — систематизация имеющихся сведений о роли герпесвирусов в развитии хронического воспаления слизистой оболочки верхних отделов органов желудочно-кишечного тракта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: герпесвирусы, пищеварение, желудочно-кишечный тракт, дети

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.43.43.009

THE ROLE OF HERPES VIRUSES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC INFLAMMATION OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE UPPER DIGESTIVE ORGANS IN CHILDREN

© Anastasia P. Listopadova, Maria O. Tsepilova, Anastasia A. Gorovaya

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information

Anastasia P. Listopadova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of propedeutics of childhood diseases. E-mail: a.listopadova@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5220-3414> SPIN: 1167-6115

For citation:

Listopadova AP, Tsepilova MO, Gorovaya AA. The role of herpes viruses in the development of chronic inflammation of the mucous membrane of the upper digestive organs in children. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):120–128. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.43.43.009>

Received: 13.01.2025

Revised: 31.01.2025

Accepted: 26.02.2025

ABSTRACT. The *Herpesviridae* family is one of the most well-known and dangerous in the subdivision of viruses. Their role in the development of various pathologies is widely studied, but in the context of the digestive system, this topic has not been well studied. The leading place among all herpes infections affecting the gastrointestinal tract is occupied by the Epstein–Barr virus (EBV). In patients of the first two years, the proportion of asymptomatic carriage reaches 90%, and at the age of 2–10 years – 30–50%. It has been shown that EBV plays a significant role in the occurrence of chronic esophagitis, gastritis and gastroduodenitis, intestinal diseases. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) can also be detected in these pathologies. HSV1 most often affects the organs of the upper gastrointestinal tract in people with acquired immunodeficiencies. Cytomegalovirus (CMV) typically affects the middle or distal part of the esophagus, which leads to chronic esophagitis. In gastroduodenitis associated with HSV-1, CMV, a positive correlation was found between the nature of the viral infection and the severity of the inflammatory process in the mucous. According to some authors, EBV-associated gastritis occurs in 76.6% of cases in children. It is assumed that *Helicobacter pylori* infection (*H. pylori*) in combination with EBV may be a predictor of the development of autoimmune gastritis. Purpose of the review is systematization of available information on the role of herpes viruses in the development of chronic inflammation of the mucous membrane of the upper digestive organs.

KEYWORDS: *herpes viruses, digestion, gastrointestinal tract, children*

ВВЕДЕНИЕ

Герпетические инфекции — группа инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека. В настоящее время известно 8 видов семейства вируса герпеса, вызывающих различные заболевания, которые протекают в острой форме при первичном попадании инфекции и в хронической форме.

В семействе *Herpesviridae* выделяют три подсемейства [1].

1. Альфа-герпесвирусы, или α -герпесвирусы (*Alphaherpesvirinae*). К ним относятся два серотипа вируса простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2), а также вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая. Альфа-герпесвирусы имеют короткий репродуктивный цикл, характеризуются быстрым ростом в культуре, выраженным цитопатическим воздействием (способность к быстрому разрушению инфицированных клеток).

2. Бета-герпесвирусы, или β -герпесвирусы (*Betaherpesvirinae*). К ним относятся цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-5, ВГЧ-6, ВГЧ-7). Бета-герпесвирусы могут находиться в латентном состоянии в разных органах и тканях.

3. Гамма-герпесвирусы, или γ -герпесвирусы (*Gammaherpesvirinae*). К ним относятся вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-4, ВГЧ-8). Они имеют продолжительный цикл репродукции и практически не вызывают цитопатического эффекта. Гамма-герпесвирусы вмешиваются в генетические механизмы регуляции клеточной репродукции, обеспечивая длительное персистирование.

В настоящее время одними из наиболее частых хронических патологий являются заболевания верхних отделов органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), к которым относятся хронический эзофагит, гастрит, дуоденит, гастродуоденит, а также язвенная болезнь. Одной из ключевых проблем детской гастроэнтерологии является изучение механизмов хронизации патологического процесса, а также факторов, влияющих на характер течения заболевания. Одной из возможных причин хронизации процесса верхних отделов органов пищеварения являются герпесвирусы, которые могут стать причиной осложненного течения патологий ЖКТ [2].

ЦЕЛЬ

Цель данного обзора — описание основных механизмов развития хронического воспаления

слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при персистировании герпесвирусной инфекции у детей и взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью российских и международных баз проведен поиск литературы по ключевым словам: дети / children, герпесвирусы / herpes viruses, желудочно-кишечный тракт / gastrointestinal tract.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Герпетический эзофагит

Герпетический эзофагит является в основном следствием реактивации ВПГ-1 с распространением вируса в пищевод, он является наиболее частым возбудителем среди семейства *Herpesviridae*, обнаруживается в 77% случаев. Кроме того, в литературе встречается информация о роли цитомегаловируса в развитии хронического воспаления в слизистой оболочке (СО) органов ЖКТ [2]. ВПГ-1-индуцированный эзофагит сопровождается вирусемией, однако в случае изолированного процесса заболевание может быть вызвано непосредственно распространением инфекции из ротоглотки в пищевод или реактивацией вируса. В последнем случае вирус достигает слизистой оболочки пищевода по блуждающему нерву [4]. На ранних стадиях патогенеза ВПГ-эзофагита на поверхности слизистой оболочки пищевода образуются пузырьки, которые впоследствии заменяются ограниченными язвами на эритематозном основании с пятнистой белой псевдомембраной или фиброзным экссудатом — так называемые кратерообразные язвы [4, 5]. В основе лежит поражение дистального отдела СО пищевода, однако по мере распространения происходит диффузное изменение всей поверхности органа, ее разрыхление. На поздних стадиях болезни развивается диффузный эрозивный эзофагит, происходит увеличение и слияние язв [6]. При эзофагите, вызванном ВПГ-1, морфологическая картина зависит от продолжительности инфекции с наличием признаков воспаления СО, отдельными язвами, сливающимися язвами и псевдомембранозным эзофагитом в средней или нижней части пищевода [8]. Язвы, вызванные ВПГ-1, сопровождаются скоплением желтоватого экссудата [6, 9]. При электронно-микроскопическом исследовании слизистой оболочки пищевода, взятой из краев язв, визуализируются гигантские многоядерные клетки,

баллонная дегенерация эпителия, маргинация хроматина и гомогенные матовые ядра [2, 7]. Наиболее специфичным признаком ВПГ-1-инфекции является наличие эозинофильных включений — телец Кодри типа А в ядрах клеток, которые могут занимать половину ядерного объема и представляют собой вирусы.

Язвы пищевода, вызванные ЦМВ, располагаются в средней или дистальной части пищевода, по форме обычно большие, неглубокие, по количеству одиночные или множественные [8]. Для поздней стадии ЦМВ-эзофагита характерны большие язвы яйцевидной или удлинённой серповидной формы, размером в несколько сантиметров, которые могут осложняться кровотечением [5, 6]. Мелкие язвы при ЦМВ-эзофагите могут быть неотличимы от таковых при ВПГ-инфекции.

При коинфекции ВПГ и ЦМВ наиболее часто возникают осложнения — перфорация и кровотечения [2, 7]. По сведениям, имеющимся в работе R. Bissessar, R.P. Kannan, эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса, может привести к образованию язв пищевода, затрагивающих прилегающую стенку аорты с последующим кровотечением из верхних отделов ЖКТ [10]. Кроме того, существуют единичные данные о вторичном воздействии вирусов герпеса на пищевод на фоне имеющейся гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [11].

Клиническая картина эзофагита разнообразна. Пиковая заболеваемость приходится на второй год жизни, при этом гингивостоматит является наиболее распространенным маркером эзофагита [2, 12]. У новорожденных эзофагит может проявляться отказом от еды в связи с болезненным кормлением. Могут отмечаться такие симптомы, как частые срыгивания и рвота из-за рефлюкса [3]. Для исключения вирусного эзофагита показана биопсия СО пищевода (в количестве трех и более), которая является «золотым стандартом» [13].

Герпетический гастроудоденит

В настоящее время распространенной проблемой является сочетанное поражение желудка и дуоденальной зоны. Патогенетическая роль вируса заключается в изменении системы Т- и В-клеточного звена местного иммунитета в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, что приводит к снижению лимфоцитов классов CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+. Данный механизм способствует инфицированию органов-мишеней герпесвирусами. Морфологические проявления гер-

пес-инфекции зависят от вида возбудителя. ВПГ-1 воздействует на мононуклеарные и нейтрофильные клетки, обеспечивая инфильтрацию слизистых оболочек у пациентов с хроническим гастроудоденитом. В исследовании Р.А. Muller и соавт. выявлена тесная взаимосвязь между энтеральными нейронами и резидентными макрофагами кишечника в условиях нормального функционирования организма, что породило гипотезу о том, что любое повреждение, обусловленное воспалением, может нарушить функцию нейронной сети, а обратный процесс повреждения нейронов может усилить воспаление кишечника [14]. В исследовании на мышах после инокуляции IG ВПГ-1 нейротропный вирус ВПГ-1 идет по направлению от желудочного барьера, достигает просвета кишечника и встраивается в энтеральные нейроны. Через секрецию CCL2 инфицированные нейроны направляют сигнал и активируют макрофаги, которые продуцируют NO и способствуют нейромышечной дисфункции. Ученые обнаружили ДНК ВПГ-1 в биоматериале мышей, на основе чего предположили, что поскольку данный вирус периодически выделяется со слюной даже бессимптомных носителей и обнаруживается в кале, можно считать результаты достоверными и использовать в качестве диагностического маркера вирусного воспаления ЖКТ [15].

ВПГ-2, ЦМВ и вирус ВЭБ действуют по типу моноинфекции [16–18]. Кроме того, была обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между характером вирусного инфицирования и степенью тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке. Данная взаимосвязь обосновывает назначения противовирусных препаратов-иммуномодуляторов наряду со стандартной схемой лечения гастроудоденитов [19].

При этом обнаружение ДНК вируса Эпштейна–Барр в СО желудка, свидетельствующее об активной репликации вируса в желудке, является показанием для применения противовирусных препаратов, которое приводит к исчезновению ДНК вируса Эпштейна–Барр из слизистой оболочки желудка и одновременному исчезновению аутоантител к париетальным клеткам. В то же время у пациентов с функциональными нарушениями органов желудочно-кишечного тракта в слизистой оболочке желудка выявлено наличие ВПГ-1 [20].

По данным некоторых авторов, ВЭБ-инфекция обнаруживается у детей с хроническим гастритом в 76,6% случаев [20, 21]. При этом аутоиммунный гастрит (гастрит типа А) определяется в 39,7% случаев, смешанная форма гастрита типа А и гастрита типа В

(гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*) диагностируется в 60,3% случаев. Ученые выявили наличие ДНК ВЭБ в биоптатах СО желудка [20, 22].

Кроме того, на сегодняшний день активно изучается хеликобактерная инфекция (*H. pylori*) в сочетании с ВЭБ, которая может являться предиктором аутоиммунного гастрита. Имеются данные о том, что сочетание хронической ВЭБ-инфекции и *H. pylori* вызывает более выраженные морфологические изменения в желудке, чем при наличии только бактериального обсеменения с развитием диффузной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки. Другие авторы сообщают, что деструктивные процессы в СО желудка имеют более глубокий характер при смешанном бактериально-вирусном инфицировании [22, 23].

Клиническая картина ВЭБ-ассоциированного гастрита характеризуется наличием болевого абдоминального синдрома без четкой локализации, выраженными диспептическими явлениями, на фоне запоров. Согласно данным клинического, лабораторного и ультразвукового исследований внутренних органов дети имеют дисфункцию билиарного тракта различной степени выраженности. У больных отмечается увеличение и уплотнение печени [24, 25]. Для аутоиммунного гастрита характерен также синдром хронической неспецифической интоксикации, который сопровождается эмоциональной лабильностью, астенизацией, частыми головными болями, раздражительностью и слабостью.

Дуодениты

В настоящее время считается, что пациенты с ослабленным иммунитетом подвержены вирусно-му дуодениту, однако ВПГ-1 ранее не упоминался как этиология острого дуоденита в иммунокомпетентной популяции. Имеются единичные данные о наличии гастроуденита в сочетании с приобретенным иммунодефицитом [26].

ЦМВ-дуоденит также встречается редко, особенно в педиатрической популяции. В обзоре 30 пациентов поражение двенадцатиперстной кишки при ЦМВ было редким и наблюдалось только у одного подросткового пациента [27]. Изолированный ЦМВ-дуоденит у пациентов со СПИДом может встречаться с проявлением желудочно-кишечного кровотечения и неспецифических симптомов, таких как боль в животе, тошнота с периодической некровянистой рвотой и лихорадкой. Патогенез ЦМВ-дуоденита, вероятно, аналогичен патогене-

зу других отделов ЖКТ, где описаны васкулит и ишемия слизистой оболочки [28]. Эндоскопически ЦМВ-индуцированный дуоденит характеризуется очаговым или диффузным воспалением СО с характерными изъязвлениями поверхностной слизистой оболочки [29].

Герпесвирусы при коинфекции с *H. pylori* увеличивают выраженность воспалительных и дистрофических изменений, полностью охватывающих слизистую оболочку верхних отделов органов пищеварения. При этом в случае наличия только вирусных агентов воспалительная реакция наблюдается лишь в фундальном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке, при изолированной инфекции *H. pylori* – в слизистой оболочке антрального отдела желудка, а дистрофические изменения в основном в дуоденальной слизистой оболочке.

Согласно исследованиям Н.Ю. Каньковой и соавт., при вирусно-бактериальных ассоциациях зарегистрирована максимальная выраженность патологического процесса, характеризующаяся наибольшей глубиной и степенью активности воспалительной реакции гастродуоденальной слизистой оболочки. Возможной причиной тяжелого течения процесса в этом случае может быть нарушение неспецифического звена иммунитета и выделения флоготенных медиаторов, наиболее часто – цитокинов [16].

По мнению В.Н. Нелюбина, помимо воспалительных, в слизистой оболочке чаще при коинфекции встречаются эрозивно-язвенные процессы. Снижение восстановительных возможностей прослеживается по процессу уменьшения содержания бокаловидных клеток в эпителии ворсинок и крипт и числа клеток Панета, ответственных за защитные свойства двенадцатиперстной кишки.

У детей с хроническим гастродуоденитом при герпесвирусной этиологии замечена неоднородность воспалительного процесса в различных отделах слизистой оболочки с преобладанием его преимущественно в двенадцатиперстной кишке, а также в фундальном отделе желудка. При этом регистрируется меньшая степень выраженности и активности воспаления, вероятнее всего, связанная с особенностями воздействия семейства вирусов на иммунную систему [19].

Язвенная болезнь

В некоторых исследованиях описано возможное участие ВПГ-1 в язвенной болезни. Такой вывод

ученые делают на основании обнаруженных антител к ВПГ-1 в сыворотке крови и пищеварительном соке двенадцатиперстной кишки у пациентов с язвенной болезнью [30]. Кроме того, имеются данные о наличии ВПГ-1 в образцах тканей, полученных из язв желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Биоптаты были взяты у 90 пациентов из язвенного материала. Получены статистически значимые результаты, что говорит об участии вируса в образовании язвенного кратера, однако не обнаружены значительные отличия в локализации вируса [31]. Ученые выявили одинаковое содержание ВПГ-1 в основании, краях язвы и прилегающим к язве областям. В связи с этим требуются исследования в более крупных когортах для точного определения локализации вируса [32].

ВЫВОДЫ

Вследствие длительного персистирования герпесвирусной инфекции возникает хроническое воспаление в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что может быть предиктором аутоиммунных поражений даже у лиц без наличия дефектов иммунитета. Необходимо дальнейшее изучение механизмов воздействия на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-

кишечного тракта для поиска персонализированной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Нагорный А.Е. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2015;3(4):119–142.
2. Белова В.М., Шестакова М.Д. Вирус Эпштейна–Барр при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Университетский терапевтический вестник. 2020;2(4):53–65.
3. Al-Hussaini A.A., Fagih M.A. Herpes simplex ulcerative esophagitis in healthy children. Saudi J Gastroenterol. 2011;17(5):353–356. DOI: 10.4103/1319-3767.84496.
4. Albuquerque A., Cardoso H., Ribeiro A., Rios E., Silva R., Magalhães J., Macedo G. Herpes and cytomegalovirus esophagitis. Endoscopy. 2012;44(Suppl 2):242–243. DOI: 10.1055/s-0032-1309385.
5. Lee B., Caddy G. A rare cause of dysphagia: herpes simplex esophagitis. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2007;13(19):2756.
6. Jetté-Côté I., Ouellette D., Béliveau C., Mitchell A. Total dysphagia after short course of systemic corticotherapy: herpes simplex virus esophagitis. World J Gastroenterol. 2013;19(31):5178–5181. DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5178.
7. Корниенко Е.А., Филюшкина Е.И., Насыров Р.А., Антонов П.В. Гетерогенность хронических эзофагитов в детском возрасте. ЭиКГ. 2011;1. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/geterogennost-hronicheskikh-ezofagitov-v-detskom-vozraste> (дата обращения: 05.02.2025).
8. Буторин Н.Н., Цуканов В.В., Васютин А.В., Резникова О.С., Вершинина Г.Р., Ким М.А. Эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса: клинический случай. ЭиКГ. 2015;4(116). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/ezofagit-vyzvanny-virusom-prostogo-gerpessa-klinicheskij-sluchay> (дата обращения: 05.02.2025).
9. Kim J., Lee K., Lee W. A. Case of Eosinophilic Esophagitis Associated with Herpes Esophagitis in a Pediatric Patient. Clin Endosc. 2019;52(6):606–611. DOI: 10.5946/ce.2019.021.
10. Peeters E.J.E., De Bruyne P. Van Waas M., Escher J.C., Doukas M., Hendriks D.M., Esch C.E.V. Herpetic oesophagitis in an immunocompetent infant with gastroesopha-

- geal reflux. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(9):1332. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00253-X.
11. Quera R., Sasaki L.Y., Nuñez P., Contreras L., Bay C., Flores L. Herpetic Esophagitis and Eosinophilic Esophagitis: A Potential Association. *Am J Case Rep.* 2021;27(22):e933565. DOI: 10.12659/AJCR.933565.
 12. Patel H., Nguyen SMT., Haque A., Krishnaswamy G. Odynophagia in a young adult: revisiting herpetic esophagitis and eosinophilic esophagitis. *BMJ Case Rep.* 2022;11,15(11):e251238. DOI: 10.1136/bcr-2022-251238.
 13. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Макушина А.А., Пирогов С.С., Зайратьянц О.В., Алексеева О.П., Андреев Д.Н., Лапина Т.Л., Ткачев А.В., Успенский Ю.П., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2020;30(5):63–83. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-5-63-83.
 14. Muller P.A., Koscsó B., Rajani G.M., Stevanovic K., Berres M.L., Hashimoto D. et al. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. *Cell.* 2014: 158300–313. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.050.
 15. Brun P. et al. Herpes simplex virus type 1 infects enteric neurons and triggers gut dysfunction via macrophage recruitment. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2018;8:26.
 16. Shukla S.K., Prasad K.N., Tripathi A., Singh A., Saxena A., Ghoshal U.C., Krishnani N., Husain N. Epstein-Barr virus DNA load and its association with *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal diseases. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(6):583–590.
 17. Ермак С.Ю., Ляликов С.А., Зубрицкий М.Г., Янулевич Т.Э. Иммунологические особенности хронических гастродуоденитов у детей. *Медицинские новости.* 2014;11(242).
 18. Akkus S., Gareayaghi N., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Ziver Snap T., Oyku Dinc H., Akcin R., Uysal O., Tugberk Bakar M., Talha Aygun M., Bahar Tokman H., Kocazeybek B. Co-infection relationship with Epstein-Barr virus in gastroduodenal diseases with *Helicobacter Pylori*. Quantitative PCR and EBNA-1 gene-based approach. *Acta Gastroenterol Belg.* 2022;85(2):301–308. DOI: 10.51821/85.2.9440.
 19. Канькова Н.Ю., Жукова Е.Алек., Широкова Н.Ю., Видманова Т.А. Особенности поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом при различном составе микрофлоры. *Вестник РАМН.* 2014;9–10.
 20. Duffy C., Pridgen W.L., Whitley R.J. Gastric herpes simplex virus type 1 infection is associated with functional gastrointestinal disorders in the presence and absence of comorbid fibromyalgia: a pilot case-control study. *Infection.* 2022;50(5):1303–1311. DOI: 10.1007/s15010-022-01823-w.
 21. Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н. Эпштейн–Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* 2008;3(28):87–90.
 22. Новикова В.П., Аксенов О.А., Насыров Р.А., Крулевский В.А., Евстратова Ю.С. Герпетические инфекции при хроническом гастрите у лиц разного возраста. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* 2006;7(2):117–120.
 23. Воынец Г.В., Хавкин А.И., Потапов А.С., Никитин А.В. Аутоиммунный гастрит у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2023;68(6):5–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-5-14.
 24. Ермак С.Ю., Ляликов С.А., Зубрицкий М.Г., Кузнецов О.Е. Герпетическая инфекция у детей с хронической патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2012;2(38):34–36.
 25. Yaroslavtseva N.G., Grumbkova L.O., Tikhomirov D.S., Ignatova E.N., Romanova T.Y., Garanja T.A., Tupoleva T.A., Filatov F.P. The PCR markers of viral infections under chronic gastritis in children. *Klin Lab Diagn.* 2014;6:54–58.
 26. Sadowski B., Cirigliano V., Betteridge J.A. Case of Asymptomatic Culture Positive Human Simplex Virus Duodenitis Treated with Acyclovir: 1116. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG.* 2014;109:S331.
 27. Jang YEE., Park S.I., Lee Edge, Song E., Chong I., Lee S., Choi S., Wu J., Kim I. and Kim S. Diagnostic efficacy of cytomegalovirus (CMV) antigenemia analysis in patients with gastrointestinal disease caused by CMV. *Clinical infectious diseases.* 2009;48(12):e121–124. DOI: 10.1086/599116.
 28. Reggiani Bonetti L., Losi L., Di Gregorio K., Bertani A., Merigi A., Bettelli S., Skuri M. and Majorana A. Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract: a clinical and pathological study of 30 cases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2011;6(10):1228–1235. DOI: 0.3109/00365521.2011.594083.
 29. Carrion A., Molina E., Sussman D. Cytomegalovirus Duodenitis: 716. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG.* 2011;106:S271.
 30. Tsamakidis K., Panotopoulou E., Dimitroulopoulos D., Xinopoulos D., Christodoulou M., Papadokostopoulou A., Karagiannis I., Kouroumalis E., Paraskevas E. Herpes simplex virus type 1 in peptic ulcer disease: an inverse as-

sociation with *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2005;14,11(42):6644–9. DOI: 10.3748/wjg.v11.i42.6644.

31. Akkus S., Gareayaghi N., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Ziver Snap T., Oyku Dinc H., Akcin R., Uysal O., Tugberk Bakar M., Talha Aygun M., Bahar Tokman H., Kocazeybek B. Co-infection relationship with Epstein–Barr virus in gastroduodenal diseases with *Helicobacter Pylori*. Quantitative PCR and EBNA-1 gene-based approach. *Acta Gastroenterol Belg*. 2022;85(2):301–308. DOI: 10.51821/85.2.9440.
32. Gareayaghi N., Akkus S., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Dinc H.O., Akcin R., Uysal O., Tokman H.B., Kocazeybek B. Epstein-Barr Virus and *Helicobacter pylori* co-infection in patients with gastric cancer and duodenale ulcer. *New Microbiol*. 2021;44(4):217–226.

REFERENCES

1. Dyudyun A.D., Polyon N.N., Nagornyy A.E. Gerpessvirusnaya infektsiya. Kliniko-immunologicheskoe osobennosty. *Klinicheskaya lektsiya. Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*. 2015;3(4):119–142.
2. Belova V.M., Shestakova M.D. Epstein-Barr virus in diseases of the gastrointestinal tract. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2020;2(4):53–65. (In Russian).
3. Al-Hussaini A.A., Fagih M.A. Herpes simplex ulcerative esophagitis in healthy children. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17(5):353–356. DOI: 10.4103/1319-3767.84496.
4. Albuquerque A., Cardoso H., Ribeiro A., Rios E., Silva R., Magalhães J., Macedo G. Herpes and cytomegalovirus esophagitis. *Endoscopy*. 2012;44(Suppl 2):242–243. DOI: 10.1055/s-0032-1309385.
5. Lee B., Caddy G. A rare cause of dysphagia: herpes simplex esophagitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2007;13(19):2756.
6. Jetté-Côté I., Ouellette D., Béliveau C., Mitchell A. Total dysphagia after short course of systemic corticotherapy: herpes simplex virus esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(31):5178–5181. DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5178.
7. Korniyenko Ye.A., Heterogeneity of chronic esophagitis in childhood. *EiKG*. 2011;1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/geterogennost-hronicheskikh-ezofagitov-v-detskom-vozraste> (accessed: 05.02.2025). (In Russian).
8. Butorin N.N., Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Reznikova O.S., Vershinina G.R., Kim M.A. Esophagitis caused by herpes simplex virus: a clinical case. *EiKG*. 2015;4(116). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ezofagity-vyzvannyi-virusom-prostogo-gerpesa-klinicheskii-sluchay> (accessed: 05.02.2025). (In Russian).
9. Kim J., Lee K., Lee W. A. Case of Eosinophilic Esophagitis Associated with Herpes Esophagitis in a Pediatric Patient. *Clin Endosc*. 2019;52(6):606–611. DOI: 10.5946/ce.2019.021.
10. Peeters EJE., De Bruyne P. Van Waas M., Escher J.C., Doukas M., Hendriks D.M., Esch CEV. Herpetic oesophagitis in an immunocompetent infant with gastroesophageal reflux. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(9):1332. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00253-X.
11. Quera R., Sasaki L.Y., Nuñez P., Contreras L., Bay C., Flores L. Herpetic Esophagitis and Eosinophilic Esophagitis: A Potential Association. *Am J Case Rep*. 2021;27(22):e933565. DOI: 10.12659/AJCR.933565.
12. Patel H., Nguyen SMT., Haque A., Krishnaswamy G. Odynophagia in a young adult: revisiting herpetic esophagitis and eosinophilic esophagitis. *BMJ Case Rep*. 2022;11,15(11):e251238. DOI: 10.1136/bcr-2022-251238.
13. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Makushina A.A., Pirogov S.S., Zayratyants O.V., Alexeeva O.P., Andreev D.N., Lapina T.L., Tkachev A.V., Uspensky Y.P., Sheptulin A.A. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of infectious esophagitis. *Ros. Zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol*. 2020;30(5):63–83. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-5-63-83. (In Russian).
14. Muller P.A., Koscsó B., Rajani G.M., Stevanovic K., Berres M.L., Hashimoto D. et al. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. *Cell*. 2014: 158300–313. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.050.
15. Brun P. et al. Herpes simplex virus type 1 infects enteric neurons and triggers gut dysfunction via macrophage recruitment. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2018;8:26.
16. Shukla S.K., Prasad K.N., Tripathi A., Singh A., Saxena A., Ghoshal U.C., Krishnani N., Husain N. Epstein-Barr virus DNA load and its association with *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal diseases. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(6):583–590.
17. Ermak S.Y., Lyalikov S.A., Zubritsky M.G., Yanulevich T.E. Immunologic features of chronic gastroduodenitis in children. *Medical News*. 2014;11(242). (In Russian).
18. Akkus S., Gareayaghi N., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Ziver Snap T., Oyku Dinc H., Akcin R., Uysal O., Tugberk Bakar M., Talha Aygun M., Bahar Tokman H., Kocazeybek B. Co-infection relationship with Epstein-Barr virus in gastroduodenal diseases with *Helicobacter Pylori*. Quantitative PCR and EBNA-1 gene-based approach. *Acta Gastroenterol Belg*. 2022;85(2):301–308. DOI: 10.51821/85.2.9440.
19. Kankova N.Yu., Zhukova E.Alek., Shirokova N.Yu., Vidmanova T.A. Features of lesions of the mucous membrane

- of the stomach and duodenum in children with chronic gastroduodenitis at different composition of microflora. *Vestnik RAMN*. 2014;9–10. (In Russian).
20. Duffy C., Pridgen W.L., Whitley R.J. Gastric herpes simplex virus type 1 infection is associated with functional gastrointestinal disorders in the presence and absence of comorbid fibromyalgia: a pilot case-control study. *Infection*. 2022;50(5):1303–1311. DOI: 10.1007/s15010-022-01823-w.
 21. Novikova V.P., Krulevsky V.A., Petrovsky A.N. Epstein-Barr virus infection in non-helicobacter chronic gastritis in persons of different age. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova*. 2008;3(28):87–90. (In Russian).
 22. Novikova V.P., Aksenov O.A., Nasyrov R.A., Krulevsky V.A., Evstratova Y.S. Herpetic infections in chronic gastritis in individuals of different ages. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova*. 2006;7(2):117–120. (In Russian).
 23. Volynets G.V., Khavkin A.I., Potapov A.S., Nikitin A.V. Autoimmune gastritis in children. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2023;68(6):5–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-5-14. (In Russian).
 24. Ermak S.Y., Lyalikov S.A., Zubritsky M.G., Kuznetsov O.E. Herpetic infection in children with chronic pathology of upper gastrointestinal tract. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2012;2(38):34–36. (In Russian).
 25. Yaroslavtseva N.G., Grumbkova L.O., Tikhomirov D.S., Ignatova E.N., Romanova T.Y., Garanja T.A., Tupoleva T.A., Filatov F.P. The PCR markers of viral infections under chronic gastritis in children. *Klin Lab Diagn*. 2014;6:54–58.
 26. Sadowski B., Cirigliano V., Betteridge J.A. Case of Asymptomatic Culture Positive Human Simplex Virus Duodenitis Treated with Acyclovir: 1116. Official journal of the American College of Gastroenterology ACG. 2014;109:S331.
 27. Jang YEE., Park S.I., Lee Edge, Song E., Chong I., Lee S., Choi S., Wu J., Kim I. and Kim S. Diagnostic efficacy of cytomegalovirus (CMV) antigenemia analysis in patients with gastrointestinal disease caused by CMV. *Clinical infectious diseases*. 2009;48(12):e121–124. DOI: 10.1086/599116.
 28. Reggiani Bonetti L., Losi L., Di Gregorio K., Bertani A., Merigi A., Bettelli S., Skuri M. and Majorana A. Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract: a clinical and pathological study of 30 cases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2011;6(10):1228–1235. DOI: 0.3109/00365521.2011.594083.
 29. Carrion A., Molina E., Sussman D. Cytomegalovirus Duodenitis: 716. Official journal of the American College of Gastroenterology ACG. 2011;106:S271.
 30. Tsamakidis K., Panotopoulou E., Dimitroulopoulos D., Xinopoulos D., Christodoulou M., Papadokostopoulou A., Karagiannis I., Kouroumalis E., Paraskevas E. Herpes simplex virus type 1 in peptic ulcer disease: an inverse association with *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2005;14,11(42):6644–6649. DOI: 10.3748/wjg.v11.i42.6644.
 31. Akkus S., Gareayaghi N., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Ziver Snap T., Oyku Dinc H., Akcin R., Uysal O., Tugberk Bakar M., Talha Aygun M., Bahar Tokman H., Kocazeybek B. Co-infection relationship with Epstein-Barr virus in gastroduodenal diseases with *Helicobacter Pylori*. Quantitative PCR and EBNA-1 gene-based approach. *Acta Gastroenterol Belg*. 2022;85(2):301–308. DOI: 10.51821/85.2.9440.
 32. Gareayaghi N., Akkus S., Saribas S., Demiryas S., Ozbey D., Kepil N., Demirci M., Dinc H.O., Akcin R., Uysal O., Tokman H.B., Kocazeybek B. Epstein-Barr Virus and *Helicobacter pylori* co-infection in patients with gastric cancer and duodenale ulcer. *New Microbiol*. 2021;44(4):217–226.