

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

ТЯН Наталья Сергеевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С БЕТАГЕРПЕСВИРУСАМИ ЧЕЛОВЕКА 6A/B,
У ДЕТЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

БАБАЧЕНКО Ирина Владимировна
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Этиопатогенез и эпидемиология заболеваний, вызванных бетагерпесвирусами человека 6А/В.....	13
1.2 Клиническая картина заболеваний, вызванных бетагерпесвирусами человека 6А/В.....	18
1.3 Диагностика заболеваний, вызванных бетагерпесвирусами человека 6А/В.	29
1.4 Лечение заболеваний, вызванных бетагерпесвирусами человека 6А/В	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Дизайн и объекты исследования	39
2.2 Методы исследования	42
2.3 Методы статистической обработки результатов исследования.....	46
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТАГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 6А/В У ДЕТЕЙ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ВИДОВОГО РАЗНООБРАЗИЯ.....	48
3.1 Клиническая характеристика пациентов с бетагерпесвирусной инфекцией 6А/В.....	48
3.2 Характеристика лабораторных показателей детей с бетагерпесвирусной инфекцией 6А/В.....	56
3.3 Вирусологическая характеристика бетагерпесвирусов человека 6А/В у детей	58
3.4 Видовое разнообразие бетагерпесвирусов человека 6А/В у обследованных детей.....	63
ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ФОРМ БЕТАГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 6А/В У ДЕТЕЙ	70
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ	74
5.1 Этиологическая структура инфекционного мононуклеоза	74

5.2 Клиническая характеристика пациентов с инфекционным мононуклеозом различной этиологии	75
5.3 Лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза в зависимости от этиологии	79
5.4 Вирусологическая характеристика инфекционного мононуклеоза различной этиологии.....	83
5.5 Проспективное наблюдение реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза различной этиологии	86
ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С БЕТАГЕРПЕСВИРУСАМИ ЧЕЛОВЕКА 6A/B, У ДЕТЕЙ.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Актуальность проблемы обусловлена широкой повсеместной распространенностью и высокой социальной значимостью герпесвирусных инфекций, в частности вызванных бетагерпесвирусами человека 6А/В (ВГЧ-6А/В), сопровождающихся полиорганными поражениями и полиморфизмом проявлений, затрудняющих клиническую диагностику [Е.В. Новосад, 2008, А.С. Левина, 2014, Н.В. Скрипченко, 2015, Э.Н. Симованьян, 2016, С.Л. Баннова, В.Н. Тимченко, 2017, J.D. Cherry, 2019, С.П. Кокорева 2021, М.С. Савенкова, 2023]. Более 90% детей инфицируются ВГЧ-6А/В в течение первых двух лет жизни [О. King, 2021]. Подтверждена роль ВГЧ-6А/В в развитии внезапной экзантемы (ВЭ), инфекционного мононуклеоза (ИМ), гепатита и других инфекционных заболеваний [В.А. Анохин, А.М. Сабитова, 2016, О.В. Шамшева, 2017, Y. Kharchenko, 2019, О.И. Демина, Т.А. Чеботарева, Л.Н. Мазанкова, 2020, S.J. You, 2020, Л.А. Иккес, Г.П. Мартынова, 2022, Пермякова А.В., 2022]. Изучается вклад ВГЧ-6А/В в патологию нервной системы [Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко, 2016, В. Readhead, 2018, S-H. Mozhgani, 2022], аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания, бесплодие [J.P. Balakrishna, 2018, D. Bortolotti, 2020], формирование рекуррентных респираторных инфекций [В.А. Исаков, 2018]. Нередко отмечается течение заболеваний, вызванных ВГЧ-6А/В в сочетании с другими герпесвирусами, среди которых преобладает вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) [Е.В. Мелехина, 2019].

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются самостоятельными видами, геном которых гомологичен более чем на 95%. Вирусы различаются фенотипически, тропны к различным клеточным рецепторам и в большинстве случаев имеют разные клинические проявления [Е. Eliassen, 2020, М.И. Попкова, О.В. Уткин, Д.А. Брызгалова, 2021]. Описано преобладание ВГЧ-6В в США, Великобритании, Японии, ВГЧ-6А – в Африке. Данные по РФ различаются: в Москве описано

превалирование ВГЧ-6А среди пациентов с инфекционной патологией, ВГЧ-6В – у клинически здоровых детей [Е.В. Мелехина, 2016, М.Ю. Лысенкова, А.В. Горелов, 2019]. В Санкт-Петербурге выявление ВГЧ-6В составило 99 – 100% [М.А. Никольский, 2018, О.В. Голева, И.В. Бабаченко, 2022].

В настоящее время в клинической практике существуют проблемы гиподиагностики и гипердиагностики заболеваний, вызванных бетагерпесвирусами человека 6А/В. Гиподиагностика ВГЧ-6А/В инфекции при ИМ обусловлена отсутствием регламентирующих документов и недостаточной осведомленностью врачей об этиологической роли бетагерпесвирусов человека 6А/В наравне с ВЭБ и ЦМВ. Гипердиагностика возникает по причине ошибочной оценки активности процесса на основании обнаружения ДНК вируса в цельной крови (без учета возможности латенции возбудителя в мононуклеарных клетках периферической крови), слюне, отделяемом из ротоглотки (несмотря на длительное вирусовыделение после перенесенного острого заболевания и пожизненную персистенцию вируса в слюнных железах) или обнаружении специфических антител класса IgG к ВГЧ-6А/В. Зарегистрированная в 2020 году тест-система для верификации IgM к ВГЧ-6А/В применяется редко.

Таким образом, учитывая повсеместную распространенность бетагерпесвирусов человека 6А/В с доминированием различных видов и частое выявление вирусов при разных нозологических формах, а также отсутствие клинических и методических рекомендаций, единых клинико-лабораторных критериев активности ВГЧ-6А/В и показаний для проведения противовирусной терапии, актуальны и обоснованы дальнейшие исследования.

Степень разработанности темы исследования

Исследования, направленные на изучение бетагерпесвирусов человека 6А/В и ассоциированных с ними заболеваний, проводились такими авторами, как Е.В. Новосад, 2008, М.Ю. Калугина, 2009, Н. Miura, 2015, А.Д. Музыка, 2017, М.А. Никольский, 2018, Е.В. Мелехина, 2018, А.L. Greninger 2018, В.В. Краснов, 2019, О.И. Демина, Т.А. Чеботарева, 2020, Е. Eliassen, 2020, О. King, 2021, О.В. Голева,

И.В. Бабаченко, 2022, А.В. Пермякова 2022, А. Sultanova, 2022, L. Gabrielli 2023, М.С. Савенкова, 2023, однако до настоящего момента не определены четкие клинические и лабораторные критерии диагностики ВГЧ-6А/В инфекции у детей.

Проводилась оценка видового разнообразия ВГЧ-6А/В в Москве, Санкт-Петербурге [М.А. Никольский, 2018, М.Ю. Лысенкова, А.В. Горелов, 2019]. Распространенность бетагерпесвирусов человека 6А/В в остальных городах России остается неизученной. Оценка этиологической роли вирусов без разделения на виды затрудняет выявление клинико-лабораторных особенностей заболеваний.

На основе клинико-лабораторных показателей предлагались различные алгоритмы, использующие полученные путем математического моделирования диагностические значения вирусной нагрузки ДНК ВГЧ-6А/В [А.Д. Музыка, 2017, А.В. Пермякова, 2022]. Однако учитывая более высокие финансовые затраты на проведение количественного исследования биоматериалов методом ПЦР в сравнении с качественным, выполнение их на первом этапе лабораторной диагностики возможно преимущественно в крупных городах России.

Цель работы

Усовершенствовать дифференциальную диагностику различных форм заболеваний, вызванных бетагерпесвирусами человека 6А/В, основанную на клинико-лабораторных показателях с оценкой степени активности вирусов, для оптимизации тактики ведения пациентов.

Задачи исследования

1. Изучить видовое разнообразие бетагерпесвирусов человека 6А/В у детей с респираторным синдромом в зависимости от нозологической формы заболеваний.
2. Предложить способ дифференциальной диагностики активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с лимфопролиферативным и респираторным синдромами.

3. Провести сравнительное исследование клинико-лабораторных показателей при инфекционном мононуклеозе, вызванном бетагерпесвирусами человека 6А/В, вирусом Эпштейна-Барр в моно- и сочетанных вариантах.
4. Охарактеризовать уровень вирусной нагрузки бетагерпесвирусов человека 6А/В у больных различными нозологическими формами заболеваний.
5. Разработать алгоритм клинико-лабораторной диагностики заболеваний, ассоциированных с бетагерпесвирусами человека 6А/В, у детей.

Научная новизна

Определены клинико-лабораторные особенности бетагерпесвирусной инфекции 6А/В у детей разных возрастных групп. Дана сравнительная характеристика инфекционного мононуклеоза ВГЧ-6А/В и ВЭБ этиологии в моно- и сочетанных вариантах, в том числе при обследовании в динамике.

Впервые выполнено сопоставление видового разнообразия бетагерпесвирусов человека 6А/В у детей с различными нозологическими формами заболеваний.

Разработан способ дифференциальной диагностики активной и латентной форм бетагерпесвирусной инфекции 6А/В у детей с лимфопролиферативным и респираторным синдромами, в том числе рекуррентными инфекциями, основанный на комплексной оценке клинико-лабораторных показателей с использованием дискриминантного анализа, для обоснования необходимости противовирусной терапии.

Проведен сравнительный анализ результатов качественной и количественной ПЦР у детей в разных биологических средах и определена взаимосвязь вирусной нагрузки с нозологической формой ВГЧ-6А/В инфекции в моно- и сочетанных вариантах.

Теоретическая и практическая значимость работы

Представлена клинико-лабораторная характеристика бетагерпесвирусной инфекции 6А/В у детей с разными нозологическими формами заболеваний.

Предложены подходы к решению проблемы гипердиагностики активной формы ВГЧ-6А/В инфекции, основанной на обнаружении ДНК вируса в цельной крови методом полимеразной цепной реакции у детей с респираторным и лимфопролиферативным синдромами.

Установлен показатель диагностически значимой концентрации вируса в цельной крови методом качественной ПЦР, позволяющий косвенно оценить вирусную нагрузку без финансовых затрат на выполнение более дорогостоящего метода – количественного исследования.

Усовершенствована дифференциальная диагностика активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с лимфопролиферативным и респираторным синдромами для обоснования необходимости дальнейшего диагностического поиска в случае ассоциированной латентной формы ВГЧ-6А/В инфекции или оптимизации терапии у больных активной формой ВГЧ-6А/В инфекции.

Разработан алгоритм клинико-лабораторной диагностики различных форм бетагерпесвирусной инфекции 6А/В у детей, позволяющий определить этиологическую роль ВГЧ-6А/В в развитии заболевания и исключить хромосомно-интегрированную форму вируса.

Методология и методы исследования

Представленная на защиту диссертационная работа выполнена в дизайне одноцентрового наблюдательного ретроспективно-проспективного исследования, одобренного Локальным этическим комитетом ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (протокол №160 от 27.09.2022), с применением клинико-anamnestических, лабораторных, инструментальных, аналитических и статистических методов в соответствии с поставленной целью.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с бетагерпесвирусной инфекцией 6А/В вне зависимости от нозологической формы заболевания доминирует вид ВГЧ-6В, этиологическая роль которого определяется с учетом уровня пороговых циклов амплификации в качественной полимеразной цепной реакции или вирусной нагрузки в количественной реакции.
2. Дифференциальная диагностика активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с лимфопролиферативным и респираторным синдромами проводится с учетом выраженности лихорадки, наличия кашля, абсолютного значения нейтрофилов и уровня порогового цикла амплификации ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови методом качественной ПЦР.
3. Для выявления хиВГЧ-6А/В у детей с подозрением на активную форму ВГЧ-6А/В инфекции используется диагностический алгоритм, включающий последовательное выполнение качественной и количественной ПЦР крови. При вирусной нагрузке выше 5,5 lg копий ДНК/мл и последующем обнаружении вируса в таких биосредах, как волосяные фолликулы, ногтевые пластины, диагностируют хромосомно-интегрированную форму ВГЧ-6А/В, не требующую назначения противовирусной терапии.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности полученных результатов обусловлена достаточным числом наблюдений в выборках с формированием различных нозологических групп, использованием современных методов исследований, а также применением статистических методов, соответствующих поставленным задачам. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием модулей Microsoft Excel, пакета программ по статистической обработке данных IBM SPSS Statistics 20 и StatSoft Statistica 7.0. Полученные результаты исследования позволили сформулировать положения, выводы и практические рекомендации.

Апробация результатов исследования

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены на конгрессах и научно-практических конференциях: XV Всероссийская научно-практическая конференция «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2022» (Санкт-Петербург, 25-26.02.2022), XXXXIV Итоговая научно-практическая конференция, посвященная 95-летию Детского научно-клинического центра инфекционных болезней «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2022» (Санкт-Петербург, 03.03.2022), VIII Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 17-19.05.2022), XIII Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 10-11.10.2022), Российская научно-практическая конференция «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 07-08.02.2023), XXXXV Итоговая научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2023» (Санкт-Петербург, 01.03.2023), IV Всероссийская конференция молодых ученых «Вирусные инфекции – от диагностики к клинике» (Санкт-Петербург, 13-14.04.2023), IX Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 23-25.05.2023), XIV Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 10-11.10.2023).

Личный вклад автора

Автором совместно с научным руководителем были определены основные аспекты диссертационной работы (цель и задачи, методология, положения, выносимые на защиту). Диссертантом лично проведен аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы, выполнен патентный поиск и предложен принципиально новый способ дифференциальной диагностики активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с лимфопролиферативным и респираторным синдромами (подана заявка на

изобретение, приоритетная справка №2023111087 от 27.04.2023), проведен анализ клинико-anamнестических и лабораторных данных 209 пациентов с выявленным ВГЧ-6А/В и 40 – с ВЭБ, осуществлялась курация детей и катamnестическое наблюдение, проведен статистический анализ полученных результатов, сформулированы научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы клиники ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №106» Детские поликлинические отделения №37 и №78, «ПитерКлиника» (Санкт-Петербург). Основные положения диссертации используются в учебном процессе на циклах «Инфекционные болезни» на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа проиллюстрирована 25 рисунками, 3 клиническими примерами, 14 таблицами. Список литературы включает 184 библиографических источника, из них 65 отечественных и 119 зарубежных.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской

Федерации для опубликования результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Подана заявка на изобретение «Способ дифференциальной диагностики латентной и активной форм ВГЧ-6 инфекции у детей», приоритетная справка №2023111087 от 27.04.2023.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиопатогенез и эпидемиология заболеваний, вызванных бетагерпесвирусами человека 6А/В

Впервые бетагерпесвирусы человека 6А/В были обнаружены в 1985 году у иммунокомпрометированных пациентов с гематологическими заболеваниями, синдромом приобретенного иммунодефицита человека. В 1986 группа сотрудников лаборатории Роберта Галло Национального института рака в США выделила вирусы у больных с лимфопролиферативными заболеваниями и назвала В-лимфотропными человеческими вирусами (HBLV) [157]. Впоследствии выяснилось, что ВГЧ-6А/В относится к группе герпесвирусов и имеет сродство не только к В-, но и к Т-лимфоцитам, в связи с чем его переименовали в вирус герпеса человека 6 типа (семейство Herpesviridae, подсемейство Betaherpesvirinae, род Roseolovirus). В 1988 г. вирус был обнаружен в крови детей с ВЭ [100].

Вирион ВГЧ-6А/В состоит из ядра с линейной двуцепочечной ДНК, окруженного капсидом икосаэдрической формы. Геном вируса состоит из 102 генов [25, 97]. Наиболее консервативными генами являются U39 и U48, которые кодируют гликопротеины оболочки gB и gH, совпадающие на 94% и 96% соответственно в различных штаммах [68, 153]. Выявлено структурное сходство с другими представителями подсемейства Betaherpesvirinae: гомологичность ДНК ВГЧ-6А/В и вируса герпеса человека 7 (ВГЧ-7) достигает 70%. Отмечается также аналогичность кодируемых белков ВГЧ-6А/В и ЦМВ до 67% [25, 59].

В 2012 году Международный комитет по таксономии вирусов установил, что ВГЧ-6А (Human betaherpesvirus 6A) и ВГЧ-6В (Human betaherpesvirus 6B) являются самостоятельными видами. В марте 2023 года произошла коррекция видового названия вирусов на Roseolovirus humanbeta6a, Roseolovirus humanbeta6b [69, 122] (Рисунок 1). В диссертации сохранен перевод первоначального названия вирусов с использованием привычной аббревиатуры – ВГЧ-6А/В.

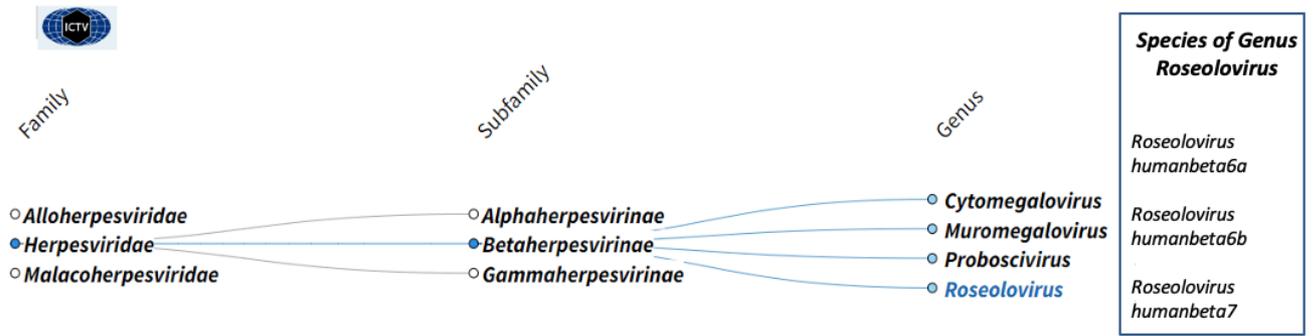


Рисунок 1. Таксономия бетагерпесвирусов человека 6А/В

Несмотря на то, что геномы этих вирусов гомологичны более чем на 95%, они различаются фенотипически, тропны к различным клеточным рецепторам и в большинстве случаев имеют разные клинические проявления [97]. ВГЧ-6А является менее изученным вирусом, приобретается в более позднем возрасте, первичное инфицирование в большинстве случаев протекает бессимптомно. Известно, что он часто выявляется у иммунокомпрометированных лиц. Предполагается, что ВГЧ-6А ассоциирован с таким нейродегенеративным заболеванием, как болезнь Альцгеймера [98, 101]. ВГЧ-6В распространен повсеместно, более 90% населения инфицируется им в течение первых 3 лет жизни [128]. Первичная ВГЧ-6А/В инфекция встречается у взрослых редко, реактивация может происходить в любом возрасте, преимущественно на фоне иммунодефицитных состояний [59, 128]. Более 95% взрослого населения являются серопозитивными к ВГЧ-6А, ВГЧ-6В или к обоим видам [128]. ВГЧ-6А/В может являться триггером иммуносупрессивных, аутоиммунных процессов.

Инфицирование ВГЧ-6А/В осуществляется преимущественно контактно-бытовым, воздушно-капельным путем, так как вирус зачастую выделяется со слюной, но при хромосомной интеграции также возможен вертикальный путь и передача вируса при трансплантации клеток, тканей и органов [100, 128, 129]. Выделение ВГЧ-6А/В из образцов слюны указывает на то, что вирус находится в клетках паренхимы слюнных желез и их выводных протоках. ВГЧ-6А/В был обнаружен в 63% случаев в биоптатах слюнных желез [128]. В 24,3% зафиксирована вирусемия в образцах крови доноров [71]. У 10 – 20% беременных

женщин вирус обнаруживается в родовых путях [19]. Небольшой процент новорожденных (0,25 – 0,33%) инфицируется при трансплацентарной передаче. Данных о передаче вируса при грудном вскармливании не получено [129].

Инкубационный период составляет от 5 до 15 дней [52, 100]. В продромальном периоде практически все образцы периферической крови содержат ДНК ВГЧ-6А/В. При ВЭ к 3 – 4 дню болезни, совпадающему с появлением синдрома экзантемы, отмечается уменьшение виремии. К 5 – 7 дню лихорадки (2 – 4 день от момента появления сыпи) виремия регистрируется менее, чем у 20% детей. В период реконвалесценции, при формировании специфических антител, характерно отсутствие вируса в крови [100].

Отмечается, что ВГЧ-6А/В обладает тропизмом к Т-клеткам и нейротропностью. Вирус реплицируется в Т-лимфоцитах, основной клеткой-мишенью является зрелый CD4⁺ Т-лимфоцит. Для проникновения в клетку ВГЧ-6А использует рецепторы CD46, экспрессируемые на ядерных клетках, в том числе олигодендроцитах, астроцитах и клетках микроглии, что объясняет нейротропность вируса. ВГЧ-6В использует CD134, экспрессируемые на Т-лимфоцитах [75, 80, 128, 156]. Два вида вирусов имеют различную тропность к иммунокомпетентным клеткам: ВГЧ-6А поражает Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные киллеры (NK), в то время как ВГЧ-6В не способен персистировать в цитотоксических Т-лимфоцитах. Описана способность ВГЧ-6А/В также инфицировать В-лимфоциты, стволовые, дендритные клетки, мегакариоциты, васкулярные и лимфатические эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, гепатоциты [25, 75, 80]. Посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза вирус проникает в клетки с последующей репликацией. После первичной инфекции вирусная ДНК сохраняется в мононуклеарных клетках периферической крови [98, 128].

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В способны воздействовать на хемокиновые и цитокиновые механизмы, приводя к дисрегуляции при лимфопролиферативных заболеваниях. Инфицирование нарушает выработку IL-12 в макрофагах и дендритных клетках, что позволяет подавить активацию цитотоксических эффекторов. Эксперименты in

in vitro показали, что ВГЧ-6А и ВГЧ-6В индуцируют миелосупрессию, подавляют функции Т-клеток [98].

Потенциальная онкогенность ВГЧ-6А/В обусловлена активацией онкопротеинов вируса папилломы человека (Е6 и Е7) при цервикальной карциноме, а также способностью ДНК вируса индуцировать неопластическую трансформацию мышечных фибробластов NIH3Т3, что было продемонстрировано *in vitro* и на моделях животных [19].

Особенность ВГЧ-6А/В заключается в возможности интеграции в субтеломерную область хромосомы человека благодаря гомологичной рекомбинации между повторяющимися концевыми последовательностями вирусной и клеточной ДНК. Впервые это было описано в 1993 г. М. Luppi et al. При встраивании ВГЧ-6А/В в геном половых клеток возможна передача вируса последующим поколениям по закону Менделя с образованием хиВГЧ-6А/В. ХиВГЧ-6А/В также может передаваться при трансплантации солидных органов [76, 149]. Наличие хиВГЧ-6А и хиВГЧ-6В описано у 0,2% и 0,4% доноров крови в Северной Америке и 0,2% и 0,9% в Европе соответственно [76]. Механизмы интеграции в настоящий момент изучаются [108]. В литературе описано обнаружение хиВГЧ-6А/В в различных участках хромосом: 1q, 6q, 7q, 9q, 10q, 11p, 17p, 18p и 18q, 19q, 22q, Xp, среди которых доминируют 9q, 11p, 17p, 19q, 22q [113, 124, 150, 179]. ХиВГЧ-6А/В присутствует у 0,5 – 2% населения, что составляет около 70 миллионов человек во всем мире. Распространенность хиВГЧ-6А/В варьирует от 0,2% в Японии и 0,6% в Канаде до 1 – 3% в Европе. ХиВГЧ-6В встречается чаще хиВГЧ-6А. Однако это может зависеть от географических факторов и анализируемой популяции [15, 40, 86, 109]. Возможна реактивация ВГЧ-6А/В из интегрированного состояния на фоне терапии кортикостероидами, ингибиторами гистондеацетилазы, при развитии иммунодефицитных состояний, а также во время беременности, что может приводить к развитию клинически манифестных форм, возрастанию риска самопроизвольных абортов, летальному исходу [26, 76, 98, 141, 149]. Британское исследование, проведенное в 2020 году, показало, что женщины с плодами с хиВГЧ-6А/В, переданными как по

материнской, так и по отцовской линиям, имеют в 2,5 – 3 раза повышенный риск преэклампсии вследствие транскрипции вирусной ДНК в плаценте [103].

Проведено популяционное исследование, включившее 19597 участников, целью которого являлся анализ предрасположенности к 50 различным заболеваниям в зависимости от наличия хиВГЧ-6А/В. Авторами обнаружено повышение частоты стенокардий у лиц с хиВГЧ-6А/В по сравнению с пациентами сопоставимого возраста без хромосомной интеграции в 3 раза ($p=0,015$). У пациентов с хиВГЧ-6А/В при стенокардии описано укорочение длины теломеры, играющей важную роль в способности клетки к самообновлению [107]. Ранее в систематическом обзоре и мета-анализе (2014), включившем 24 исследования и более 40 000 испытуемых, продемонстрировано, что длина теломеры обратно пропорциональна риску развития ишемической болезни сердца [112]. Проведенное рандомизированное исследование, включившее более 472 тысяч участников в возрасте от 40 до 59 лет, показало, что увеличение длины теломеры достоверно ассоциировано со снижением риска атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, инсульта, но характеризуется повышением риска артериальной гипертензии [93].

Биологическое значение хиВГЧ-6А и хиВГЧ-6В в настоящее время изучается. Вне зависимости от видовой принадлежности хромосомная интеграция вирусов оказывает влияние на стабильность теломерных областей, в которые встраивается ДНК ВГЧ-6А/В. Показано, что эндогенный вирус разрушает теломеры и ведет к селективной анеуплоидии. Нестабильность генома может быть причиной развития онкологических заболеваний. Теломеры, связанные с эндогенным ВГЧ-6А/В, часто склонны к внезапным делециям, которые приводят к их укорочению. В результате наблюдается преждевременное старение клеток и нарушение тканевого гомеостаза [50, 107, 120].

1.2 Клиническая картина заболеваний, вызванных бетагерпесвирусами человека 6А/В

Политропностью ВГЧ-6А/В обусловлено многообразие клинических форм. Однако для ряда заболеваний этиологическая связь с вирусами находится на стадии изучения, что требует проведения дальнейших исследований.

Выявлено, что ВГЧ-6А/В играет важную роль при заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), в том числе у иммунокомпрометированных лиц, включая реципиентов органов и тканей [60, 97, 146, 175]. У иммунокомпетентных людей заболевание чаще носит доброкачественный, самоограничивающийся характер [74, 128].

Первичная ВГЧ-6А/В инфекция является причиной более 36% всех случаев лихорадки у детей в возрасте от 12 до 15 месяцев, которая почти исключительно вызвана ВГЧ-6В, а не ВГЧ-6А [38, 128]. Острая инфекция протекает с развитием ВЭ, фебрильных судорог, афтозного стоматита, ИМ или лихорадки без очага инфекции [16, 35]. Возможно бессимптомное первичное инфицирование. У детей в возрасте от 1 года до 2 лет ВГЧ-6А/В инфекция является самой частой активной герпесвирусной инфекцией (76%) [16].

В швейцарском исследовании среди 135 пациентов раннего возраста с лихорадкой без очага инфекции проводилось этиологическое обследование, контрольную группу составили дети без лихорадки (n=50). Выявлено, что при лихорадке без очага в 11,1% случаев (n=15) в плазме крови обнаружены ДНК ВГЧ-6А/В методом ПЦР. Оценена вирусная нагрузка ВГЧ-6А/В: медиана (Me) значения порогового цикла амплификации (Ct) – 32,6 (интерквартильный размах (IQR) 30,3 – 33,5) и абсолютный показатель – 61900 копий ДНК/мл (IQR 3438 – 90200 копий ДНК/мл). В контрольной группе ДНК ВГЧ-6А/В была выявлена в плазме крови только у 1 ребенка, уровень Ct составил 39,7, вирусная нагрузка в количественной ПЦР – менее 250 копий ДНК/мл. Выявлены достоверные различия между вирусными нагрузками основной и контрольной групп (p=0,038) [133]. Полученные данные сопоставимы с китайским исследованием, где ВГЧ-6А/В был

выявлен у пациентов с лихорадкой без очага инфекции в 14% случаев и достоверно чаще ассоциировался с кашлем ($p < 0,01$) [183].

На долю ВГЧ-6А/В, преимущественно ВГЧ-6В, приходится не менее 2% всех первичных вирусных поражений ЦНС [148, 171]. Возможно развитие менингита, энцефалита, в том числе у иммунокомпетентных детей [8, 16, 84, 88, 127, 148, 181, 182]. В случае выздоровления ВГЧ-6А/В может персистировать в латентной форме в Т-клетках и нервной ткани пожизненно, сохраняя способность к реактивации. Вирусный ген U94 играет важную роль в формировании латентной формы вируса и хВГЧ-6А/В, а также участвует в процессе демиелинизации и ингибировании ангиогенеза [70, 80, 90, 129]. Описаны случаи острого и подострого энцефалита, обусловленного диффузной или многоочаговой демиелинизацией [128]. Связь ВГЧ-6А/В с патологией нервной системы непросто доказать из-за повсеместного распространения вируса и трудностей получения пораженных тканей для прижизненного исследования. Большинство людей инфицированы с раннего возраста, что также затрудняет диагностику [129].

Согласно исследованию, проведенному в Бразилии, частота обнаружения ВГЧ-6А/В при наличии неврологической патологии у взрослых пациентов составила 21,6% и доминировала над другими герпесвирусами. В структуре поражений чаще регистрировали менингиты по сравнению с энцефалитами ($p = 0,034$) [132].

В исследовании, выполненном израильскими учеными и включившем 42 ребенка с невритом лицевого нерва, ДНК ВГЧ-6А/В в слюне методом качественной ПЦР обнаружена в 71% случаев, что достоверно чаще, чем в контрольной группе (37%; $p = 0,001$). Повторное обследование реконвалесцентов через 5 – 39 месяцев позволило установить, что в 54% сохранялось выделение ВГЧ-6А/В со слюной. Статистически достоверные различия с контрольной группой отсутствовали. Выявление герпесвирусов 1–5 типов у пациентов с невритом лицевого нерва отмечалось значительно реже и было сопоставимо с контрольной группой [104].

ВГЧ-6В является основной причиной развития фебрильного эпилептического статуса у детей, связанного с повышенным риском последующей эпилепсии височной доли [109, 129].

Проведенное группой американских ученых Readhead B. et al. в 2018 году многоцентровое когортное исследование трех независимых выборок пациентов с болезнью Альцгеймера с анализом геномных, транскриптомных, протеомных и гистопатологических данных в четырех областях мозга человека постмортально выявило увеличение вирусной нагрузки ВГЧ-6А и ВГЧ-7 у субъектов с болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой [155].

Молекулярная мимикрия мембранного белка ВГЧ-6А/В U24 с основным белком миелина человека является возможным механизмом, с помощью которого запускается развитие рассеянного склероза [96, 129, 172]. Убедительным аргументом в пользу этиологической роли ВГЧ-6А/В служит большая частота обнаружения вируса в лейкоцитах крови по сравнению с группой здоровых лиц, а также повышение вирусной нагрузки в периоды обострения при ремиттирующей форме рассеянного склероза [129]. В отечественном исследовании ранее было продемонстрировано выявление ВЭБ у 94% больных рассеянным склерозом, при этом более чем в 2/3 случаев в сочетании с ВГЧ-6А/В [57].

Изучается роль ВГЧ-6А/В в развитии синдрома хронической усталости (миалгический энцефаломиелит) [123, 138, 154, 160, 162]. В 99% случаев диагностирован ВГЧ-6В [154]. Однако авторы указывают, что необходимы дальнейшие исследования в данном направлении [145].

Герпесвирусы, в частности ВГЧ-6А/В, связаны с развитием нейтропении, которая может быть самостоятельным заболеванием или синдромом при соматической, аутоиммунной, инфекционной патологии, новообразованиях или на фоне приема лекарств [54, 99, 121, 142]. Диагноз устанавливается при снижении абсолютного уровня нейтрофилов в периферической крови у детей в возрасте от 2 недель до 1 года менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$, а после первого года жизни и у взрослых нижний предел составляет $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ [54]. Основным патогенетическим звеном аутоиммунной нейтропении является синтез антигранулоцитарных антител и

иммунных комплексов, которые разрушают нейтрофилы [99]. Первичная аутоиммунная нейтропения характерна для детского населения и имеет доброкачественное течение, вторичная, напротив, возникает у взрослых. Средний возраст детей на момент верификации диагноза составляет от 3 до 30 месяцев. Спонтанное выздоровление происходит в возрасте 2 – 5 лет, средняя продолжительность нейтропении – 20 месяцев [54]. Лабораторно маркеры ВГЧ-6А/В инфекции обнаруживаются в 17,5 – 30% случаев [54, 121], медиана длительности нейтропении составляет 17,2 месяца, что достоверно выше, чем при ВЭБ-инфекции (9,7 месяцев, $p=0,00855$). Циркуляция антигранулоцитарных антител длительнее при ВГЧ-6А/В в сравнении с герпесвирусами 1, 4, 5 типов, что свидетельствует о значимом влиянии вируса на аутоиммунный процесс [54]. Описан случай тяжелой аутоиммунной нейтропении, ассоциированной с ВГЧ-6А/В, у 30-летней женщины с сопутствующей фоновой патологией (биполярное расстройство, железодефицитная анемия, анальная трещина, травма пальцев левой кисти с последующим абсцедированием, периодонтит) [99].

Диагноз ВЭ (*exanthema subitum*, шестая болезнь, детская розеола) является наиболее частым клиническим проявлением первичной ВГЧ-6А/В инфекции, значительно реже заболевание вызывается ВГЧ-7 [52, 100]. В возрастной структуре доминируют дети от 6 месяцев, что обусловлено утратой материнских антител, до 2 лет [63, 127, 128]. Описаны случаи ВЭ в неонатальном периоде [92, 166]. Передача вируса происходит в большинстве случаев через слюну, источником являются сиблинги или взрослые члены семьи [100, 169]. Тяжелые формы ВЭ в литературе не описаны. Характерно острое начало заболевания с развитием лихорадки до 40°C в течение 3 – 7 дней, возможны также вялость, фебрильные судороги, периорбитальный отек, конъюнктивит, шейная или затылочная лимфаденопатия, взбухание большого родничка, дисфункция желудочно-кишечного тракта (преимущественно в виде диареи). Затем температура тела критически снижается. Накануне или в первые 2 дня после ее нормализации появляется пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь, 2 – 3 мм в диаметре, на лице, шее, туловище, конечностях. Высыпания могут сливаться. Вокруг элементов

можно увидеть бледный ободок (гало). В 2/3 случаев на мягком небе и языке обнаруживаются энантема в виде красных папул или афтозные элементы (пятна Нагаямы) [29, 52, 63, 100, 128]. Экзантема сохраняется от нескольких часов до 2 суток и исчезает без последующего шелушения и пигментации [47]. Описана этиологическая роль ВГЧ-6В в развитии ВЭ [38, 97, 128], однако в исследовании Мелехиной Е.В. и соавт. (2016), напротив, показано выявление у больных ДНК ВГЧ-6А [36].

Одной из клинически манифестных форм герпесвирусной инфекции является ИМ, который может развиваться как при первичном инфицировании, так и при реактивации у детей старше 4 лет. Согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» ИМ занимал 7 место среди экономически значимых инфекционных заболеваний, приводя к ущербу в 3,4 млрд рублей, что в 1,5 раза выше, чем в 2020 – 2021 гг. (2,2 – 2,3 млрд рублей) [42, 43, 44]. Доминирующим этиологическим фактором ИМ является ВЭБ, на долю которого в моноварианте приходится до 31 – 42% случаев [13, 62]. По данным зарубежных и отечественных авторов ИМ, обусловленный ВГЧ-6А/В, регистрируется только в 3% случаев [62, 126], преимущественно у пациентов раннего и дошкольного возраста [12, 16]. ИМ ЦМВ этиологии характерен для детей первого года жизни, а инфицированность ВЭБ и, соответственно, заболевания, вызванные им, нарастают с трех лет [16]. Для ИМ ВГЧ-6А/В этиологии характерны длительная высокая лихорадка, синдром экзантемы пятнистого, пятнисто-папулезного или геморрагического характера, обусловленный выраженной тропностью вируса к эндотелиоцитам [14, 126]. В исследовании, проведенном *in vitro*, показана возможность амоксициллина повышать репликацию ВЭБ и ВГЧ-6А/В, что может способствовать развитию амоксициллин-ассоциированной сыпи у пациентов с ИМ [94]. При ИМ ВГЧ-6А/В этиологии отмечается типичный симптомокомплекс, включающий катаральный, лимфопролиферативный синдромы, но клинические проявления менее выраженные и регистрируются с меньшей частотой, чем при заболевании, вызванном ВЭБ [12]. Возможно развитие ИМ сочетанной этиологии: ВГЧ-6А/В и

ВЭБ (5,5 – 18,2%), ВГЧ-6А/В и ЦМВ (1,2 – 3%), ВГЧ-6А/В с ВЭБ и ЦМВ (2,5%) [41, 62]. Описано выделение ВГЧ-6А у детей с ИМ [28].

Роль ВГЧ-6А/В в развитии респираторного синдрома рассмотрена в работах отечественных авторов [19, 28, 37]. ДНК ВГЧ-6А/В обнаруживают у часто болеющих детей в сочетании с другими герпесвирусами и взрослых с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей [18]. Данная тема остается дискуссионной ввиду включения немногочисленных выборок пациентов и отсутствия всестороннего поиска других этиологических агентов.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции изучалось влияние реактивации ВГЧ-6А/В на течение и исходы COVID-19 [67, 161].

В пилотном исследовании, выполненном бразильскими учеными, показано, что в 21,7% случаев у пациентов с COVID-19, протекавшим в средней или тяжелой степени тяжести, диагностирована бетагерпесвирусная инфекция 6В, не повлиявшая на показатель летальности [135]. В работе, описанной французскими исследователями, при обследовании пациентов с COVID-19, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), выявлена реактивация герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В), в том числе при отсутствии в анамнезе исходного иммунодефицита. Наиболее часто в крови были обнаружены ДНК ВЭБ (82%), по сравнению с ЦМВ (15%) и ВГЧ-6А/В (22%). Сочетанная герпесвирусная инфекция ВЭБ и ВГЧ-6А/В диагностирована у 4 пациентов, ВЭБ и ЦМВ – у 3, ВЭБ с ЦМВ и ВГЧ-6А/В – у 2. Исследование крови серологическими методами подтвердило реактивацию герпесвирусов, а не первичное инфицирование. Течение ВЭБ-инфекции, в отличие от цитомегаловирусной и бетагерпесвирусной 6А/В, было связано с более длительной средней продолжительностью пребывания в ОРИТ (15 дней против 8 дней, $p < 0,05$) [163].

Последствия перенесенного COVID-19 (short and long-term (long COVID-19) post-acute sequelae of COVID-19) регистрируются с частотой 10–20% среди пациентов с легким течением заболевания. Данный показатель выше у реконвалесцентов тяжелых форм [4, 91, 164]. В систематическом обзоре, включившем 57 исследований и более 250 000 пациентов, перенесших COVID-19,

продемонстрировано, что последствия перенесенного COVID-19 выявлены более чем в половине случаев в течение 6 месяцев после заболевания [110]. Реактивация ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В в постковидном периоде (15,8% больных) характеризуется учащением эпизодов респираторных заболеваний, патологией со стороны ЛОР-органов, длительной субфебрильной лихорадкой, лимфаденопатией, вялостью, нарушением сна, когнитивными нарушениями, головной болью, психоневрологическими расстройствами, артралгией и миалгией [55, 183]. При лабораторной диагностике выявлены повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), увеличение уровня моноцитов, трансаминаз, Д-димера. Маркеры ВГЧ-6А/В обнаружены в 25%, а в сочетании с ВЭБ – в 32,4% случаев [184]. В детской популяции течение ВГЧ-6А/В инфекции в моно- и сочетанных с другими герпесвирусами вариантах в постковидном периоде зафиксировано в 56,9% [55].

Редким осложнением ВГЧ-6А/В инфекции является гемофагоцитарный синдром [19, 119, 144]. В 1990 году был впервые опубликован клинический случай заболевания у иммунокомпетентного ребенка в возрасте 8 месяцев. В дебюте болезни отмечалось поражение верхних дыхательных путей с последующим развитием синдрома экзантемы. Спустя 3 недели девочка была госпитализирована в связи с повторной лихорадкой, петехиальной сыпью. При осмотре выявлена гепатомегалия, геморрагическая сыпь. Лабораторно зафиксирована панцитопения, в пунктате костного мозга – выраженный гемофагоцитарный гистоцитоз. Серологическим методом (метод непрямой иммунофлуоресценции) подтверждена ВГЧ-6А/В инфекция, также удалось выделить вирус из культуры мононуклеаров периферической крови. На 13 день после поступления девочка умерла от диффузного внутреннего кровотечения и полиорганной недостаточности [119].

Активность ВГЧ-6А/В, чаще ВГЧ-6В, была обнаружена после трансплантаций почки, печени и костного мозга. Частота оппортунистической ВГЧ-6А/В инфекции зафиксирована в 20 – 90% случаев [76]. У реципиентов симптомы часто включают лихорадку, интерстициальный пневмонит, миелит и сыпь, симптомы отторжения трансплантата (болезнь «трансплантат против хозяина»). ДНК ВГЧ-6А/В обнаруживается в крови у 31 – 40% реципиентов

аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в течение 100 дней и является наиболее частой инфекционной причиной энцефалита после ТГСК [21, 76, 118, 128, 174]. Gonzalez F. et al. (2021) провели ретроспективное исследование, включившее 364 пациента с гематологическими заболеваниями, получавших лечение в ОРИТ в онкологическом центре. Было выявлено, что доминировала реактивация ВГЧ-6А/В (n=66, 17,9%), по сравнению с вирусом простого герпеса 1, 2 типов (11,3%), ЦМВ (10,4%), ВЭБ (6,6%) и вирусом Varicella-zoster (n=3). Реактивация ВГЧ-6А/В была независимо связана с госпитальной смертностью (отношение шансов (ОШ), 2,35; 95% доверительный интервал (ДИ), 1,03–5,34; p=0,042), тогда как профилактическое назначение противовирусной терапии во время пребывания в ОРИТ снижало данный показатель (ОШ, 0,41; 95% ДИ, 0,18–0,95; p=0,037). Пневмонит, обусловленный ВГЧ-6А/В, был независимо связан с однолетней смертностью (ОШ, 6,87; 95% ДИ, 1,09–43,3; p=0,04) [105].

В 1991 г. ВГЧ-6В впервые был указан, как возможный патоген при заболеваниях нижних дыхательных путей после ТГСК. В период с 1992 г. по 2015 г. Hill J. A. et al. (2019) провели ретроспективное одноцентровое исследование среди реципиентов аллогенной ТГСК. Для уточнения этиологической роли ВГЧ-6А/В в поражении легких выполнялось исследование бронхоальвеолярного лаважа на выявление ДНК ВГЧ-6А/В методом ПЦР. ДНК ВГЧ-6В была обнаружена в биоматериале у 147 из 553 человек (27%), в то время как ДНК ВГЧ-6А не зарегистрирована ни в одном образце. Установлено, что пациенты с ВГЧ-6В имели более высокий риск смертности. Однако среди реципиентов, получавших противовирусные препараты (ганцикловир или фоскарнет), отмечалось снижение показателя летальности. Продемонстрирована связь между уровнем вирусной нагрузки ВГЧ-6В в бронхоальвеолярном лаваже и исходом: выявление низкой концентрации вируса не связано с повышением риска летальности и ассоциировано с бессимптомным выделением вируса. Медиана вирусной нагрузки ВГЧ-6В в лаваже была выше у пациентов с диффузными помутнениями по типу «матового стекла» или диффузными сочетанными изменениями по сравнению с фокальными очагами или диффузными узлами, при этом самый высокий уровень зафиксирован

у одного пациента с клинически диагностированным идиопатическим пневмонитом. Выявлено, что реципиенты аллогенной ТГСК с поражением нижних дыхательных путей имели повышенный риск смертности по сравнению с отрицательными на ВГЧ-6В реципиентами. У 6 пациентов с подтвержденным ВГЧ-6В методом ПЦР исследованы образцы легочной ткани, фиксированные формалином; во всех случаях были обнаружены ДНК вируса. На мышинной модели показана возможность реактивации розеоловируса, гомологичного ВГЧ-6А/В, в легких после ТГСК с развитием пневмонита [118].

Согласно Руководству по ведению пациентов с ВГЧ-6А/В инфекцией и с гематологическими злокачественными образованиями, а также после ТГСК, у больных, перенесших ТГСК и развивших идиопатический пневмонит, в 29% случаев обнаружен ВГЧ-6А/В. Трансплантация пуповинной крови является одним из главных факторов риска развития ВГЧ-6А/В ассоциированного энцефалита у пациентов после ТГСК [175].

У иммунокомпрометированных лиц, в частности после ТГСК, нередко отмечается реактивация ВГЧ-6А/В в сочетании с ЦМВ, увеличивающая риск летальности, а также острой реакции «трансплантат против хозяина» [65, 178]. Установлена прямая умеренная корреляционная связь между реактивацией ВГЧ-6А/В с ЦМВ и сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения ($r=0,391$, $p=0,009$) [2].

Выявление ВГЧ-6А/В у лиц с миокардитом, воспалительной дилатационной кардиомиопатией варьирует от 8 до 20%. У иммунокомпетентных лиц поражение сердца с развитием острого миокардита, вызванного ВГЧ-6А/В, возникает редко, однако в подобных случаях течение заболевания может быть крайне неблагоприятным [78, 87, 137, 158].

Доказана роль ВГЧ-6А/В в развитии острого повреждения печени. В исследовании, проведенном Raposo J.V. et al. (2019), показана верификация ВГЧ-6А/В у 22% пациентов при остром повреждении печени неясной этиологии, у 1 человека выявлена сочетанная герпесвирусная инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В и ВГЧ-7. Характерно отсутствие патогномичных симптомов, что затрудняет

установление диагноза на ранних сроках заболевания [152]. Wozniak H. et al. (2023) описали случай острой печеночной недостаточности у 68-летнего иммунокомпрометированного пациента (серонегативный полиартрит), получавшего плановую терапию преднизолоном и метотрексатом. Заболевание имело острое начало, молниеносный характер с развитием полиорганной недостаточности. При этиологическом обследовании обнаружены ДНК ВГЧ-6А/В методом ПЦР в режиме реального времени (44000 копий ДНК/мл). Исследование ногтевых пластин позволило исключить хронический ВГЧ-6А/В. В сыворотке крови были выявлены IgG к ВГЧ-6А/В, при отрицательных IgM. Таким образом, установлена реактивация ВГЧ-6А/В на фоне иммуносупрессивной терапии, а не первичное инфицирование. Пациенту назначена противовирусная терапия ганцикловиром с положительной клинико-лабораторной динамикой [180].

Описана роль ВГЧ-6А/В в развитии лекарственно-индуцированной реакции с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS-синдром). Распространенность составляет 1:1000–10000 приема лекарств, уровень смертности достигает 10%. DRESS-синдром – это жизнеугрожающее мультифакториальное заболевание, ассоциированное с генетической предрасположенностью, приемом лекарственных препаратов (от 2 недель до 2 месяцев), герпесвирусами 4 – 7 типов, запуском каскада иммунологических реакций. Заболевание характеризуется лихорадкой, сыпью полиморфного характера, отеком лица, лимфаденопатией, поражением внутренних органов (печень, почки, легкие, сердце), а также развитием лейкоцитоза, эозинофилии, атипичного лимфоцитоза, изменением биохимических показателей пораженных органов [61, 94, 134, 143, 165]. Возможно вовлечение миелоидных стволовых клеток за счет токсичности лекарственных средств или гемофагоцитарного синдрома [131]. К препаратам, являющимся причиной развития DRESS-синдрома, относят противосудорожные, антимикробные, антиретровирусные, антиаритмические, антиревматические и противовоспалительные средства [61, 130]. Считается, что DRESS-синдром развивается по механизму реакции замедленной гиперчувствительности IV типа,

однако патогенез заболевания продолжает изучаться. Важную роль в патофизиологии процесса играет взаимосвязь лекарственного препарата с главным комплексом гистосовместимости с участием CD4 и CD8 Т-клеток [94, 143]. Иммунный ответ против препарата связан с цитокиновым штормом, и последующая реактивация герпесвирусов ответственна за большинство клинических проявлений DRESS-синдрома. Описана также лекарственно-индуцированная иммуносупрессия (сульфасалазин, миноциклин, аллопуринол), способствующая реактивации вирусов. *In vitro* продемонстрирована стимуляция репликации ВГЧ-6А/В DRESS-ассоциированными препаратами (вальпроат натрия, карбамазепин, амоксициллин) [94, 140]. Концентрация амоксициллина, обладающая данными свойствами, составляет 25 мг/мл⁻¹ и 50 мг/мл⁻¹ в МТ4 клетках. В клинической практике, как правило, уровень амоксициллина в плазме не превышает 15 мг/мл⁻¹, но при внутривенном введении возможно повышение показателя в плазме до 120 мг/мл⁻¹ и более [140]. Выделяют синдром лекарственной гиперчувствительности (*drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS*), представляющий тяжелую форму DRESS. Примечательно, что ВГЧ-6А/В включен в диагностические критерии DIHS, но не DRESS-синдрома [143].

ВГЧ-6А/В, преимущественно ВГЧ-6А, зачастую присутствует в эндометрии женщин с бесплодием [26, 89, 139]. Вирус обнаружен у 37% женщин с рецидивирующей имплантационной недостаточностью. Отмечено повышение уровня генов матричной РНК (мРНК), кодирующих CD16b, и снижение мРНК В-лимфоцитарного CD19 в сравнении с контрольной группой [90]. Путем инфицирования ВГЧ-6А клеток эндометрия человека (HEC-1А) продемонстрированы изменения характера экспрессии микроРНК и адгезии трофобластов к клеткам эндометрия с нарушением их прикрепления [50, 77].

Врожденная ВГЧ-6А/В инфекция, чаще вызванная ВГЧ-6В, выявляется у 1% новорожденных и в большинстве случаев протекает бессимптомно [81, 92, 100, 111].

В настоящее время изучается взаимосвязь между ВГЧ-6А/В и развитием таких аутоиммунных состояний, как тиреодит Хашимото, синдром Шегрена,

системная склеродермия и системная красная волчанка; также оценивается роль вирусов в развитии лимфопролиферативных заболеваний, как доброкачественных, так и злокачественных, включая Ходжкинскую и неходжкинскую лимфомы [72, 79, 83, 97, 98, 168, 177].

1.3 Диагностика заболеваний, вызванных бетагерпесвирусами человека 6А/В

Заподозрить ВГЧ-6А/В инфекцию возможно клинически, однако требуется лабораторное подтверждение для окончательного установления диагноза.

В клиническом анализе крови отмечаются неспецифические воспалительные изменения: лейкопения, реже – лейкоцитоз, лимфоцитоз, незначительно увеличенная СОЭ. Возможно развитие тромбоцитопении, нейтропении, появление атипичных мононуклеаров и гемофагоцитов в костном мозге [63, 98]. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в большинстве случаев сохраняется в пределах нормы.

При ИМ основными изменениями в клиническом анализе крови являются умеренный лейкоцитоз, на первой неделе болезни часто нейтрофильного характера, лимфоцитоз в разгаре болезни, тромбоцитоз на второй неделе, увеличение СОЭ, появление атипичных мононуклеаров у половины больных на 1 – 2 неделях заболевания [12, 35, 126], которые не превышают 10%. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) повышается до 1,5 норм в 18,7% [41, 62].

Острая стадия первичной ВГЧ-6А/В инфекции характеризуется активностью НК, стимуляцией интерлейкина-15 (IL-15) и индукцией интерферона- α (IFN- α). In vitro отмечается снижение репликации вируса под влиянием экзогенного IFN. ВГЧ-6А/В также индуцирует IL-1 β и TNF- α , что свидетельствует о способности модулировать иммунный ответ в течение первичной инфекции и реактивации посредством стимуляции продукции цитокинов [25].

При оценке гуморального звена иммунитета, а именно уровней неспецифических иммуноглобулинов А, М, G у детей, инфицированных ВГЧ-

6А/В, не выявлено статистически значимых отличий от контрольных показателей. Фагоцитарный индекс и фагоцитарное число у детей с ВГЧ-6А/В ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Аналогичные изменения фагоцитарного звена выявлены в остром периоде герпетической инфекции у взрослых [6].

В связи с полиморфизмом клинических проявлений особое значение приобретают предложенные зарубежными авторами лабораторные критерии для диагностики ВГЧ-6А/В инфекции [129]:

1. Обнаружение ДНК ВГЧ-6А/В в пораженных клетках и тканях в диагностических концентрациях, превышающих аналогичные показатели у здоровых лиц.
2. Уровень вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В в крови, пораженной ткани и/или антител к нему коррелируют с тяжестью заболевания.
3. Определение мРНК ВГЧ-6А/В методом ПЦР в реальном времени и/или антигенов вирусов с помощью иммуногистохимии в пораженных тканях.
4. Отсутствие других инфекционных агентов в очаге воспаления.
5. Клеточный и гуморальный иммунные ответы на ВГЧ-6А/В инфекцию коррелируют с тяжестью заболевания.
6. Подтвержденная *in vitro* или *in vivo* способность ВГЧ-6А/В влиять на клеточную функцию в пораженной ткани, вызывая или усиливая патологию.
7. Эффективность противовирусной терапии в виде снижения вирусной нагрузки и клинического улучшения.

Разработан ряд этиологических методов диагностики ВГЧ-6А/В инфекции: ПЦР, иммунофлюоресценция, ИФА, радиоиммунологический анализ, иммунопреципитация, иммуногистохимия, иммуноблот. Дифференцировать виды ВГЧ-6А и ВГЧ-6В серологическими методами на данный момент не представляется возможным по причине отсутствия тест-систем. Антитела к ВГЧ-6А/В могут перекрестно реагировать с антигенами ВГЧ-7 и ЦМВ ввиду схожести геномов вирусов [156]. В повседневной практике обычно используется ИФА. Диагностическое значение имеет выявление IgM в сыворотке крови, которые появляются к 5 – 7 дню от начала клинических симптомов и сохраняются до 1 – 2

месяцев, а также четырехкратное нарастание титра IgG при исследовании в парных сыворотках [1, 25, 156]. У новорожденных могут отсутствовать специфические антитела в диагностической концентрации или их прирост ввиду незрелости гуморального иммунитета [166]. Отсутствие специфического иммунного ответа к ВГЧ-6А/В или его отсроченное развитие наблюдается также у иммунокомпрометированных пациентов [156]. Возможно обнаружение IgM при реактивации ВГЧ-6А/В, а также в 5% случаев у клинически здорового взрослого населения [30]. Специфические антитела класса IgG формируются к 7 дню проявлений первичной ВГЧ-6А/В инфекции, достигают максимума через 2 – 3 недели и персистируют пожизненно [25, 156]. Высокий уровень IgG не позволяет дифференцировать первичную инфекцию от реактивации [35].

Иммуноблот (Вестерн-Блот, Лайн-Блот) – это высокочувствительный и более специфичный метод, чем ИФА, в основе которого лежит белок-белковое взаимодействие, благодаря чему проводится определение наличия антител к отдельным вирусным антигенам, синтезирующимся в различные сроки вирусной инфекции. Тест позволяет более точно установить период инфекционного процесса [30, 95, 156]. Higashimoto Y. et al. (2012) были предложены тест-системы, учитывающие разные рамки считывания для ВГЧ-6А (U11, p100) и ВГЧ-6В (101К) [116]. Разработан оригинальный отечественный набор реагентов «Лайн-Блот ВГЧ-профиль-IgG» для одновременного мультиплексного выявления антител класса IgG к антигенам возбудителей герпесвирусных инфекций: вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, вируса Varicella-zoster, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6В и вируса герпеса человека 8 типа методом линейного иммуноблоттинга. Данное исследование не требует специального оборудования, заменяет выполнение нескольких реакций ИФА, ускоряет верификацию этиологического агента [64]. Между тем до настоящего времени ни одна тест-система для иммуноблоттинга не прошла регистрацию.

Преимущественным методом диагностики ВГЧ-6А/В считается ПЦР, однако необходимо корректно интерпретировать получаемые результаты при анализе различного биологического материала. Так, например, слюна является ненадежной

средой для выявления активной инфекции методом ПЦР в связи с возможностью выделения ДНК вируса из нее длительностью до 7 месяцев после заболевания. Предлагается разделение крови на фракции с определением наличия в них ДНК ВГЧ-6А/В. Качественное исследование цельной крови на ДНК ВГЧ-6А/В методом ПЦР не рекомендуется, так как большинство здоровых людей в крови имеют низкий уровень латентного ВГЧ-6В. Однако, данное исследование может быть полезно для дифференциации видов вируса – ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [115, 156, 170].

Возможна оценка результатов качественной ПЦР не категориально (отрицательный или положительный результат), а с определением значения пороговых циклов амплификации ДНК ВГЧ-6А/В, которые косвенно отражают уровень вирусной нагрузки. В зарубежных исследованиях полученные значения C_t варьировали от 30,3 до 39,7, что расценивалось как низкая вирусная нагрузка [133, 152, 180]. Аналогичных отечественных работ, включающих анализ уровней C_t ДНК ВГЧ-6А/В, нам не встречалось.

Использование ПЦР с обратной транскрипцией (reverse transcription PCR) с различными генами ВГЧ-6А/В (U12, U22, U38, U42, U51, U79/80 и U100) позволяет обнаруживать вирус в стадии активации [156, 167].

Известно, что в плазму крови ДНК ВГЧ-6А/В попадает на фоне лизиса инфицированных клеток, что свидетельствует об активности вируса. Не исключена возможность выхода небольшого количества вирусной ДНК в плазму крови за счёт разрушения клеток, содержащих латентный вирус, что может произойти в процессе преаналитической обработки или спонтанного лизиса, например, в результате длительного хранения крови при 4 – 8°C [65, 156]. Отсутствие ДНК ВГЧ-6А/В в разных фракциях крови не означает, что в тканях (например, в сердце, щитовидной железе, головном мозге) нет персистирующих вирусов в низкой концентрации [115, 156]. В настоящее время количественное определение вируса непосредственно в цельной крови, сыворотке, плазме и спинномозговой жидкости с помощью ПЦР является одним из наиболее используемых и показательных способов диагностики ВГЧ-6А/В инфекции, за исключением случаев хронической ВГЧ-6А/В [1]. Количественная ПЦР цельной крови показывает хороший уровень

чувствительности (90%), но низкий показатель специфичности (68%), для вирусной нагрузки в плазме характерна обратная ситуация: чувствительность – 55%, специфичность – 100%. Снижение уровня вирусной нагрузки в цельной крови происходит значительно медленнее, чем в плазме (Me 28 дней против 7 дней, $p < 0,001$), что, вероятно, обусловлено формированием латенции вируса в мононуклеарных клетках крови [170].

Зарубежными авторами предложено оценивать экспрессию гена U94 ВГЧ-6А/В, который считается маркером латенции вируса, методом количественной ПЦР в режиме реального времени [80, 90].

Предлагаются различные уровни вирусной нагрузки для дифференциальной диагностики латентной и активной форм вирусной инфекции по результатам ПЦР-анализа. В работе Музыки А.Д. (2017) с учетом данных собственных исследований предложено считать активной ВГЧ-6А/В инфекцию при вирусной нагрузке более 100 копий ДНК/ 10^5 клеток в крови [37]. Согласно зарубежным литературным источникам вирусная нагрузка в цельной крови оценивается в единицах копий ДНК/мл, нередко с использованием десятичного логарифма (lg) [73, 85, 102, 170]. С учетом возможной детекции ВГЧ-6А/В у здоровых лиц в малом количестве показатель менее 20 копий ДНК/мл в цельной крови предложено расценивать, как низкую вирусную нагрузку. Значение более 200 копий ДНК/мл соответствует активной форме ВГЧ-6А/В инфекции [115].

Никольским М.А. и соавт. (2019) выполнено исследование с оценкой вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В у детей. Выявлено, что у пациентов с ВЭ вирусная нагрузка в плазме или сыворотке крови (20459 ± 4700 копий ДНК/мл) была в 2 раза выше в сравнении с детьми с лихорадкой без синдрома экзантемы (8371 ± 3332 копий ДНК/мл; $p < 0,05$) и с фебрильными судорогами (9864 ± 4159 копий ДНК/мл) [38]. Полученные показатели высокой вирусной нагрузки при ВЭ схожи с данными зарубежных авторов, анализировавших концентрацию вируса в цельной крови при указанной нозологии – 5,1 lg – 5,5 lg копий ДНК/мл [102]. ДНК ВГЧ-6А/В редко выделяется в соскобах из ротоглотки при первичном инфицировании [7].

У иммунокомпрометированных пациентов, в частности с ТГСК, высокая вирусная нагрузка ВГЧ-6А/В ассоциируется с повышенным риском летальности, при этом диагностический уровень ДНК ВГЧ-6А/В в плазме крови оценивается как 1000 копий ДНК/мл ($>3 \lg$ копий ДНК/мл) [147, 178].

При сочетанной герпесвирусной инфекции отмечается снижение концентрации ДНК ВГЧ-6А/В в лейкоцитах периферической крови в 3 раза по сравнению с моноинфекцией, что, вероятно, обусловлено вирусной интерференцией и возможным подавлением ВГЧ-6А/В другими герпесвирусами [65].

Возможна детекция ДНК ВГЧ-6А/В методом количественной ПЦР в бронхоальвеолярном лаваже у иммунокомпрометированных пациентов, но интерпретация полученного результата затруднена ввиду отсутствия референсных значений. Авторами положительный результат расценивался как свидетельство активной герпесвирусной инфекции, но не трактовался однозначно как доказательство этиологической роли вируса в развитии пневмонии [59].

При трансплацентарной передаче ВГЧ-6А/В у младенцев выявляют низкую вирусную нагрузку в образцах пуповинной и периферической крови, при этом в волосяных фолликулах не удается обнаружить ДНК ВГЧ-6А/В, что помогает в дифференциальной диагностике с хиВГЧ-6А/В [81, 109, 127].

Лица с хиВГЧ-6А/В содержат одну копию вирусного генома в каждой зародышевой клетке. В результате наблюдается стойкая высокая вирусная нагрузка в цельной крови ($10^6 - 10^7$ копий ДНК/мл; $>5,5 \lg$ копий ДНК/мл). В волосяных фолликулах, ногтевых пластинах, сперме и других образцах клеток, тканей также будут обнаружены ДНК вируса [49, 76, 81, 92, 102, 105, 125, 176]. Однако, при значительной лейкопении уровень вирусной нагрузки в крови может параллельно снижаться [102]. При серологическом обследовании лиц с хиВГЧ-6А/В методом ИФА не всегда обнаруживаются антитела класса IgG, что требует дальнейшего изучения [5, 39].

При поражении ЦНС проводят люмбальную пункцию. В ликворограмме выявляют нормальный или повышенный уровень белка, клеточный состав в

пределах референсных значений, возможен минимальный плеоцитоз [9, 84]. Вирусная нагрузка в ликворе у пациентов с энцефалитом, вызванном ВГЧ-6А/В, методом количественной ПЦР составляет от 600 до 10^6 копий ДНК/мл. Возможна низкая вирусная нагрузка в спинномозговой жидкости у иммунокомпетентных детей с поражением ЦНС, составляющая менее 100 копий ДНК/мл [97], при этом соотношение вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В в цереброспинальной жидкости к цельной крови будет менее 1. У иммунокомпрометированных пациентов, напротив, отмечается превалирование содержания вируса в ликворе над показателем в цельной крови (соотношение более 1) [74].

Для выявления и оценки очагового поражения головного мозга у детей с герпесвирусными энцефалитами, в частности ВГЧ-6А/В этиологии, показано применение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, которая позволяет оценить микроструктуру белого вещества в острый период заболевания и определить распространенность, выраженность воспалительных изменений и установить прогноз дальнейшего течения заболевания [33].

1.4 Лечение заболеваний, вызванных бетагерпесвирусами человека 6А/В

В настоящее время не существует клинических рекомендаций, включающих этиотропное лечение с высоким уровнем доказательности.

Как правило, у иммунокомпетентных лиц без сопутствующих органических заболеваний, а также при легком течении ВГЧ-6А/В инфекции противовирусная, иммуностропная терапии не проводятся. Лечение детей в случае ВЭ является патогенетическим, симптоматическим [128].

У детей с активной формой ВГЧ-6А/В инфекции возможно использование препаратов рекомбинантного интерферона α -2 β в ректальных свечах длительностью до 1 месяца, меглюмина акридонацетат в таблетированной форме №10 или инозин пранобекса – 2 курса по 10 дней [34, 37].

Отечественными учеными проведен сравнительный анализ терапии хронической ВГЧ-6А/В инфекции (фамцикловир, валганцикловир, IFN- γ

человеческий рекомбинантный). Зафиксировано снижение вирусной нагрузки в слюне и уменьшение выраженности клинических проявлений на фоне приема IFN- γ человеческого рекомбинантного и валганцикловира. Однако отрицательного результата этиологического обследования и купирования жалоб не зарегистрировано ни в одной группе пациентов при наблюдении в течение 3 месяцев. Авторы пришли к выводу, что оцениваемые препараты не оказывают значимого положительного клинического эффекта. В группе пациентов, получающих валганцикловир, частота побочных эффектов составила 56% (тошнота, снижение аппетита, нарушение сна, головные боли) [53].

В случае поражения ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит), вызванного ВГЧ-6А/В, при тяжелом или негладком течении заболевания у иммунокомпрометированных лиц рекомендована противовирусная терапия в наиболее ранние сроки: ганцикловир или валганцикловир, бринцидофовир, цидофовир и фоскарнет внутривенно, курс лечения составляет 3–4 недели. В настоящий момент у пациентов, перенесших ТГСК, ганцикловир является препаратом выбора [117, 128, 156, 175]. Фоскарнет в режиме дозирования 60–90 мг/кг/сутки рассматривается в качестве превентивной терапии реактивации ВГЧ-6А/В у лиц после ТГСК [174]. Однако применение всех вышеуказанных лекарственных средств ограничено ввиду их нефротоксичности и миелосупрессии. *In vitro* было продемонстрировано формирование резистентности ВГЧ-6А/В к противовирусным препаратам [151, 175]. Изучается роль вирусных генов U38 и U69 в механизмах резистентности к ганцикловиру [149, 151, 156]. В педиатрической практике ганцикловир разрешен к применению с 12 лет, валганцикловир – с 16 лет; их применение у детей более младшего возраста проводят «off label» при наличии жизнеугрожающих состояний, обусловленных ВГЧ-6А/В. Бринцидофовир, цидофовир и фоскарнет отсутствуют в Государственном реестре лекарственных средств РФ [10].

У новорожденных при тяжелой ВГЧ-6А/В инфекции включение иммуноглобулина человека нормального (иммуновенин; 4 мл/кг/сутки, внутривенно капельно) в комплекс терапии, наряду с назначением ацикловира (30

мг/кг/сутки, внутривенно капельно), выявило иммуномодулирующие эффекты, характеризующиеся более высоким содержанием относительного количества CD3+, CD4+ и снижением CD8+ Т-лимфоцитов через 3 месяца от начала лечения, а также снижением частоты гипотрофии и гепатоспленомегалии [23]. В диссертационном исследовании Музыки А.Д. (2017) назначение ацикловира в составе комплексной терапии не характеризовалось значимыми преимуществами [37].

Исследователи Центра клеточной и генной терапии Бейлоровского медицинского колледжа создали готовые противовирусные Т-клетки для лечения ряда заболеваний, в том числе вызванных ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В. Указанные вирусы являются наиболее частыми причинами заболеваемости и летальности у иммунокомпрометированных пациентов, в частности после трансплантации стволовых клеток. Метод, называемый «адаптивным переносом вирус-специфических Т-клеток» (adoptive transfer of virus-specific T cells; VSTs), на начальных этапах продемонстрировал свою безопасность и эффективность, доступность для использования у лиц, инфицированных штаммами, которые устойчивы к остальным противовирусным препаратам, что в будущем возможно откроет новые перспективы в лечении [114, 173].

Повторное выявление ВГЧ-6А/В в различных биосредах в высокой концентрации без эффекта на проводимую противовирусную терапию нуждается в исключении хиВГЧ-6А/В [39]. Пациенты с хромосомно-интегрированной формой вируса не требуют назначения противовирусного лечения [85, 146].

Таким образом, в настоящее время доказана этиологическая значимость ВГЧ-6А/В в развитии ряда инфекционных заболеваний, однако выявление вирусов у пациентов педиатрического профиля с респираторным и лимфопролиферативным синдромами, в том числе при рекуррентных респираторных инфекциях, а также у лиц с соматической, аутоиммунной патологией требует дальнейшего изучения. Особенностью ВГЧ-6А/В является уникальная способность интегрироваться в хромосомы человека с возможностью вертикальной передачи, не нуждающаяся в проведении иммулотропной терапии с противовирусной целью.

Широкое распространение вирусов в популяции, отсутствие классификации и диагностических критериев, в том числе для дифференциации ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, затрудняют изучение вирусологических особенностей, клинико-лабораторных аспектов заболеваний, ассоциированных с ними, своевременную постановку диагноза. Рутинное качественное обследование слюны, цельной крови пациентов на ДНК ВГЧ-6А/В, оценка специфических антител класса IgG к ВГЧ-6А/В в качестве маркеров активности процесса зачастую приводят к гипердиагностике и необоснованному назначению иммуотропных препаратов.

Единого понимания необходимости и стандарта лечения ВГЧ-6А/В в настоящий момент нет. Показан хороший ответ на применение ганцикловира, цидофовира, фоскарнета у иммунокомпromетированных лиц преимущественно взрослого возраста. Лечебная тактика пациентов педиатрического профиля дискуссионна и требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и объекты исследования

Диссертационное исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» с 2019 по 2023 гг. Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Клинико-лабораторное обследование пациентов осуществляли после ознакомления их законных представителей с этапами исследования, изложенными в брошюре, и подписания информированного согласия, согласия на использование персональных данных.

Дизайн исследования: одноцентровое наблюдательное ретроспективно-проспективное. Объектом исследования были 249 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет включительно.

Критерии включения в исследование: письменное информированное согласие законных представителей; возраст пациентов от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней; обнаружение ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови методом качественной ПЦР. Критерии невключения: несогласие законных представителей пациентов на участие в исследовании; сопутствующие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; выделение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР из отделяемого верхних дыхательных путей.

В зависимости от клинического диагноза и результатов качественного исследования цельной крови на ДНК ВГЧ-6А/В методом ПЦР выделены были следующие группы пациентов:

- группа 1 – с острыми респираторными инфекциями на фоне инфицирования ВГЧ-6А/В (n=50);
- группа 2 – с внезапной экзантемой, вызванной ВГЧ-6А/В (n=27);

- группа 3 – с инфекционным мононуклеозом ВГЧ-6А/В этиологии (моно- и сочетанные варианты; n=44).
- группа 4 – с рекуррентными респираторными инфекциями (РРИ) на фоне инфицирования ВГЧ-6А/В (n=88);

Группу сравнения составили дети с инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии (моно- и сочетанные варианты; n=40).

В группу детей с РРИ были включены пациенты, не имеющие тяжелых наследственных, врожденных или хронических заболеваний, соответствующие одному и более критериев [159]:

- 1) ≥ 8 эпизодов респираторных инфекций в год у детей в возрасте до 3 лет или ≥ 6 эпизодов – у детей старше 3 лет;
- 2) ≥ 3 отитов за 6 месяцев (или ≥ 4 отитов в год);
- 3) ≥ 3 эпизодов острого тонзиллита в год;
- 4) ≥ 3 случаев инфекций нижних дыхательных путей в год.

Наличие соматической патологии в стадии ремиссии зафиксировано в 1 группе у 2 детей, во 2 – у 3, в 3 – у 8, в 4 – у 13. Все группы были сопоставимы по наличию соматической патологии ($p > 0,05$), в дальнейшем анализе эти данные не учитывались.

Обнаружение одного вируса при этиологическом обследовании расценивалось, как моноинфекция (моновариант), а нескольких – сочетанная инфекция (сочетанные варианты).

Выделяли активную и латентную формы ВГЧ-6А/В инфекции на основе литературных данных. Активная форма ВГЧ-6А/В инфекции характеризовалась наличием у пациентов клинических симптомов и обнаружением ДНК ВГЧ-6А/В в биологических средах, а латентная – отсутствием клинических проявлений с возможным обнаружением генетического материала вирусов в образцах (бессимптомная персистенция возбудителя). Однако, в ряде случаев у детей с латентной формой ВГЧ-6А/В инфекции отмечали клиническую картину, характеризующуюся лимфопролиферативным и респираторным синдромами,

обусловленную иными возбудителями или другим патогенезом заболевания [19, 25, 34, 48].

Для проведения сравнительной клинико-лабораторной, в том числе вирусологической, характеристики ИМ в исследование были включены дети с ИМ ВГЧ-6А/В (n=44) как в моноварианте (n=10), так и в сочетании с ВЭБ (n=14) и с ВЭБ+ЦМВ (n=20). Параллельно анализировалась сопоставимая группа пациентов с ИМ ВЭБ (n=40), в которой ВЭБ, как моноинфекция, отмечался в 14 случаях, сочетания ВЭБ+ЦМВ – в 26.

Согласно клиническим рекомендациям оказания помощи детям больным ИМ (2013 год) [32], катamnестическое наблюдение за реконвалесцентами планировали выполнять в течение 1 года, временными точками для контрольного обследования были приняты 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев и 1 год (12 месяцев) после перенесенного заболевания. Однако ввиду пандемии новой коронавирусной инфекции и проводимых ограничительных мероприятий в динамике обратились только 38,1% детей. Структура наблюдаемых пациентов отражена в Таблице 1.

Таблица 1. Количество пациентов с инфекционным мононуклеозом различной этиологии, наблюдавшихся в динамике

Сравнительная характеристика	Этиология инфекционного мононуклеоза				
	ИМ ВГЧ-6А/В	ИМ ВГЧ-6А/В + ВЭБ	ИМ ВГЧ-6А/В + ВЭБ + ЦМВ	ИМ ВЭБ	ИМ ВЭБ + ЦМВ
Количество пациентов, наблюдаемых в острый период болезни	10	14	20	14	26
Доля пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года абс. / %	0 / 0	5 / 35,7	6 / 30	8 / 57,1	13 / 50

Учитывая малые выборки пациентов – реконвалесцентов ИМ, для анализа катamnеза были выделены следующие группы: с ИМ ВГЧ-6А/В (включая только сочетанные варианты ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ, ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ; n=11); с ИМ ВЭБ (ИМ ВЭБ, ИМ ВЭБ+ЦМВ; n=21).

2.2 Методы исследования

Клинико-anamнестические методы исследования

Пациенты обращались за медицинской помощью в стационар экстренно или планово в зависимости от тяжести состояния и наблюдались до выписки. При поступлении проводили сбор анамнестических данных, анализ медицинской документации амбулаторного этапа (история развития ребенка – форма №112/у или выписка из нее). Все дети были осмотрены врачом-инфекционистом, а также при наличии проявлений острой респираторной инфекции (ОРИ) – врачом-оториноларингологом для верификации патологии со стороны ЛОР-органов. Особое внимание уделяли характеристике лимфопролиферативного синдрома, а именно: выраженности аденоидита, тонзиллита, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии.

Лабораторные методы исследования

Для оценки выраженности воспалительных маркеров в первые сутки госпитализации пациентов выполняли клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Япония), а также биохимический анализ с оценкой уровня СРБ на автоматическом анализаторе Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). При подозрении на ИМ в стандарт обследования входило определение уровней печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и общего билирубина. При интерпретации полученных результатов применяли референсные значения производителей тест-систем с учетом возрастных особенностей (Таблица 2).

У детей с проявлениями ОРИ для детекции респираторных вирусов в мазках из ротоглотки выполнена мультиплексная ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Использовали наборы реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), позволяющие обнаружить генетический материал следующих возбудителей: РНК респираторно-синцитиального вируса (РС-вируса),

вирусов парагриппа 1–4 типов, гриппа А, В, сезонного коронавируса, метапневмовируса, риновируса, а также ДНК аденовируса и бокавируса.

Таблица 2. Референсные значения показателей клинического, биохимического анализов крови в зависимости от возраста по данным клинической лаборатории ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

Показатель	Единицы измерения	Возраст			
		1 мес. – 1 год 11 мес.	2 года – 6 лет 11 мес.	7 лет – 15 лет 11 мес.	16 лет – 17 лет 11 мес.
Тромбоциты	10 ⁹ /л	180 – 400	160 – 390		150 – 400
Лейкоциты	10 ⁹ /л	6,0 – 17,5	5,5 – 15,5	4,5 – 13,5	4,0 – 9,0
Лимфоциты абс.	10 ⁹ /л	2,3 – 9,4	1,3 – 7,2	1,08 – 5,40	0,76 – 3,33
Нейтрофилы абс.	10 ⁹ /л	0,96 – 5,9	1,3 – 7,8	1,6 – 7,0	1,88 – 6,48
Палочкоядерные нейтрофилы	%	0 – 6			
Сегментоядерные нейтрофилы	%	15,5 – 49,0	25,5 – 65,0	35,5 – 70,0	47,0 – 72,0
Лимфоциты	%	38,0 – 72,0	26,0 – 60,0	24,0 – 54,0	19,0 – 37,0
Моноциты	%	2 – 12			
Атипичные клетки	%	0			
СОЭ	мм/ч	2 – 15			
СРБ	мг/л	0 – 5			
АЛТ	ЕД/л	0 – 55	0 – 41		
АСТ	ЕД/л	0 – 70	0 – 47		
Общий билирубин	мкмоль/л	0 – 21			

Всем пациентам выполнено исследование цельной крови методом качественной ПЦР для выявления ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В в режиме реального времени с использованием наборов «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) с последующим анализом уровней пороговых циклов амплификации (cycle threshold, Ct). Ct – это значение, при котором пороговая линия пересекает только S-образные

(сигмообразные) кривые накопления сигнала в опытных образцах и контролях. Показатель C_t отражает количество циклов амплификации до момента начала детекции ДНК вируса в образце: низкое значение C_t свидетельствует о большом количестве вируса и, соответственно, выделенной вирусной ДНК в образце биопробы, а, следовательно, высокой вирусной нагрузке; высокие показатели C_t , напротив, говорят о низкой вирусной нагрузке [17].

Вирусную нагрузку ВГЧ-6А/В и ВЭБ определяли при выполнении количественного исследования отделяемого из ротоглотки, цельной крови и плазмы методом ПЦР с использованием наборов «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и оценивали в копиях ДНК/мл с последующим преобразованием значения, используя десятичный логарифм (\lg). Все протоколы подготовки образцов и их выделения были выполнены согласно инструкциям производителей.

Для установления семейного наследования хиВГЧ-6А/В проводили исследование спермы. С помощью среды для выделения жизнеспособных сперматозоидов SupraSperm® System (ORIGIO, Дания) на основе метода центрифугирования в градиенте плотности были получены сперматозоиды. Выделение ДНК из сперматозоидов выполняли с помощью метода экстракции ДНК фенол-хлороформом.

С целью дифференциального определения видов ВГЧ-6А и ВГЧ-6В использовали праймеры, описанные в работе Gravel A., Sinnett D., Flamand L. (2013) [106], и коммерческие наборы «Интифика HHV6А / HHV6В» производства ООО «Алкор Био», Россия. Амплификацию проводили на приборе SFX-96 («BioRad», США) с помощью набора «Евроген» («Готовая смесь для ПЦР qPCRmix-HS»). В рамках диссертационного исследования используется определение «видовое разнообразие» для оценки частоты выявления видов ВГЧ-6А и ВГЧ-6В.

Приготовление библиотек для секвенирования ВГЧ-6А/В выполняли для двух приборов с целью получения длинных и коротких прочтений (MinION (Oxford Nanopore Technologies, Великобритания) и MGISEQ 2000 (MGI Tech Co., Ltd., Китай). Подготовку библиотек проводили согласно MGIEasy Universal DNA Prep

Set User Manual. Оценку качества полученных библиотек выполняли при помощи набора D1000 ScreenTape и High Sensitivity D1000 ScreenTape (Agilent Technologies, США), концентрацию измеряли на флуориметре Quantus с использованием набора QuantiFluor dsDNA System (Promega, США).

Полногеномное секвенирование на приборе MGISEQ 2000 было выполнено с помощью комплекта расходных материалов и реагентов DNBSEQ-G400 CoolMPS High-throughput Sequencing Set (PE100, 320 G; MGI Tech Co., Ltd., Китай). Сборка генома осуществлена с использованием пользовательского конвейера: связанные с герпесвирусом прочтения были извлечены с помощью программы Cookiecutter, используя московский штамм в качестве референса (GenBank ID: MK630134, MK630133). Затем эти прочтения были собраны с помощью программы SPAdes, собранные контиги вручную скомпонованы с помощью поиска полной референсной последовательности в BLAST [136].

Нуклеотидная последовательность гена ВГЧ-6А gB U39 (Gene ID: 1487917) использована для филогенетического анализа. В анализ включены все доступные последовательности из 270 сборок ВГЧ-6А/В, имеющиеся в базе данных GenBank.

Количественное исследование различных биосред методом ПЦР, дифференциация видов ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, полногеномное секвенирование проводили в научно-исследовательском отделе экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (заведующий, д.б.н Глотов О.С.).

Выявление специфических антител IgM и IgG класса к герпесвирусам ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В выполняли с помощью ИФА с использованием коммерческих наборов «ВектоВЭБ-VCA-IgM/G», «ВектоЦМВ-IgM/G», «ННВ-6-IgM/G-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) на аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «Dynex Technologies Inc.» (США). Результат представлен коэффициентом позитивности (КП), выраженным в условных единицах (у.е.).

Инструментальные методы исследования

При наличии гепатоспленомегалии проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости [51]. У пациентов с проявлениями ОРИ и

поражением нижних дыхательных путей для исключения пневмонии выполняли рентгенограмму органов грудной клетки.

Методы и объем проведенных исследований представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Методы и объем проведенных исследований

Метод исследования	Материал	Количество исследований
Клинико-anamнестический	–	249
Клинический анализ крови	Кровь	271
Биохимический анализ крови (СРБ, АЛТ, АСТ, общий билирубин)	Кровь	236
ПЦР на респираторные вирусы	Отделяемое из ротоглотки	62
ИФА на антитела класса IgM, IgG к ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	Кровь	216
Качественная ПЦР на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	Цельная кровь	310
	Отделяемое из ротоглотки	57
Количественная ПЦР на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	Отделяемое из ротоглотки	27
	Цельная кровь	76
	Плазма	36
	Сперма	1
Дифференциация ВГЧ-6А/В по видам	Цельная кровь	99
Полногеномное секвенирование	Кровь	1
УЗИ органов брюшной полости	–	124
Рентгенограмма органов грудной клетки	–	21

2.3 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием модулей MicrosoftExcel, пакета программ по статистической обработке данных IBM SPSS Statistics (версия 20.0) и Statistica 7 для Windows. Проверку количественных данных на нормальность распределения проводили с построением графика QQ plot и с использованием критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от нормальности распределения количественных показателей определяли средние

значения и стандартную ошибку среднего (для количественных данных с нормальным распределением) или медиану с интерквартильным размахом (для количественных данных с отличным от нормального распределением), достоверность различий между признаками оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента или непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь признаков определяли с использованием коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена для количественных данных с нормальным распределением или отличным от него. Значение коэффициента корреляции (r) оценивали по шкале Чеддока (0 – 0,3 – очень слабая сила связи; 0,3 – 0,5 – слабая; 0,5 – 0,7 – средняя; 0,7 – 0,9 сильная (высокая); 0,9 – 1,0 – очень сильная (очень высокая) [3]. Для выявления значимости различий качественных показателей использовали точный критерий Фишера или χ^2 -Пирсона.

Для построения прогностической модели использовался дискриминантный анализ, где в качестве переменной отклика была взята дихотомическая переменная, а в качестве потенциальных предикторов в исходную обучающую модель рассматривалось 27 признаков. Построение дискриминантной модели осуществлялось методом пошагового включения предикторов с использованием F-критерия Фишера; величина критерия F принималась равной 4,0, нижняя граница толерантности – 0,01.

Для разработки математико-статистической модели применяли построение ROC-кривой (Receiver operating characteristic). Для оценки качества полученной модели использовали характеристику площади под кривой ROC AUC (Area under ROC): чем выше полученное значение, тем лучше качество модели (0,9 – 1,0 – отличное; 0,8 – 0,9 – очень хорошее; 0,7 – 0,8 – хорошее; 0,6 – 0,7 – среднее; 0,5 – 0,6 – неудовлетворительное). Критерием выбора точки отсечения являлось оптимальное сочетание чувствительности и специфичности [11].

Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Поправки по методу Бонферрони применяли при проведении множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТАГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 6А/В У ДЕТЕЙ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ВИДОВОГО РАЗНООБРАЗИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с бетагерпесвирусной инфекцией 6А/В

В главе представлены клиническая, лабораторная, в том числе вирусологическая, характеристики ВГЧ-6А/В инфекции у детей 1 – 4 групп (n=209).

Определены достоверные различия в возрастной структуре: дети с ВЭ были достоверно младше, чем пациенты из других сравниваемых групп ($p < 0,001$) (Рисунок 2). Остальные группы были сопоставимы по возрасту. В 1, 3, 4 группах мальчики госпитализировались чаще, чем девочки (59,1 – 62,5% против 37,5 – 40,9%), в то время как при ВЭ, напротив, преобладали девочки (55,6% против 44,4%).

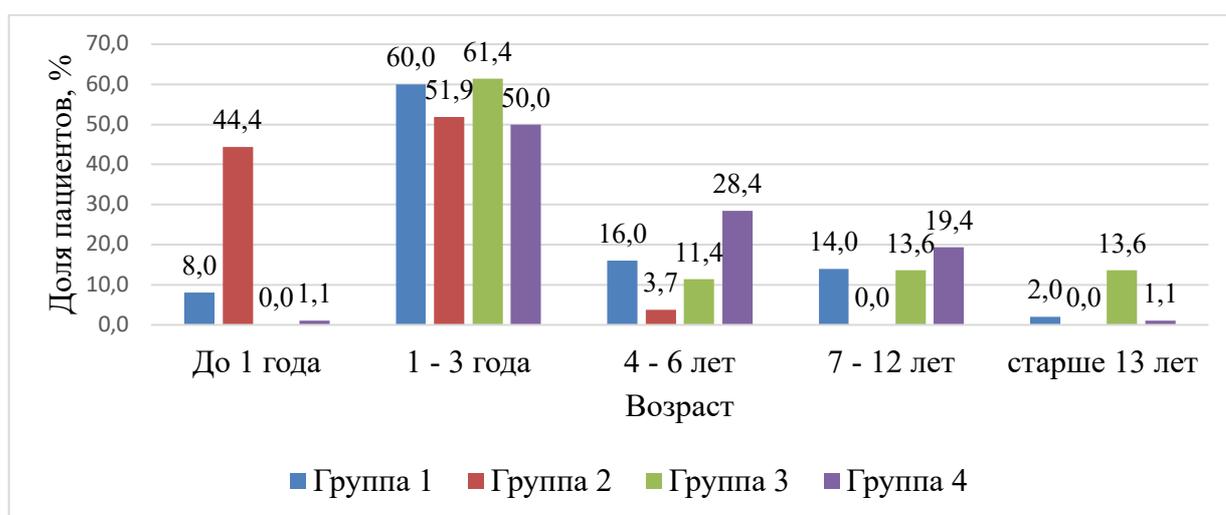


Рисунок 2. Характеристика возрастной структуры пациентов в зависимости от группы ($p < 0,001$)

Медиана возраста пациентов распределилась следующим образом:

- 1) Группа 1 – 3 года (IQR 1,0 – 4,0 года);
- 2) Группа 2 – 12 месяцев (IQR 9 – 17 месяцев);
- 3) Группа 3 – 3 года (IQR 2,0 – 7,0 лет);
- 4) Группа 4 – 3 года (IQR 2,0 – 6,0 лет).

Пациенты с ВЭ поступали в стационар на более ранних сроках заболевания (Me 4 дня, IQR 2 – 5 дней), чем с ОРИ (Me 5 дней, IQR 3 – 8 дня; $p=0,031$) и ИМ (Me 6 дней, IQR 5 – 9 дней; $p<0,001$), что обусловлено возрастными особенностями и острым началом болезни. Напротив, при ИМ в первые 3 дня госпитализировались только 13,6% детей ($n=6$). В половине случаев обращение в стационар отмечалось на 4 – 7 день от момента появления симптомов ($n=22$; 50,0%), в четверти – на второй неделе ($n=11$; 25,0%), и 5 пациентов поступили на третьей (11,4%). Поздние сроки госпитализации обусловлены затяжным дебютом ИМ и постепенным нарастанием клинических проявлений, а также отсутствием значимой динамики на фоне проводимой иммуностропной ($n=9$; 20,5%) и антибактериальной ($n=29$; 65,9%) терапии на догоспитальном этапе.

Одним из доминирующих проявлений в 1, 2 и 3 группах являлась лихорадка. Выраженность лихорадки представлена на Рисунке 3.

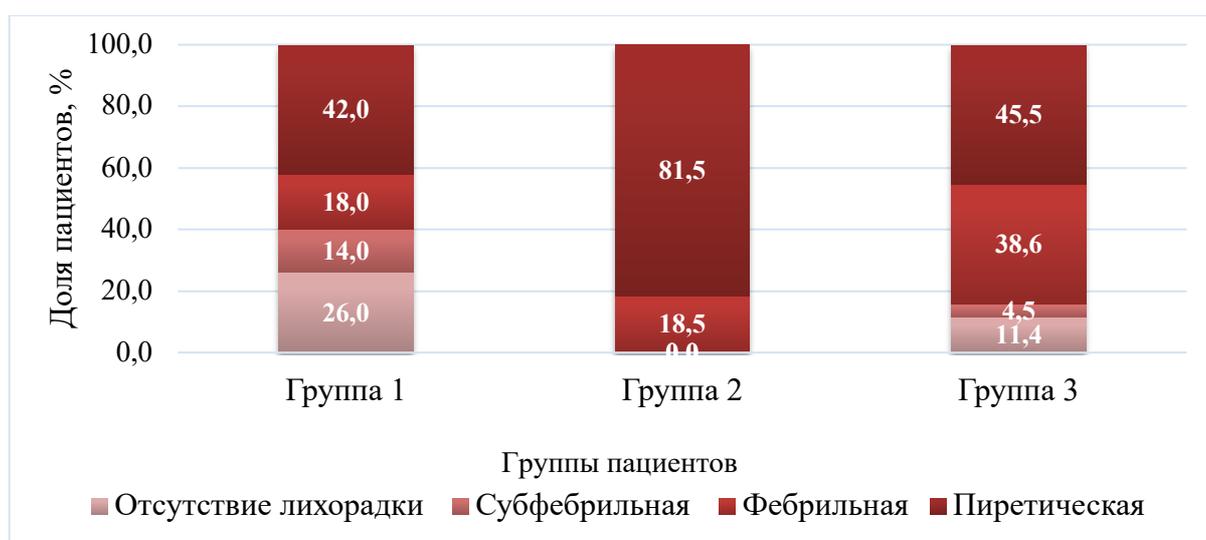


Рисунок 3. Характеристика выраженности лихорадки у детей различных групп с ВГЧ-6А/В инфекцией ($p=0,026$)

При ВЭ лихорадка была достоверно выше (Me 39,3°C, IQR 39,0 – 40,0°C), чем при ОРИ (Me 38,4°C, IQR 36,6 – 39,5°C; $p < 0,001$) и ИМ (Me 38,8°C, IQR 38,4 – 39,5°C; $p = 0,007$).

У детей с ИМ (группа 3) период лихорадки был достоверно длительнее (Me 6 дней, IQR 3 – 8 дней), чем в группе 1 (Me 3 дня, IQR 0 – 4 дня, $p < 0,001$) и 2 (Me 4 дня, IQR 3 – 5 дней, $p = 0,017$). Среди пациентов с ОРИ и ВЭ достоверных различий в длительности лихорадки выявлено не было ($p > 0,05$) (Рисунок 4).

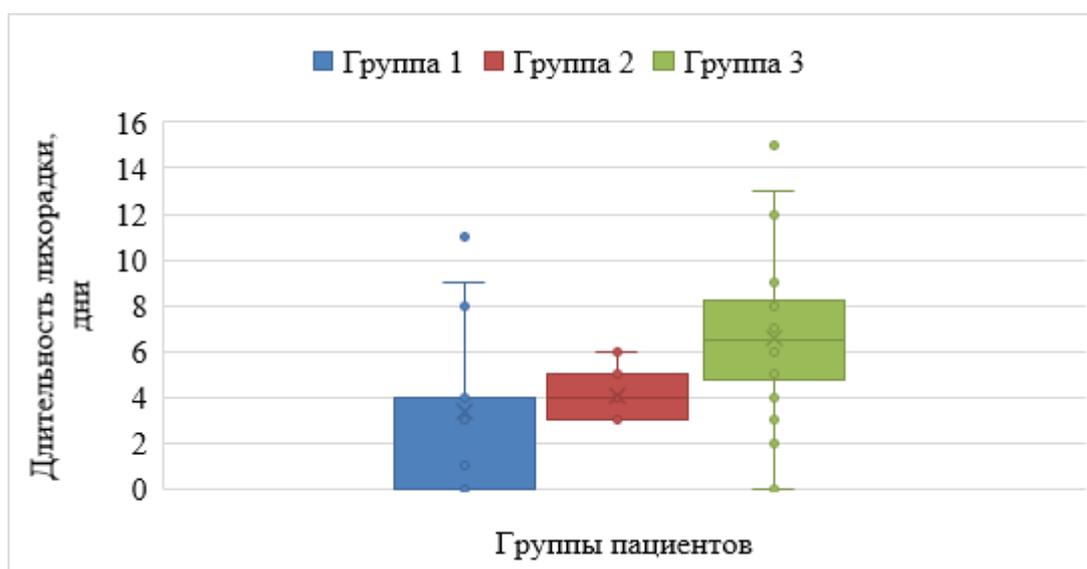


Рисунок 4. Характеристика длительности лихорадки у детей различных групп с ВГЧ-6А/В инфекцией ($p < 0,001$)

На основании сравнительного анализа клинических проявлений среди детей с ОРИ, ИМ, ВЭ установлено, что кашель был достоверно чаще при ОРИ, чем в остальных группах ($p < 0,001$), а ринит и тонзиллит – при ИМ ($p < 0,001$). В группе детей с ВЭ в 40,7% случаев ($n = 11$) при объективном осмотре выявляли пятна Нагаямы. Достоверных различий в частоте развития острого среднего отита в 1 – 3 группах не обнаружено ($p > 0,05$). Лимфопролиферативный синдром (шейная лимфаденопатия, гепато-, спленомегалия) был более характерен для пациентов с ИМ ($p < 0,001$), что обусловлено синдромокомплексом заболевания (Рисунок 5).

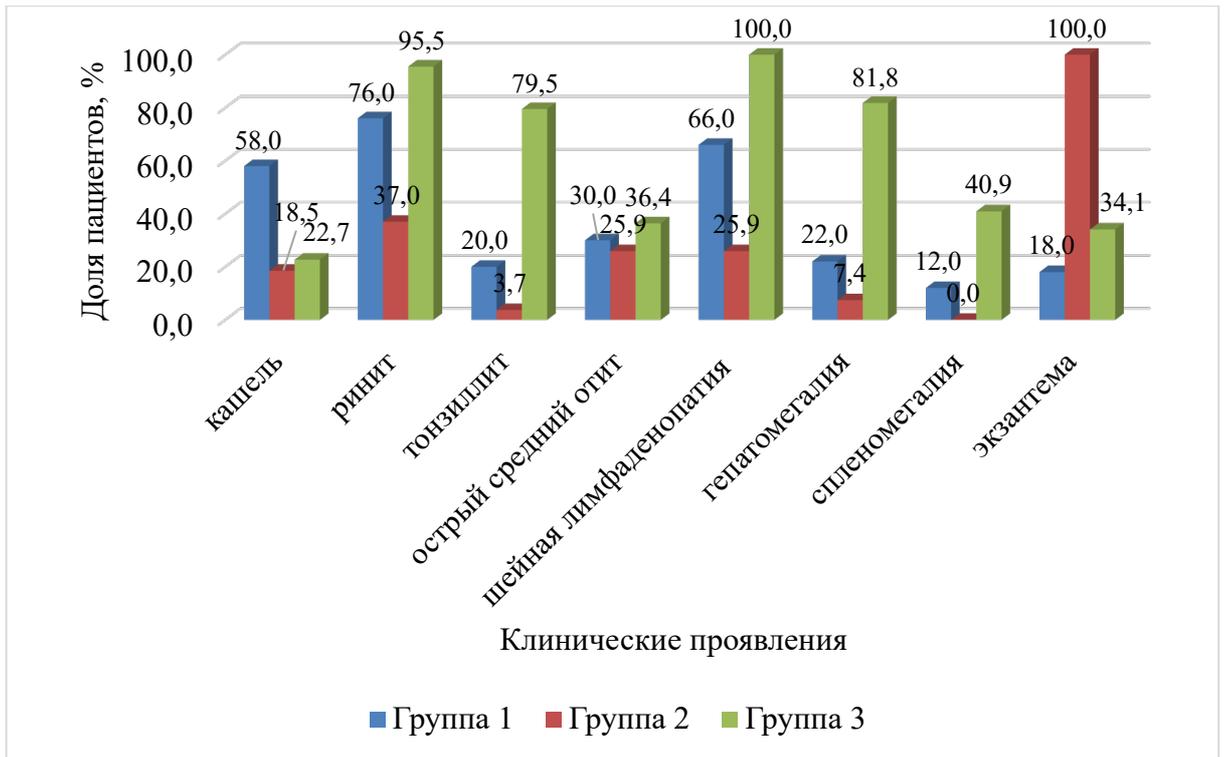


Рисунок 5. Характеристика клинических проявлений у детей различных групп с ВГЧ-6А/В инфекцией (n=121)

Все случаи ВЭ характеризовались появлением по всей поверхности туловища пятнистой или пятнисто-папулезной сыпи после нормализации температуры тела (Рисунок 6).



Рисунок 6. Пятнистая сыпь на туловище при внезапной экзантеме у пациента Л., 11 месяцев

В группе 1 синдром экзантемы регистрировали у 18% детей (n=9): у 1 ребенка подтверждена сочетанная ВГЧ-6А, ВГЧ-6В и парвовирусная инфекция (в крови методом ПЦР обнаружены ДНК парвовируса В19). Среди детей с ИМ появление высыпаний пятнистого, папулезного или пятнисто-папулезного характера отмечали в 34,1% (n=15), в половине случаев в анамнезе было указание на применение антибиотиков пенициллинового ряда (n=7; 15,9%).

Среди пациентов с РРИ периферическую шейную лимфаденопатию и гепатомегалию диагностировали с практически одинаковой частотой (n=20; 22,7% и n=16; 18,2% соответственно).

Однако инфицирование ВГЧ-6А/В, в том числе детекция ДНК ВГЧ-6А/В в крови пациента с лимфопролиферативным синдромом, не всегда свидетельствует об этиологической значимости вируса в клинической картине заболевания.

В качестве клинического примера №1 приводим результаты собственного наблюдения ребенка с инфицированностью ВГЧ-6А/В и синдромом Маршалла.

Мальчик А., 3 лет 6 месяцев, поступил в первые сутки заболевания с жалобами на лихорадку до 39,0°С, боль в горле. Ранний анамнез – без особенностей. Ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом. Страдал пищевой аллергией на белок коровьего молока. Привит по возрасту. Семейный анамнез: у матери мальчика в детстве отмечались частые (ежемесячные) заболевания с фебрильной лихорадкой и болью в горле.

Из анамнеза заболевания известно, что с рождения до 2 лет ребенок болел редко. В августе 2017 года перенес ИМ, вызванный ВГЧ-6А/В. С октября по декабрь 2017 года наблюдали три эпизода респираторных инфекций, получал симптоматическое лечение. С апреля 2018 года ежемесячно отмечали эпизоды лихорадки до 40°С, мальчику диагностировали острый тонзиллит или фарингит. На Рисунке 7 представлены сроки госпитализаций ребенка и максимальные уровни лихорадки. С более легкими проявлениями ОРИ, не сопровождавшимися гипертермией, мальчик лечился дома симптоматически.

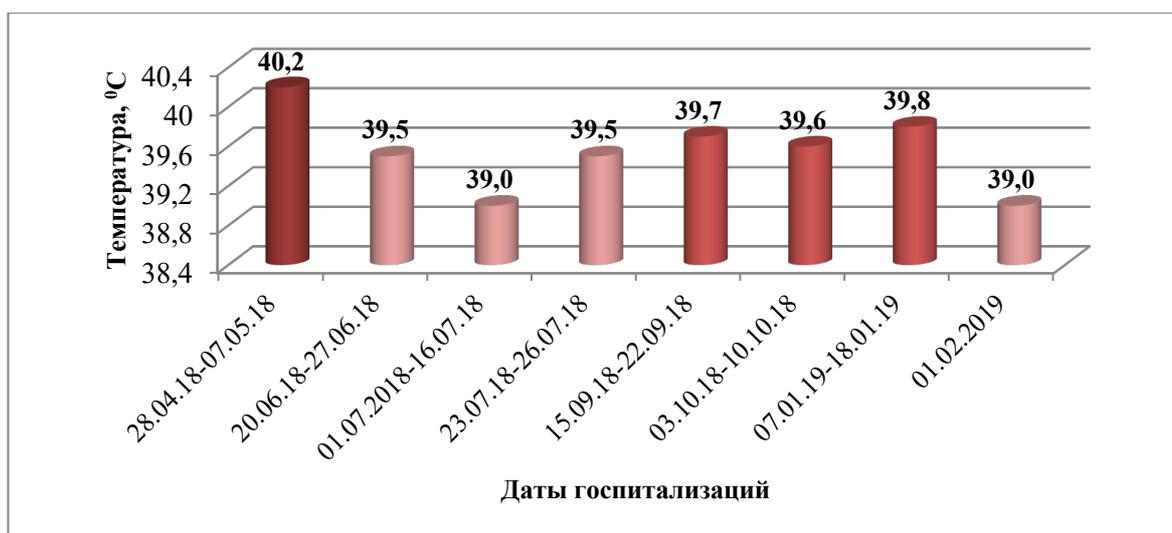


Рисунок 7. Сроки госпитализаций пациента А. и максимальные уровни лихорадки

Результаты обследования ребенка в периоды предшествующих госпитализаций представлены в Таблице 4. Во всех случаях выявляли нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом до 12 – 21%, увеличение СОЭ (24 – 46 мм/ч), высокие уровни СРБ (96,8 – 147,5 мг/л). Длительность госпитализаций составляла преимущественно 7 – 10 дней. Антибактериальные препараты назначали каждый раз с учетом выраженных воспалительных изменений: цефтриаксон в течение 10 дней, цефуроксим – 8 дней, цефтазидим + амикацин – 14 дней, цефазолин – 3 дня с переходом на меропенем в течение 10 дней соответственно.

Последнее ухудшение состояния, потребовавшее госпитализацию в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, отмечалось 01.02.2019 г. При поступлении состояние средней тяжести, жалобы на вялость, снижение аппетита. При осмотре задняя стенка глотки гиперемирована, небные миндалины гипертрофированы до 3 степени, в лакунах – налет беловатого цвета. Периферические лимфоузлы шейной группы увеличены до 2 см в диаметре, безболезненные при пальпации. По остальным органам и системам без особенностей.

Таблица 4. Результаты обследования пациента А. в предыдущие госпитализации по данным выписных справок

Показатели	Даты			
	28.04.18-07.05.18	20.06.18-27.06.18	01.07.18-16.07.18	07.01.19-18.01.19
клинического анализа крови	RBC 4,06, HGB 109, PLT 171, WBC 8,9, NEU: п/я 21, с/я 42, LYM 19, MON 15, СОЭ 26	RBC 4,17, HGB 108, PLT 257, WBC 10,3, NEU п/я 12, с/я 50, LYM 25, MON 11, EOS 2, СОЭ 46	RBC 4,3, HGB 112, WBC 19,6, NEU с/я 82, LYM 10, MON 7, EOS 1, СОЭ 8	RBC 4,21, HGB 113, PLT 170, WBC 10,5, NEU п/я 18, с/я 47, LYM 26, MON 9, СОЭ 24
биохимического анализа крови	АЛТ 21, АСТ 61, СРБ 105,6	АЛТ 13, АСТ 28, СРБ 96,8	АЛТ 18, АСТ 47, СРБ 147,5	АЛТ 26, АСТ 56, СРБ 144,9
ПЦР цельной крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	ДНК ВГЧ-6А/В	отрицательно	–	ДНК ВГЧ-6А/В
ИФА крови: IgM, IgG к ЦМВ, IgM к капсидному, IgG к раннему антигенам ВЭБ	отрицательно	отрицательно	–	отрицательно
УЗИ органов брюшной полости	–	–	–	умеренная гепатоспленомегалия

Примечание: RBC – эритроциты ($\cdot 10^{12}/л$), HGB – гемоглобин (г/л), PLT – тромбоциты ($\cdot 10^9/л$), WBC – лейкоциты ($\cdot 10^9/л$), NEU – нейтрофилы: п/я – палочкоядерные (%), с/я – сегментоядерные (%), LYM – лимфоциты (%), MON – моноциты (%), СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/час), АЛТ (ЕД/л), АСТ (ЕД/л), СРБ (мг/л).

Для уточнения генеза периодической лихорадки мальчик был обследован.

При поступлении в клиническом анализ крови отмечали умеренно выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез с незначительным палочкоядерным сдвигом (WBC $12,5 \cdot 10^9/л$, RBC $4,49 \cdot 10^{12}/л$, HGB 125 г/л, PLT $166 \cdot 10^9/л$, NEU п/я 6%, с/я 67%, LYM 17%, MON 8%, СОЭ 15 мм/ч). В биохимическом анализе крови выявляли высокий уровень СРБ (143,9 мг/л) при нормальном прокальцитонине (0,4 нг/мл), незначительное повышение АСТ (74 ЕД/л) при значении АЛТ в пределах референсных значений (24 ЕД/л).

В процессе дифференциальной диагностики исключали ОРИ (ПЦР отделяемого из ротоглотки на респираторные вирусы), активацию герпесвирусной инфекции (ПЦР цельной крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В, ИФА крови на IgM, IgG к ЦМВ, IgM к капсидному и IgG к раннему антигенам ВЭБ), острую бактериальную инфекцию (уровень антистрептолизина-О, ПЦР крови на ДНК менингококка, пневмококка, гемофильной палочки, ИФА крови на IgM к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, токсоплазм, *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*, посев из носо-, ротоглотки на микрофлору). Получены отрицательные результаты. Также исключали онкогематологические заболевания (мазки крови консультировались гематологом). В иммунограмме выраженных изменений не было выявлено. Выполнены инструментальные исследования функций внутренних органов. УЗИ органов брюшной полости: незначительная спленомегалия, добавочная доля с селезенки. На рентгенограммах органов грудной клетки и придаточных пазух носа, а также при УЗИ почек и мочевыводящих путей на момент исследования патологии не выявлено. Ребенок осмотрен ревматологом, которым был подтвержден предварительный диагноз «Синдром Маршалла». На фоне приема глюкокортикостероидов лихорадка купировалась сразу, быстро нормализовались уровни СРБ и других маркеров воспаления. В дальнейшем отмечалось сокращение интервалов межприступного периода до 2 – 2,5 недель на фоне кортикостероидной терапии в связи с чем рекомендовано проведение плановой тонзиллэктомии. После ее выполнения в июле 2019 года фебрильные атаки более не повторялись.

Особенностью данного клинического случая явилось то, что ребенок был инфицирован ВГЧ-6А/В. Периодически отмечалась активация герпесвирусной инфекции (обнаружение ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови методом ПЦР, незначительная тромбоцитопения ($160 - 170 \cdot 10^9/\text{л}$), моноцитоз (15%) и спленомегалия), однако для активной формы ВГЧ-6А/В инфекции не характерна регулярность фебрильных атак, нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, высокие уровни СРБ. В описанном клиническом случае не все лихорадочные атаки сопровождались выявлением маркеров ВГЧ-6А/В, что

свидетельствовало о сопутствующем характере ВГЧ-6А/В инфекции. Верно установленный диагноз синдром Маршалла и подобранная терапия (кортикостероиды, в дальнейшем – тонзиллэктомия) позволили улучшить качество жизни пациента и всей семьи.

3.2 Характеристика лабораторных показателей детей с бетагерпесвирусной инфекцией 6А/В

Проведена сравнительная характеристика основных лабораторных показателей обследованных детей с ВГЧ-6А/В инфекцией, поступивших в острый период заболевания, с учетом нозологических групп (Таблица 5). Выявлено, что при ВЭ уровень тромбоцитов был достоверно ниже, чем при ОРИ ($p < 0,001$), в то время как при сравнении с ИМ достоверных различий выявить не удалось ($p > 0,016$, с учетом поправки Бонферрони). Для пациентов группы 3 характерны достоверно более высокие уровни лейкоцитов и абсолютного значения лимфоцитов, чем в 1 и 2 группах ($p < 0,001$). Наиболее низкие показатели абсолютного числа нейтрофилов были зафиксированы среди детей с ВЭ при сопоставлении с обеими сравниваемыми группами ($p < 0,001$), что, вероятно, обусловлено возрастными особенностями гемограммы и гладким течением вирусной инфекции (осложненное бактериальной инфекцией течение ВЭ регистрировалось крайне редко). Высокие значения сегментоядерных нейтрофилов более характерны для пациентов с ОРИ в сравнении с ВЭ ($p = 0,001$) и ИМ ($p = 0,006$). Уровень СОЭ был достоверно выше у пациентов из 3 группы, чем с ОРИ ($p = 0,007$) и ВЭ ($p = 0,004$). Значения СРБ среди детей с ВЭ были достоверно ниже, чем с ИМ ($p < 0,001$).

Таблица 5. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у детей различных групп с ВГЧ-6А/В инфекцией (критерий Краскела – Уоллиса)

Показатель	Единицы измерения	Me (IQR)			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Тромбоциты	10 ⁹ /л	322 (243–357)	212 (171–254)	253 (209–315)	0,001 ●
Лейкоциты	10 ⁹ /л	10,2 (7,2–15,0)	6,3 (4,5–8,8)	14,8 (10,1–19,1)	<0,001 ■▲
Лимфоциты абс.	10 ⁹ /л	3,4 (2,2–4,7)	2,7 (2,0–4,1)	5,8 (3,8–10,5)	<0,001 ■▲
Нейтрофилы абс.	10 ⁹ /л	5,3 (3,7–8,2)	1,8 (1,2–3,3)	5,0 (3,0–7,6)	<0,001 ●▲
Палочкоядерные нейтрофилы	%	4 (1–9)	2 (0–3)	3 (1–7)	0,04
Сегментоядерные нейтрофилы	%	50 (36–61)	31 (22–44)	34 (20–55)	<0,001 ●■
Лимфоциты	%	34 (24–50)	60 (38–68)	45 (26–55)	0,017 ●▲
Моноциты	%	7 (4–10)	8 (2–12)	8 (5–14)	>0,05
СОЭ	мм/ч	12 (5–20)	9 (6–19)	20 (14–25)	0,009 ■▲
СРБ	мг/л	11 (1–57)	2 (0,8–4,1)	9 (3–20)	0,002 ▲

Примечание: условные обозначения достоверных различий между группами детей с острой респираторной инфекцией и внезапной экзантемой – ●, внезапной экзантемой и инфекционным мононуклеозом – ▲, острой респираторной инфекцией и инфекционным мононуклеозом – ■.

Результаты проведенного исследования отделяемого из ротоглотки на респираторные вирусы методом ПЦР представлены на Рисунке 8.

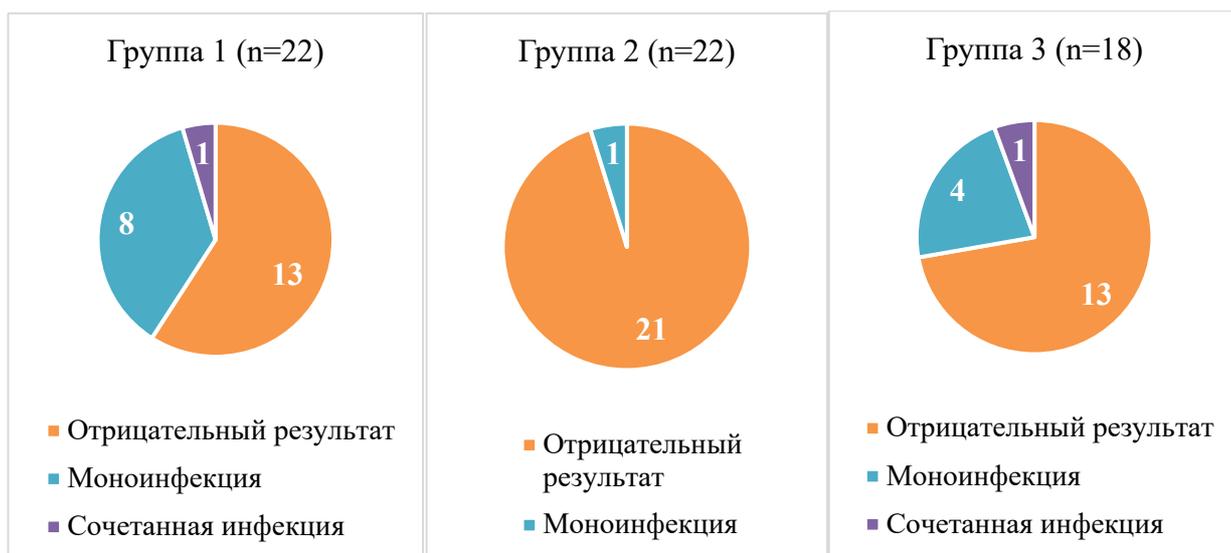


Рисунок 8. Распределение выделенных респираторных вирусов в ротоглотке у пациентов различных групп

У пациентов с ОРВИ выявление респираторных вирусов отмечали чаще, чем при ВЭ и ИМ ($p=0,025$). Пейзаж выделенных возбудителей различался в нозологических группах. В 1 группе у 3 детей были выявлены ДНК аденовирусов, у 2 – ДНК бокавирусов и в единичных случаях ($n=1$) были обнаружены РНК РС-вируса, метапневмовируса и вируса гриппа А, у 1 пациента диагностировано сочетанное инфицирование РС- и риновируса. Вероятно, данные возбудители играли этиологическую роль и были причиной госпитализации. Во 2 группе у 1 ребенка с обструктивным бронхитом были выделены ДНК бокавируса, в остальных случаях результат был отрицательным. У пациентов с ИМ в отделяемом ротоглотки доминировало обнаружение РНК риновируса ($n=4$), из них в 1 случае в ассоциации с аденовирусом; у 1 ребенка идентифицированы РНК РС-вируса.

3.3 Вирусологическая характеристика бетагерпесвирусов человека 6А/В у детей

Среди пациентов 1, 2, 4 групп ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови методом ПЦР чаще обнаруживали в моноварианте ($n=47$, 94%; $n=27$, 100%; $n=74$, 84,1% соответственно). У детей с ОРВИ и РРИ значительно реже отмечали сочетанное

инфицирование ВГЧ-6А/В+ВЭБ (n=2, 4%; n=13, 14,8%) и ВГЧ-6А/В+ЦМВ (по n=1). Этиологическая структура ИМ подробно рассмотрена в Главе 5.

Проведена оценка пороговых циклов амплификации ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови методом качественной ПЦР. Медианы (Me) и размахи (R) Ct ДНК ВГЧ-6А/В в различных нозологических группах были следующими:

- 1) Группа 1 – Me 33 (IQR 32 – 34); R = 39 – 22;
- 2) Группа 2 – Me 26 (IQR 25 – 28); R = 35 – 22;
- 3) Группа 3 – Me 32 (IQR 32 – 33); R = 35 – 21;
- 4) Группа 4 – Me 33 (IQR 31 – 34); R = 36 – 19.

Статистически достоверной разницы уровня Ct в зависимости от возраста пациентов не получено во всех 4 группах, как и при оценке данного показателя в зависимости от выраженности лихорадки в 1 – 3 группах, а также длительности лихорадки у детей с ВЭ, наличия периферической лимфаденопатии у пациентов с ОРИ и гепатомегалии при ИМ ($p>0,05$).

Анализ уровня Ct ДНК ВГЧ-6А/В выявил статистически достоверные различия между показателем детей с ВЭ и пациентами с ОРИ, ИМ, РРИ ($p<0,001$), что отражало высокую вирусную нагрузку при первичном инфицировании с развитием внезапной экзантемы (Рисунок 9). При сопоставлении Ct в остальных сравниваемых группах различия были статистически недостоверны ($p>0,05$).

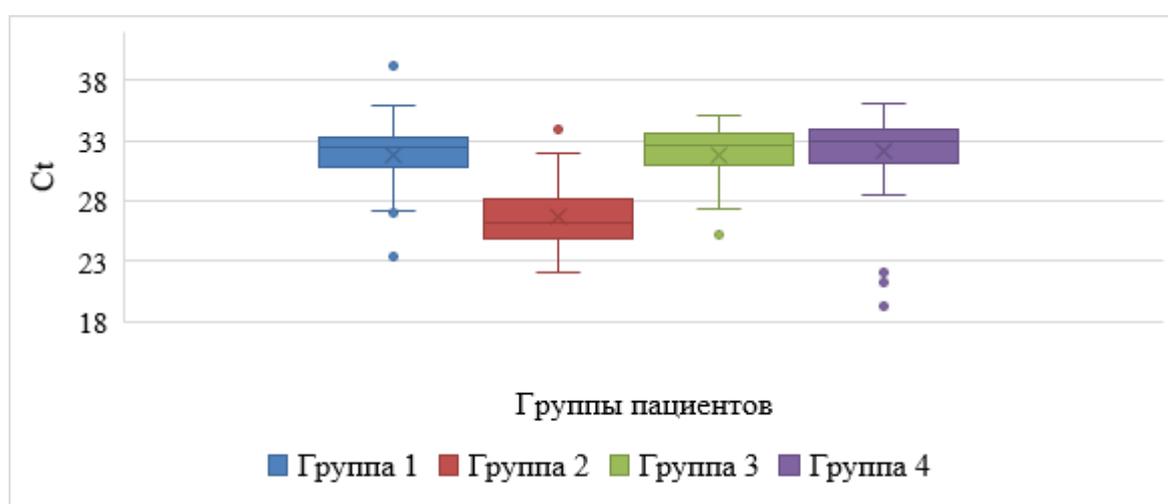


Рисунок 9. Характеристика значений порогового цикла амплификации ДНК ВГЧ-6А/В у детей различных групп ($p<0,001$)

Учитывая статистически достоверные различия в уровнях C_t , для разработки математико-статистической модели диагностического значения порогового цикла ДНК ВГЧ-6А/В в качественной ПЦР применяли построение ROC-кривой (Рисунок 10).

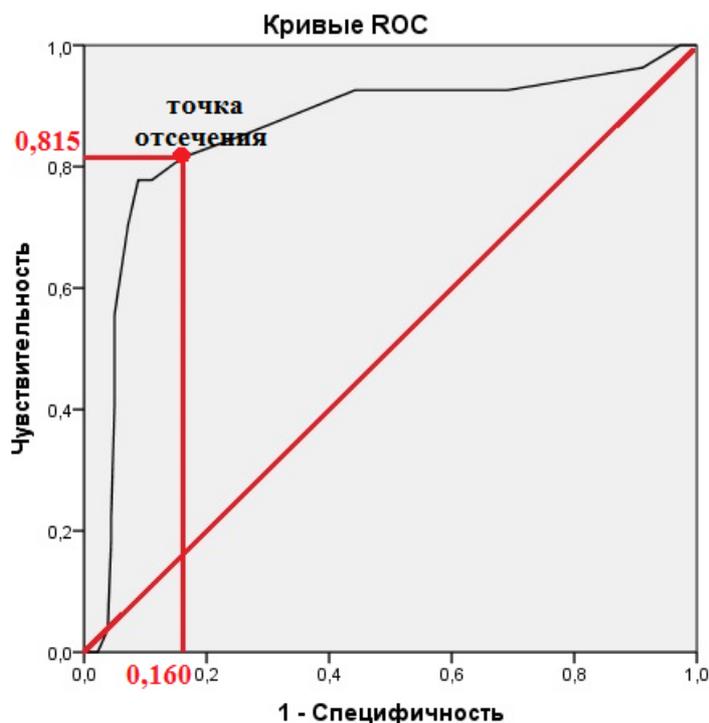


Рисунок 10. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели для определения диагностического значения C_t ДНК ВГЧ-6А/В

Показатель площадь под ROC-кривой (area under the ROC curve, AUC) составил $0,857 \pm 0,046$ (95% ДИ $0,767 - 0,946$), что отражало очень хорошее качество модели [11]. В Таблице 6 приведены данные чувствительности и специфичности предлагаемой диагностической модели. Определено оптимальное сочетание чувствительности – 81,5% и специфичности – 84% (1 – специфичность – 0,160), соответственно точка отсечения составила 30,5. Таким образом, полученный показатель пороговой величины может использоваться в дальнейшем для определения диагностически значимой концентрации вируса.

Таблица 6. Координаты ROC-кривой

Положительное, если меньше или равно	Чувствительность	1 – Специфичность
18,000	0,000	0,000
20,000	0,000	0,006
21,500	0,000	0,022
22,500	0,037	0,039
23,500	0,185	0,044
24,500	0,222	0,044
25,500	0,407	0,050
26,500	0,556	0,050
27,500	0,704	0,072
28,500	0,778	0,088
29,500	0,778	0,110
30,500	0,815	0,160
31,500	0,852	0,260
32,500	0,926	0,442
33,500	0,926	0,691
34,500	0,963	0,912
35,500	1,000	0,972
37,500	1,000	0,994
40,000	1,000	1,000

Проведен анализ вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В у детей с ВЭ в различных биосредах (отделяемое из ротоглотки, цельная кровь, плазма) методом количественной ПЦР, результаты представлены на Рисунке 11. Медиана вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В в цельной крови и плазме была высокая (Ме 5,37 lg копий ДНК/мл (IQR 4,88 lg – 6,39 lg копий ДНК/мл) и Ме 5,28 lg копий ДНК/мл (IQR 4,79 lg – 5,59 lg копий ДНК/мл) соответственно), корреляционная связь между показателями – прямая сильная ($r=0,767$, $p<0,05$). Корреляционные взаимосвязи между уровнем вирусной нагрузки и клинико-лабораторными показателями (возраст пациента, сроки заболевания на момент госпитализации, выраженность и длительность лихорадки, уровень лейкоцитов, тромбоцитов, показатели

лейкоцитарной формулы, Ct) не выявлены ($p>0,05$). У 3 детей выполнен количественный ПЦР-анализ отделяемого из ротоглотки на ДНК ВГЧ-6А/В, вирусная нагрузка была высокая и составила 5,43 lg – 7,11 lg копий ДНК/мл.

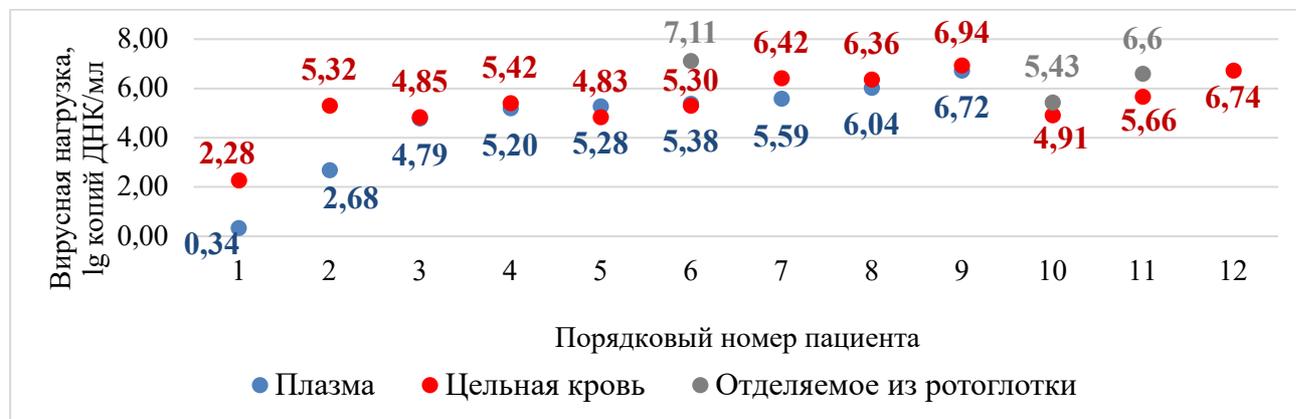


Рисунок 11. Характеристика вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В в различных биосредах у пациентов с внезапной экзантемой (n=12)

Клинический случай №2. Девочка А., 1 год 4 месяца, поступила на 8 день от начала заболевания (4 день синдрома экзантемы). Клинически установлен диагноз «Внезапная экзантема». В цельной крови вирусная нагрузка ВГЧ-6А/В методом ПЦР составила 2,28 lg копий ДНК/мл (Ct 32), плазме – 0,34 lg копий ДНК/мл (пациент №1 на Рисунке 11), что обусловлено поздними сроками госпитализации и свидетельствовало о низкой репликации вируса и, следовательно, незначительном выходе его в плазму. В сыворотке крови методом ИФА обнаружены антитела IgM к ВГЧ-6А/В в диагностическом количестве (КП 2,1), формирование специфических антител класса IgG к ВГЧ-6А/В (КП 0,4). Таким образом, выявление низкой вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В у детей с ВЭ возможно на поздних сроках заболевания, что может потребовать дообследования серологическим методом (определение антител класса IgM).

Среди всех пациентов с РРИ (n=88) у 14 детей (15,9%) показатель Ct был ниже полученной точки отсечения ($\leq 30,5$). Проведенное исследование цельной крови методом количественной ПЦР (n=13) только в 2 случаях было положительным (5,15 lg копий ДНК/мл и 5,89 lg копий ДНК/мл). Назначение

иммунотропной терапии по результатам качественной ПЦР цельной крови без учета уровня Ct выполнялось у 69% детей (n=61), препаратом выбора являлся интерферон α -2b (n=34, 39%). В 17% случаев (n=15) применялось 2 и более иммуномодуляторов одновременно или последовательно (Рисунок 12).

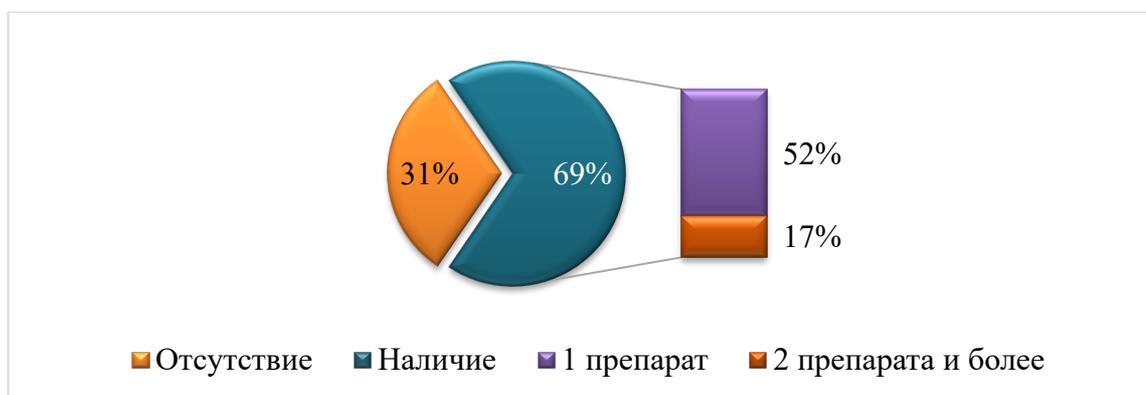


Рисунок 12. Характеристика иммунотропной терапии у детей с рекуррентными респираторными инфекциями (n=88)

Полученные результаты свидетельствуют о гипердиагностике активной формы ВГЧ-6А/В инфекции, основанной на факте выявления ДНК вируса в качественном анализе, без учета вирусной нагрузки прямым (количественная ПЦР) или косвенным (Ct) методами и возможности детекции возбудителя, находящегося в крови в стадии латенции, что явилось причиной необоснованного назначения иммунотропной терапии в 2/3 случаев.

3.4 Видовое разнообразие бетагерпесвирусов человека 6А/В у обследованных детей

С целью определения частоты выявления ВГЧ-6А и ВГЧ-6В была выполнена дифференциация полученных образцов ДНК вирусов по видам (n=97). В 4 группах детей превалировал ВГЧ-6В (84%). У всех пациентов с ИМ выделен ВГЧ-6В. ВГЧ-6А верифицирован у двоих сестер в возрасте 3 лет и 4 лет, которые находились на обследовании в связи с РРИ, а также у одного мальчика 4 лет,

госпитализированного с ОРИ. Сочетанное инфицирование ВГЧ-6А и ВГЧ-6В отмечали у 12 пациентов, среди которых доминировали дети с острым респираторным синдромом, в 1 случае диагностирована ВЭ (Рисунок 13).

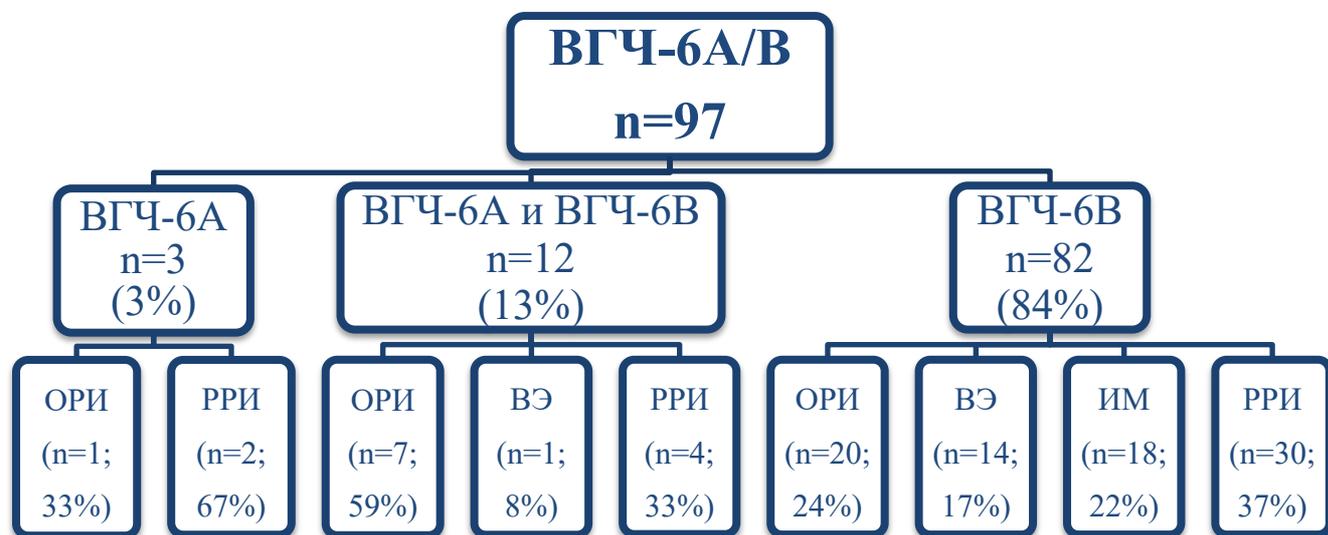


Рисунок 13. Характеристика видового разнообразия ВГЧ-6А/В у детей различных групп (n=97)

В качестве клинического примера №3 приводим описание семейного случая ВГЧ-6А/В инфекции. Два брата, Т. 4 лет и А. 6 лет, поступили в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в связи с ринитом, кашлем, першением в горле, температура тела не повышалась. Анамнестические данные у пациентов были схожи: беременность матери протекала на фоне анемии, токсикоза, угрозы прерывания; отягощенный аллергологический анамнез (у Т. – аллергический трахеит, у А. – аллергический ринит, ларингит), частые эпизоды респираторных инфекций (у Т. преимущественно стенозирующие ларинготрахеиты, в то время как у А. – острые тонзиллиты, бронхиты). При объективном осмотре у мальчиков Т. и А. отмечались гиперемия зева, гипертрофия небных миндалин до 1 степени, затруднение носового дыхания, лимфатические узлы шейной группы увеличены до 1,0 см в диаметре, безболезненны, эластичны при пальпации. Результаты лабораторного обследования представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Результаты лабораторного обследования пациентов Т., 4 года, и А., 6 лет

Исследование	Результат	
	Пациент Т., 4 года	Пациент А., 6 лет
Клинический анализ крови	PLT 413*10 ⁹ /л, СОЭ 16 мм/ч. Остальные показатели в пределах нормы.	PLT 499*10 ⁹ /л, СОЭ 21 мм/ч. Остальные показатели в пределах нормы.
Биохимический анализ крови (АЛТ, СРБ)	Норма	Норма
ПЦР отделяемого из ротоглотки на респираторные вирусы	Отрицательно	Отрицательно
Посев отделяемого из носо-, ротоглотки на микрофлору	Отрицательно	Отрицательно
Качественная ПЦР цельной крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	ДНК ВЭБ, ВГЧ-6А/В	ДНК ВЭБ, ВГЧ-6А/В
Качественная ПЦР отделяемого из ротоглотки на ДНК ВГЧ-6А/В	Положительно	Положительно
Дифференциация ВГЧ-6А/В по видам (отделяемое из ротоглотки, цельная кровь)	ВГЧ-6В	ВГЧ-6А
ИФА крови на антитела к ВЭБ, ВГЧ-6А/В	IgM к капсидному антигену ВЭБ – отрицательно IgG к капсидному антигену ВЭБ –положительно (КП 18,5) IgG к ВГЧ-6А/В – положительно (КП 8,9)	IgM к капсидному антигену ВЭБ – отрицательно IgG к капсидному антигену ВЭБ –положительно (КП 18,6) IgG к ВГЧ-6А/В – отрицательно (КП 0)

В клиническом анализе крови у братьев выявлены незначительный тромбоцитоз и повышение СОЭ. У обоих пациентов в цельной крови методом качественной ПЦР обнаружены ДНК ВЭБ и ВГЧ-6А/В, в отделяемом из ротоглотки – ДНК ВГЧ-6А/В. При дифференциации ВГЧ-6А/В по видам у мальчика Т. диагностирован ВГЧ-6В, у его брата А. – ВГЧ-6А. У Т. выявлены IgG к ВГЧ-6А/В и капсидному антигену ВЭБ с высокими КП, что наряду с обнаружением в крови ДНК герпесвирусов свидетельствовало о реактивации ВГЧ-6А/В и ВЭБ. По результатам ИФА и ПЦР крови пациента А. сделан вывод о реактивации ВЭБ, отсутствие антител IgG к ВГЧ-6А/В могло быть обусловлено ранними сроками заболевания. Назначена иммуностропная терапия (препарат интерферона α-2b, курс

30 дней с постепенным уменьшением кратности введения препарата, с дальнейшим применением азоксимера бромида местно интраназально, курс 15 дней).

Повторное плановое обследование пациентов через 8 месяцев было проведено на фоне удовлетворительного состояния и отсутствия данных за острую инфекционную патологию (Таблица 8). У младшего брата Т. сохранялись признаки периферической лимфаденопатии, без нарастания в сравнении с предыдущей госпитализацией. В динамике у Т. не определялись ДНК ВЭБ, ВГЧ-6А/В, однако, у его брата А., 6 лет, продолжала выявляться ДНК ВГЧ-6А в двух биосредах (цельная кровь, отделяемое из ротоглотки). В обследовании участвовал и старший брат А., 14 лет, у которого выделены ДНК ВГЧ-6А в цельной крови и отделяемом из ротоглотки. Среднему и старшему брату был назначен меглюмина акридонатетат внутрь, курс 23 дня.

Таблица 8. Лабораторные маркеры герпесвирусных инфекций пациентов Т., 4 лет, А., 6 лет, и А., 14 лет

Исследование	Результат		
	Пациент Т., 4 лет	Пациент А., 6 лет	Пациент А., 14 лет
Клинический анализ крови	PLT 549*10 ⁹ /л. Остальные показатели в пределах нормы	Норма	Норма
Качественная ПЦР цельной крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	Отрицательно	ДНК ВГЧ-6А/В (Ct 25)	ДНК ВГЧ-6А/В (Ct 25)
Качественная ПЦР отделяемого из ротоглотки на ДНК ВГЧ-6А/В	Отрицательно	ДНК ВГЧ-6А/В (Ct 29)	ДНК ВГЧ-6А/В (Ct 28)
Дифференциация ВГЧ-6А/В по видам (отделяемое из ротоглотки, цельная кровь)	—	ВГЧ-6А	ВГЧ-6А

В связи с повторным обнаружением у пациента А., 6 лет, ВГЧ-6А с низким показателем Ct в нескольких биосредах, выделением ВГЧ-6А у его старшего брата

с сопоставимыми уровнями пороговых циклов, а также учитывая редкость выявления данного вида в Санкт-Петербурге, была заподозрена интеграция генома ВГЧ-6А в ДНК человека (хиВГЧ-6А).

Для установления хиВГЧ-6А на обследование были приглашены родители. У матери, 36 лет, в цельной крови и отделяемом из ротоглотки методом ПЦР ДНК ВГЧ-6А/В не были обнаружены. У отца, 39 лет, во всех трех биосредах (цельная кровь, отделяемое из ротоглотки, сперма) были выделены ДНК ВГЧ-6А с низкими показателями Ct (25, 27, 25 соответственно). Обнаружение ДНК вируса в ДНК сперматозоидов отца в высокой концентрации подтверждает наследственную передачу хиВГЧ-6А от отца к детям.

В дальнейшем для проведения филогенетического анализа был секвенирован геном ВГЧ-6А. Для определения филогенетического положения нового изолята вируса был выбран ген gB, традиционно используемый для сравнения филогении ВГЧ-6А/В [68]. Сходные последовательности данного гена искали среди родственных геномных сборок с помощью программы локального выравнивания BLAST, а затем на основе полученных результатов проводили ручную сборку. Для анализа филогенетической идентичности были использованы последовательности из 270 геномных сборок ВГЧ-6А/В. Согласно филогении, построенной для гена gB, полученный штамм вируса оказался близко похожим на два интегрированных в геном человека штаммов, представленных московской группой (GenBank ID: МК630134, МК630133), что подтверждает наши результаты, свидетельствующие об интеграции описанного штамма в геном хозяина (Рисунок 14).

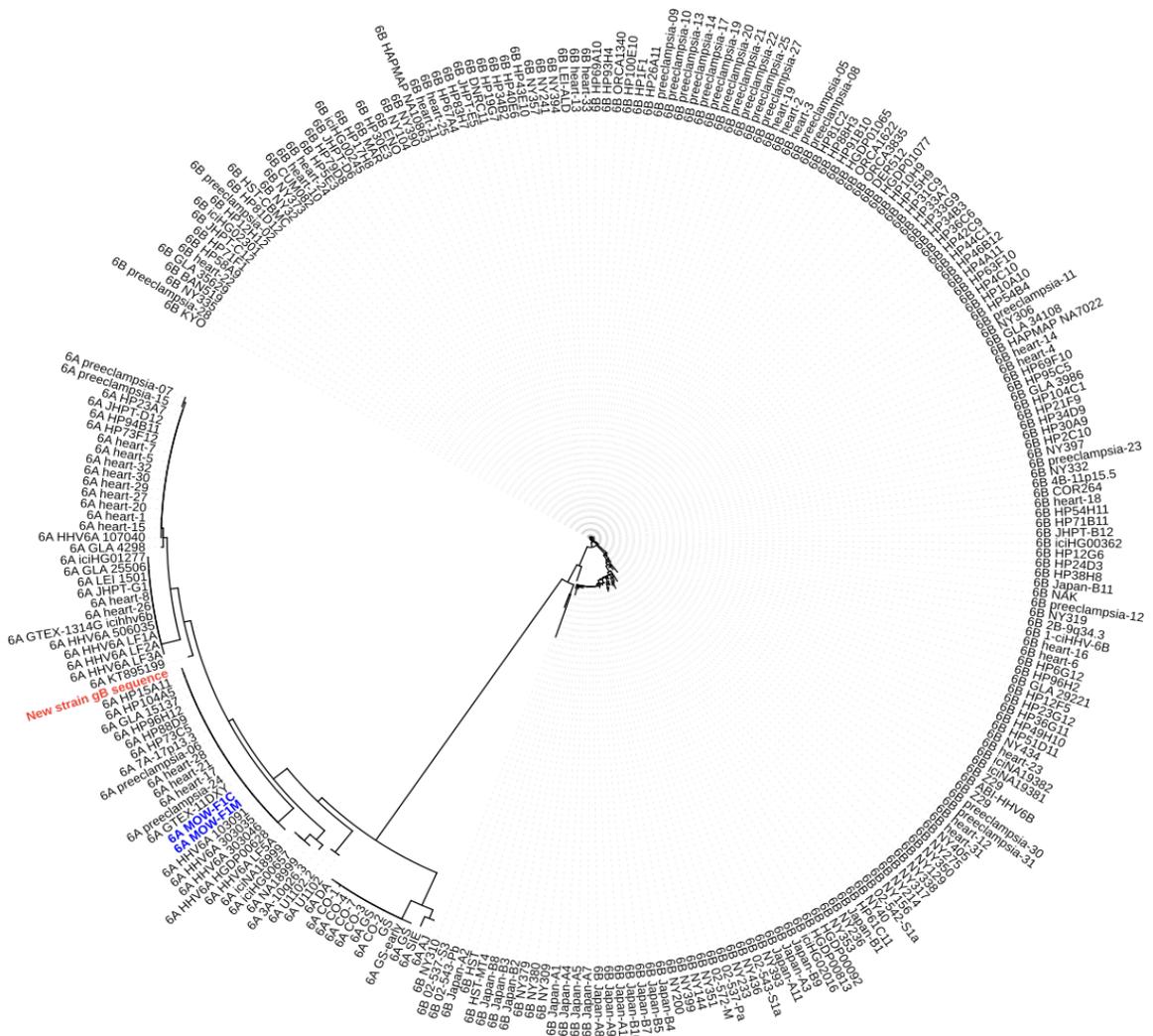


Рисунок 14. Филогенетическое положение нового штамма ВГЧ-6А (красная маркировка) по отношению к другим штаммам на основе гена gВ

Примечание: два штамма ВГЧ-6А из Москвы отмечены синим цветом

Представленный клинический случай иллюстрирует выявление разных видов ВГЧ-6А/В у членов семьи с последующим подтверждением хромосомно-интегрированной формы ВГЧ-6А у троих из них. Это подчеркивает актуальность выполнения количественного исследования различных биосред методом ПЦР при повторном выявлении ДНК вируса в качественном анализе для уточнения вирусной нагрузки и решения вопроса о целесообразности иммулотропной терапии с противовирусным действием.

Таким образом, проведенный анализ позволил установить доминирование ВГЧ-6В у детей различных нозологических групп, достоверные отличия вирусной

нагрузки ВГЧ-6А/В в различных нозологических группах, рассчитать диагностический уровень Ct ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови, описать клинико-лабораторные особенности ВГЧ-6А/В инфекции, выявить гипердиагностику ВГЧ-6А/В инфекции у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

На клинических примерах доказано, что инфицирование ВГЧ-6А/В, в том числе выявление ДНК ВГЧ-6А/В в крови пациента, не всегда свидетельствует об этиологической значимости вируса в клинической картине заболевания и не должно однозначно определять тактику его ведения, что подчеркивает значимость дифференциальной диагностики активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у пациентов с лимфопролиферативным, респираторным синдромами и рекуррентными респираторными инфекциями.

ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ФОРМ БЕТАГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 6А/В У ДЕТЕЙ

В настоящее время существуют трудности дифференциальной диагностики активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с лимфопролиферативным и катаральным синдромами, а также рекуррентными инфекциями, ввиду отсутствия патогномоничных признаков, характерных лабораторных показателей, а также в связи с пожизненной персистенцией вируса в мононуклеарных клетках периферической крови, слюнных железах, что затрудняет интерпретацию результатов качественной ПЦР. Для повышения точности и своевременности диагностики за счет проведения комплексного клинико-лабораторного обследования, включая ПЦР, выполнено построение прогностической модели с использованием дискриминантного анализа.

С целью решения поставленной задачи было выполнено исследование, включившее 112 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней. Критерием включения являлось обнаружение ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови методом качественной ПЦР с последующей оценкой уровней пороговых циклов амплификации. В качестве переменной отклика взята дихотомическая переменная: 1 – латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции (n=89), 2 – активная форма ВГЧ-6А/В инфекции (n=23). В качестве активной инфекции, «золотого стандарта», взята группа детей с ВЭ и наличием ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови, так как данное заболевание развивается при первичном инфицировании вирусом [76, 149, 156]. В качестве потенциальных предикторов верификации активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции в исходную обучающую модель рассматривали 27 признаков, включая клинико-anamnestические и параклинические данные. Построение дискриминантной модели осуществлялось методом пошагового включения предикторов с использованием F-критерия Фишера; величина критерия F принималась равной 4,0, нижняя граница толерантности – 0,01. При всех видах статистического анализа использовали критическое значение уровня значимости

$p < 0,05$. Из анализируемых признаков было выбрано 4 параметра, имеющих наибольшие достоверные различия в сравниваемых группах – $p < 0,001$. Перечень предикторов представлен в Таблице 9.

Таблица 9. Перечень предикторов, значения коэффициентов и уровень их значимости

№	Наименования и градации предикторов	Коды	ЛДФ1 (латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции)	ЛДФ2 (активная форма ВГЧ-6А/В инфекции)	p – значение
1	Максимальная выраженность лихорадки, °С	X1	42,7	45,1	<0,001
2	Наличие кашля: 0 – нет; 1 – да	X2	-49,2	-53	<0,001
3	Абсолютное значение нейтрофилов, *10 ⁹ /л	X3	-6,2	-6,7	<0,001
4	Пороговые циклы амплификации ДНК ВГЧ-6А/В	X4	5,2	4,7	<0,001
5	Константа	-	-865	-940	-

В результате рассчитана статистически значимая ($p < 0,001$) и классификационно способная на 93,75% модель дифференциальной диагностики активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей, учитывающая выраженность лихорадки, наличие кашля, абсолютное число нейтрофилов и значение пороговых циклов амплификации ДНК ВГЧ-6А/В. Продемонстрированы высокие показатели квалификационной способности модели, которые составили 94,4% при латентной форме ВГЧ-6А/В инфекции и 91,3% – при активной (Таблица 10).

Таблица 10. Таблица классификации латентной и активной форм ВГЧ-6А/В инфекции

Группы наблюдений	% верных диагнозов	Группы прогноза		Всего
		Латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции	Активная форма ВГЧ-6А/В инфекции	
Латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции	94,4	84	5	89
Активная форма ВГЧ-6А/В инфекции	91,3	2	21	23
Всего	93,75	86	26	112

Способ осуществляется следующим образом. При обращении за медицинской помощью амбулаторно или поступлении в стационар ребенка с подозрением на активную форму ВГЧ-6А/В инфекции (лихорадка, катаральный, лимфопролиферативный синдромы, клинические проявления ИМ, наличие РРИ и инфицированности ВГЧ-6А/В в анамнезе) выполняются клинический анализ крови на гематологическом автоматизированном анализаторе с оценкой абсолютного содержания нейтрофилов и исследование цельной крови методом ПЦР с регистрацией пороговых циклов амплификации ДНК ВГЧ-6А/В. Полученные значения предикторных признаков вносят в формулы расчета (1, 2) линейной дискриминантной функции (ЛДФ):

$$\text{ЛДФ1 (латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции):} \quad (1)$$

$$42,7 \times X_1 - 49,2 \times X_2 - 6,2 \times X_3 + 5,2 \times X_4 - 865,$$

$$\text{ЛДФ2 (активная форма ВГЧ-6А/В инфекции):} \quad (2)$$

$$45,1 \times X_1 - 53 \times X_2 - 6,7 \times X_3 + 4,7 \times X_4 - 940,$$

где X_1 – максимальная выраженность лихорадки, измеряемая в градусах

Цельсия;

X_2 – наличие кашля: нет – 0, есть – 1;

X_3 – абсолютное количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$;

X_4 – пороговые циклы амплификации ДНК ВГЧ-6А/В.

Сравнивают значения показателей ЛДФ1 и ЛДФ2: при ЛДФ1>ЛДФ2 диагностируют латентную форму ВГЧ-6А/В инфекции, а при ЛДФ2>ЛДФ1 – активную.

По полученным классификационным функциям была проведена классификация тестовой выборки, включившей 40 детей. Дискриминантный анализ позволил идентифицировать 8 из 10 случаев активной формы ВГЧ-6А/В инфекции и 29 из 30 случаев латентной. Суммарный процент верных диагнозов составил 92,5%, что сопоставимо с результатами на обучающей выборке. Подана заявка на изобретение (приоритетная справка №2023111087 от 27.04.2023).

Таким образом, прогностическая модель успешно прошла кросс-проверку и может использоваться в практическом здравоохранении для дифференциальной диагностики активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции при наличии у детей лимфопролиферативного и респираторного синдромов и выявления ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови, а также для обоснования показаний к проведению иммунотропной терапии с противовирусным действием при РРИ. При выявлении латентной формы ВГЧ-6А/В инфекции у пациентов необходимо проводить дальнейший диагностический поиск для исключения аутовоспалительных заболеваний или другой инфекционной патологии, сопровождающейся соответствующим симптомокомплексом, при активной форме – исключать ИМ моно- и сочетанной этиологии, а также ассоциированные с вирусной инфекцией поражения органов и систем.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

5.1 Этиологическая структура инфекционного мононуклеоза

На основании анализа этиологической структуры ИМ за 2021 – 2022 гг. установлено, что ИМ ВЭБ-этиологии (ИМ ВЭБ) отмечался в 46,1% случаев, в то время как ИМ, вызванный ВГЧ-6А/В (ИМ ВГЧ-6А/В), регистрировали только в 5,1%, 17,5% приходилось на сочетания ВГЧ-6А/В с другими герпесвирусами. Дети с ИМ ЦМВ-этиологии в моноварианте не госпитализировались (Рисунок 15).

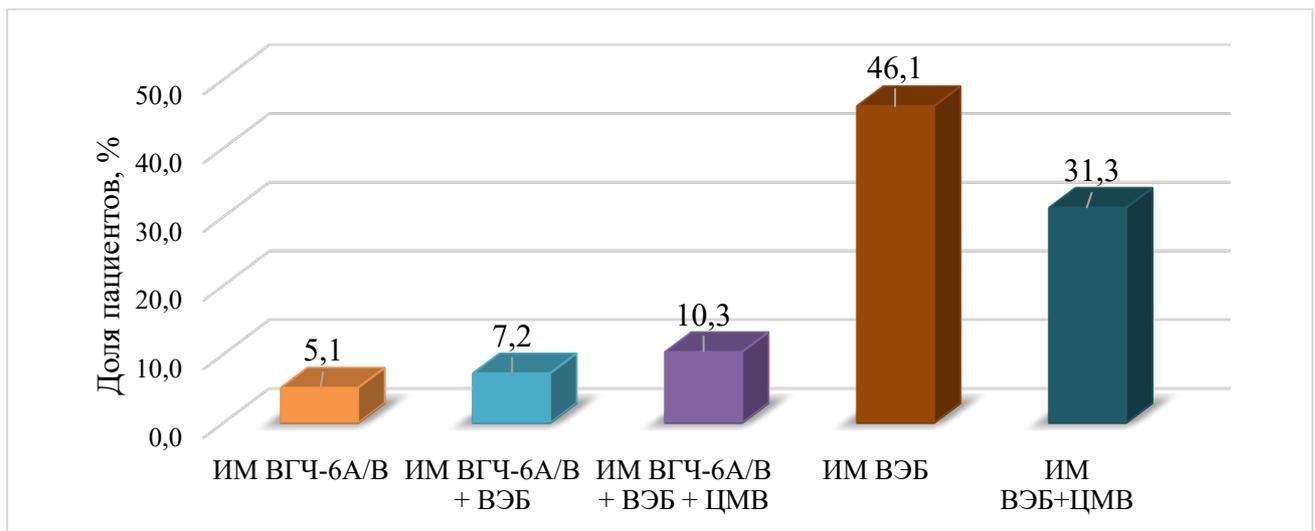


Рисунок 15. Этиологическая структура инфекционного мононуклеоза, обусловленного различными герпесвирусами, в период 2021 – 2022 гг. по данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (n=195)

В сравнительный анализ были включены дети с ИМ ВГЧ-6А/В (n=44) как в моноварианте (n=10), так и в сочетании с ВЭБ (n=14) и с ВЭБ+ЦМВ (n=20). Была взята сопоставимая группа пациентов с ИМ ВЭБ (n=40), в которой ВЭБ, как моноинфекция, отмечался в 14 случаях, сочетания ВЭБ+ЦМВ – в 26.

5.2 Клиническая характеристика пациентов с инфекционным мононуклеозом различной этиологии

Анализ возрастной структуры в зависимости от этиологии ИМ выявил, что дети с ИМ ВГЧ-6А/В были достоверно младше, чем с ИМ ВЭБ: статистически достоверные различия получены при сравнении пациентов в группе ИМ ВГЧ-6А/В и ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ с ИМ ВЭБ ($p=0,019$, $p<0,001$) и с ИМ ВЭБ+ЦМВ ($p=0,013$ и $p<0,001$ соответственно) (Рисунок 16). Мальчики госпитализировались чаще девочек ($n=50$; 59,5% против $n=34$; 40,4%).

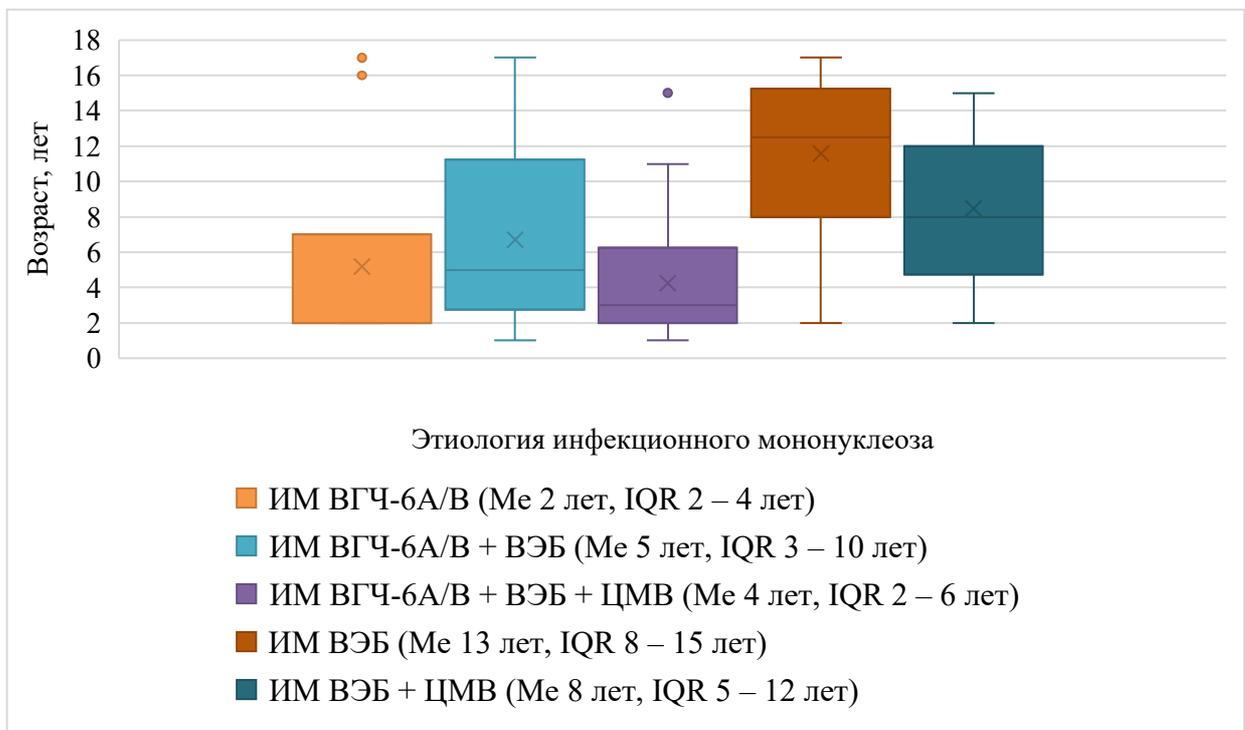


Рисунок 16. Сравнительная характеристика возрастной структуры пациентов в зависимости от этиологии инфекционного мононуклеоза ($p<0,001$)

На амбулаторном этапе назначение иммуностропной терапии отмечалось в 22,6% случаев ($n=19$). Наиболее используемым препаратом являлся инозин пранобекс ($n=11$, 13,1%). Антибактериальное лечение применялось у 61,9% детей ($n=52$), преобладало назначение цефалоспоринового ряда антибиотиков (Рисунок 17). Медиана сроков заболевания на момент госпитализации составила 7 дней (IQR

5 – 9 дней), что свидетельствовало о подостром начале болезни с постепенным развитием клинической картины. Достоверных различий в данном показателе среди групп получено не было ($p>0,05$). Дети с ИМ ВГЧ-6А/В находились на стационарном лечении достоверно меньше, чем при ИМ ВЭБ (Me 7 суток (IQR 7 – 8 суток) и Me 10 суток (IQR 8 – 11 суток) соответственно, $p=0,006$). В группе пациентов с ИМ ВГЧ-6А/В, несмотря на симптомокомплекс заболевания, выявление ДНК ВГЧ-6А/В методом ПЦР в цельной крови, в 45% случаев ($n=5$) заключительный клинический диагноз трактовался как ОРИ, а не ИМ и, следовательно, не проводилось дальнейшее диспансерное наблюдение.

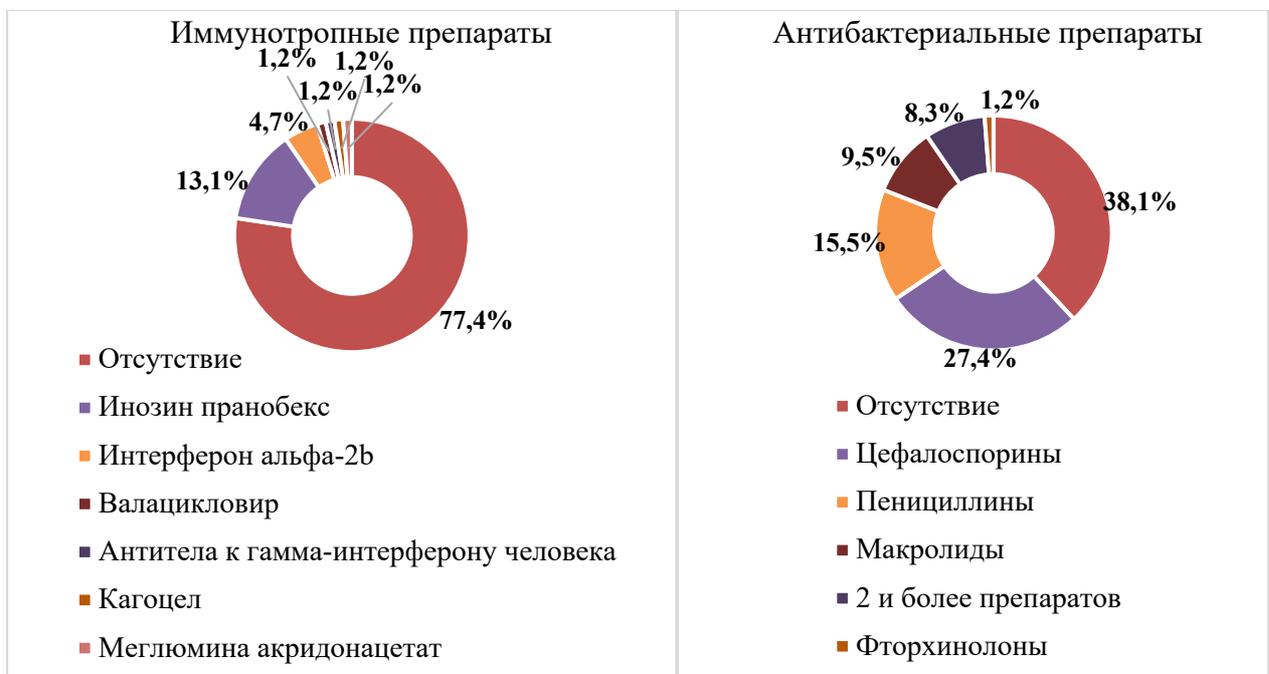


Рисунок 17. Характеристика терапии на амбулаторном этапе у детей с подозрением на инфекционный мононуклеоз ($n=84$)

Лихорадка регистрировалась до $39,0^{\circ}\text{C}$ (IQR $38,5 - 39,3^{\circ}\text{C}$), длительностью до 7 ± 4 суток. Достоверных различий показателя среди групп получено не было ($p>0,05$). Выраженность лихорадки в разных этиологических группах ИМ рассмотрена на Рисунке 18.

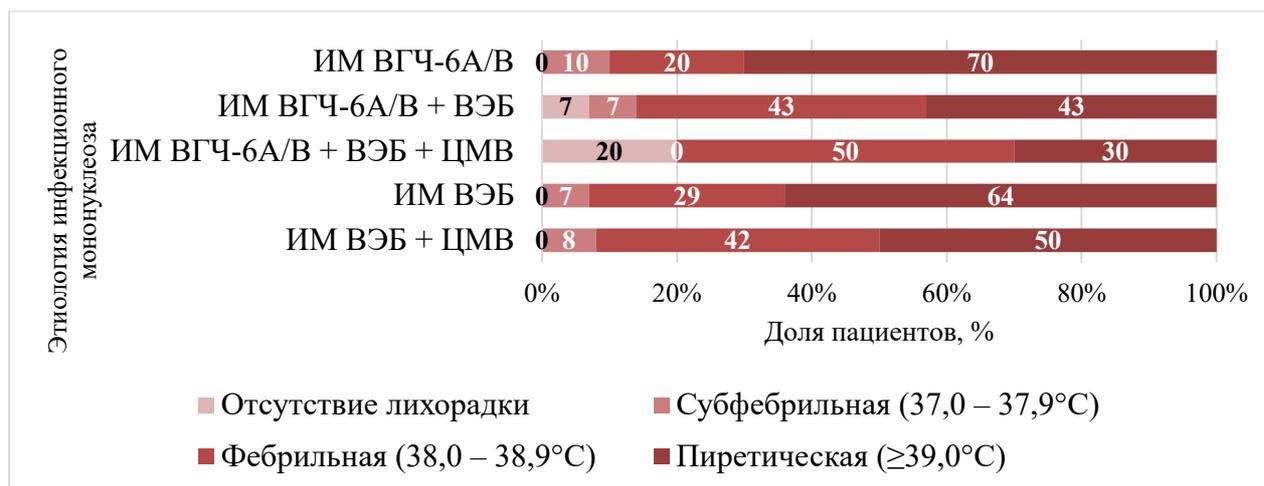


Рисунок 18. Характеристика выраженности лихорадки у детей в зависимости от этиологии инфекционного мононуклеоза ($p > 0,05$)

Основные клинические проявления ИМ различной этиологии представлены в Таблице 11. В большинстве случаев отмечалось наличие интоксикационного, катарального, лимфопролиферативного синдромов, что характерно для данной нозологической формы, без статистически достоверных различий в зависимости от этиологии. У пациентов с ИМ ВГЧ-6А/В лимфопролиферативный синдром был менее выражен: диаметр шейной группы лимфатических узлов в большинстве случаев не превышал 1,0 см ($p = 0,014$), крупные лимфоузлы, «пакетами» не выявлены ни у одного из пациентов. Гепатомегалию у данной группы детей регистрировали достоверно реже по сравнению с остальными ($p = 0,03$). В группе ИМ ВЭБ достоверно чаще отмечали выраженную шейную лимфаденопатию (лимфоузлы конгломератами, диаметром 2,5–5,0 см, $p = 0,007$), что сопровождалось лимфостазом и проявлялось пастозностью лица. Другие группы лимфоузлов у пациентов ($n = 84$) увеличивались значительно реже: подчелюстные – в 17,9% случаев ($n = 15$), тонзиллярные – в 10,7% ($n = 9$), подмышечные – в 7,1% ($n = 6$), затылочные – в 6,0% ($n = 5$).

Таблица 11. Характеристика клинических проявлений и осложнений инфекционного мононуклеоза различной этиологии

Клинические проявления	Этиология инфекционного мононуклеоза					p – значение (критерий Фишера)
	ИМ ВГЧ-6А/В (n=10)	ИМ ВГЧ-6А/В + ВЭБ (n=14)	ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ + ЦМВ (n=20)	ИМ ВЭБ (n=14)	ИМ ВЭБ + ЦМВ (n=26)	
Интоксикационный синдром абс. / %	6 / 60,0	9 / 64,3	10 / 50,0	10 / 71,4	13 / 50,0	>0,05
Затруднение носового дыхания абс. / %	10 / 100,0	11 / 78,6	20 / 100,0	13 / 92,9	24 / 92,3	>0,05
Ринит абс. / %	10 / 100,0	13 / 92,9	20 / 100,0	14 / 100,0	20 / 76,9*	0,003
Боль в горле абс. / %	5 / 50,0	9 / 64,3	10 / 50,0	12 / 85,7	19 / 73,1	>0,05
Пастозность лица абс. / %	0 / 0,0	1 / 7,1	2 / 10,0	3 / 21,4	5 / 19,2	>0,05
Тонзиллит абс. / %	9 / 90,0	10 / 71,4	16 / 80,0	14 / 100,0	23 / 88,5	>0,05
Шейная лимфаденопатия А) <1,0 см в диаметре абс. / %	6 / 60,0*	5 / 35,7	6 / 30,0	1 / 7,1	3 / 11,5	0,014
Б) 1,0–2,5 см в диаметре абс. / %	4 / 40,0	7 / 50,0	6 / 30,0	3 / 21,4	11 / 42,3	>0,05
В) >2,5 см в диаметре абс. / %	0 / 0,0*	2 / 14,3	8 / 40,0	10 / 71,4*	12 / 46,2	<0,01
Гепатомегалия абс. / %	6 / 60,0*	13 / 92,9	17 / 85,0	12 / 85,7	24 / 92,3	0,03
Спленомегалия абс. / %	2 / 20,0	4 / 28,6	12 / 60,0	4 / 28,6	16 / 61,5	>0,05
Экзантема абс. / %	2 / 20,0	5 / 35,7	9 / 45,0	5 / 35,7	5 / 19,2	>0,05
Острый средний отит абс. / %	3 / 30,0	4 / 28,6	9 / 45,0	3 / 21,4	4 / 15,4	>0,05
Острый синусит абс. / %	0 / 0,0	1 / 7,1	3 / 15,0	1 / 7,1	2 / 7,7	>0,05

Примечание: * – статистически достоверные различия группы пациентов от остальных сравниваемых групп

Ринит достоверно реже отмечался у пациентов с ИМ ВЭБ+ЦМВ в сравнении с остальными группами пациентов ($p=0,003$). У 4 детей ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ протекал на фоне ОРИ с поражением нижних дыхательных путей: острый ларинготрахеит, осложненный дыхательной недостаточностью (ДН) 1 степени ($n=1$), бронхит простой ($n=1$) и обструктивный ($n=2$), без признаков ДН, что достоверно чаще, чем в остальных группах ($p=0,01$).

Среди осложнений со стороны ЛОР-органов острый средний отит регистрировали в 3 раза чаще, чем синусит ($n=23, 27,4\%$ против $n=7, 8,3\%$).

Таким образом, клиническая картина ИМ включала интоксикационный, катаральный, лимфопролиферативный синдромы, степень выраженности которых варьировала в зависимости от этиологии.

5.3 Лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза в зависимости от этиологии

Результаты сравнительной оценки лабораторных показателей при ИМ в зависимости от этиологии представлены в Таблице 12. Достоверных различий в уровне тромбоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, содержании палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов, СОЭ во всех группах пациентов выявлено не было ($p>0,05$). Уровень лейкоцитов у детей с ИМ ВЭБ+ЦМВ был достоверно выше, чем при ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ ($p=0,005$). Абсолютное значение лимфоцитов было достоверно ниже в группе ИМ ВГЧ-6А/В и ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ по сравнению с ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ ($p<0,001$), ИМ ВЭБ ($p<0,001$ и $p=0,002$ соответственно), ИМ ВЭБ+ЦМВ ($p<0,001$). Значения сегментоядерных нейтрофилов, напротив, превалировали у детей с ИМ ВГЧ-6А/В и ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ в сопоставлении с ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ ($p<0,001$ и $p=0,003$) и ИМ ВЭБ+ЦМВ ($p<0,001$). Характер воспалительного процесса при ИМ ВГЧ-6А/В отличался от других этиологических групп ИМ, что отражалось более выраженным сегментоядерным нейтрофилезом и повышенным уровнем СРБ в сравнении с

остальными, достоверность различий с учетом поправки Бонферрони ($p < 0,005$) была выявлена только при сопоставлении с ИМ ВЭБ+ЦМВ ($p < 0,0001$).

Таблица 12. Характеристика лабораторных показателей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии (n=84)

Показатель, единицы измерения	Me (IQR)					p*	
	ИМ ВГЧ- 6А/В (n=10)	ИМ ВГЧ- 6А/В + ВЭБ (n=14)	ИМ ВГЧ- 6А/В + ВЭБ + ЦМВ (n=20)	ИМ ВЭБ (n=14)	ИМ ВЭБ + ЦМВ (n=26)		
Тромбоциты $10^9/л$	250 (222–325)	243 (209–307)	264 (189–298)	207 (163–258)	215 (159–259)	>0,05	
Лейкоциты $10^9/л$	14,6 (9,1–17,8)	12,0 (9,7–14,9)	18,2 (13,7–22,6)	17,1 (13,0–21,5)	17,3 (13,2–20,8)	0,037	
Лимфоциты $10^9/л$	3,7 (1,7–5,1)	5,5 (3,6–7,6)	11,1 (6,8–15,3)	8,8 (7,1–13,3)	11,8 (7,9–14,8)	<0,001	
Нейтрофилы $10^9/л$	7,4 (6,3–13,4)	5,1 (3,1–7,8)	4,5 (2,6–6,6)	5,2 (3,4–8,5)	3,7 (2,7–5,6)	>0,05	
Нейтрофилы %	П/я	5 (0–11)	2 (1–7)	3 (1–6)	3 (1–6)	2 (1–4)	>0,05
	С/я	61 (53–71)	40 (29–52)	24 (14–33)	26 (15–39)	20 (14–29)	<0,001
Лимфоциты %	25 (15–35)	32 (22–51)	54 (46–65)	44 (38–57)	56 (51–64)	<0,001	
Моноциты %	7 (4–12)	9 (5–14)	9 (6–14)	6 (3–8)	6 (4–9)	>0,05	
Атипичные мононуклеары %	0 (0–1)	5 (3–23)	11 (3–11)	12 (9–28)	19 (7–24)	0,004	
СОЭ мм/ч	19 (8–25)	20 (15–21)	20 (15–28)	21 (15–25)	18 (10–22)	>0,05	
СРБ мг/л	23 (7–61)	6 (3–16)	6 (2–18)	8 (4–42)	3 (2–8)	0,011	
АЛТ ЕД/л	13 (10–18)	33 (14–157)	60 (27–151)	205 (55–361)	125 (68–321)	0,001	
АСТ ЕД/л	39 (21–53)	67 (44–90)	62 (43–111)	98 (50–152)	103 (66–208)	0,02	
Общий билирубин мкмоль/л	6 (3–6)	7 (4–8)	5 (4–8)	9 (7–28)	8 (6–14)	0,023	

Примечание: * – критерий Краскела – Уоллиса

При анализе количества атипичных мононуклеаров выявлено, что при ИМ ВГЧ-6А/В они были обнаружены только у 1 пациента, и их содержание составило 1%, что достоверно меньше, чем в остальных группах ИМ при попарном сравнении с данной группой (ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ, $p=0,004$; ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ, ИМ ВЭБ, ИМ ВЭБ+ЦМВ, $p<0,001$) (Рисунок 19).

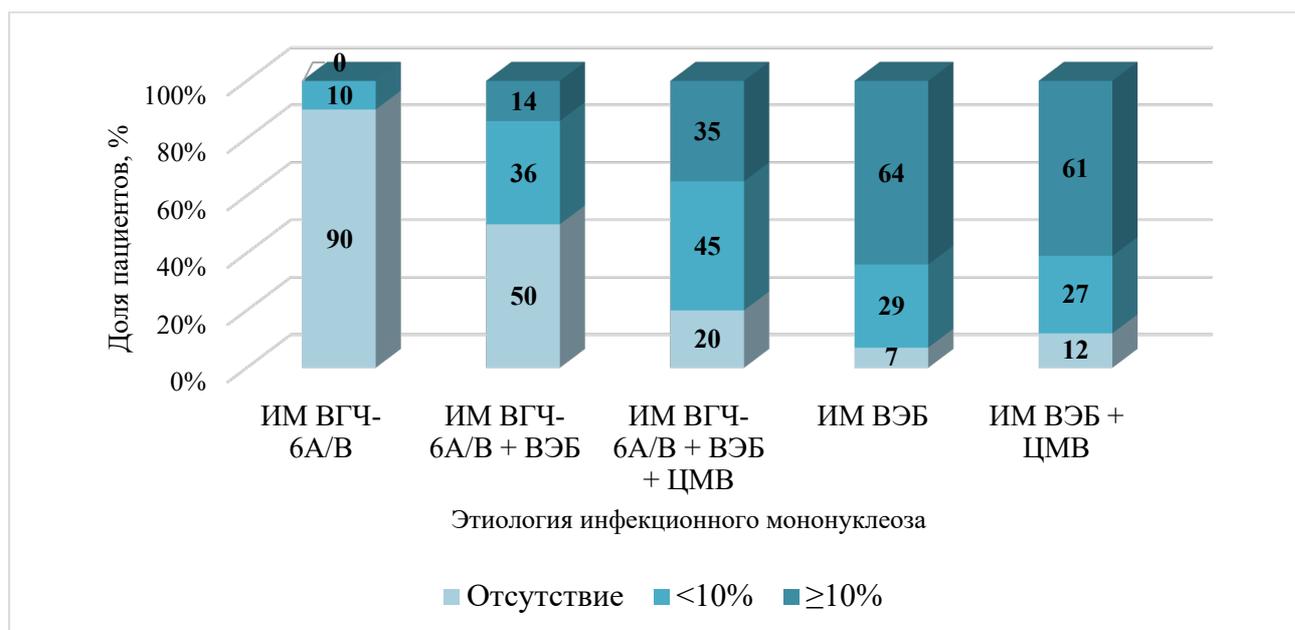


Рисунок 19. Частота выявления атипичных мононуклеаров в периферической крови у пациентов с инфекционным мононуклеозом различной этиологии (n=84)

Уровень АЛТ у детей с ИМ ВГЧ-6А/В был достоверно ниже, чем при ИМ ВЭБ-этиологии (ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ, ИМ ВЭБ, ИМ ВЭБ+ЦМВ; $p<0,001$), а уровень АСТ – чем при ИМ ВЭБ+ЦМВ ($p=0,002$). Общий билирубин во всех группах преимущественно был в пределах нормальных значений, однако у 4 пациентов с ИМ ВЭБ зафиксировано повышение показателя до 31 мкмоль/л.

Проведена лабораторная характеристика ИМ в зависимости от возраста, без учета этиологии. Основываясь на референсных значениях клинического и биохимического анализов крови, все пациенты (n=84) были разделены на 4 группы: дети в возрасте от 1 года 6 месяцев до 2 лет (n=5), 2 года – 6 лет 11 месяцев (n=38), 7 лет – 15 лет 11 месяцев (n=35), 16 лет – 17 лет 11 месяцев (n=6). Учитывая небольшое количество детей до 2 лет и старше 16 лет и отсутствие статистически

достоверных различий между ними и близкими по возрасту группами, для дальнейших расчетов они были объединены, число наблюдений в итоге было сопоставимым (n=43 и n=41 соответственно).

Для пациентов с ИМ в разных возрастных группах без учета этиологии был характерен лейкоцитоз (дети до 6 лет включительно – n=21, 48,8%, старше 7 лет – n=28, 68,3%, p>0,05). Тромбоцитопению выявляли в 2 раза чаще, чем тромбоцитоз (n=14, 16,7% и n=6, 7,1%). Абсолютный лимфоцитоз достоверно чаще регистрировали у детей старшего возраста (n=37, 90,2% против n=21, 48,8%, p<0,001), как и относительный (n=23, 56,1% против n=8, 18,6%, p<0,001). Абсолютный нейтрофилез, напротив, был чаще зафиксирован в группе детей до 6 лет включительно (n=14, 32,6%; старше 7 лет: n=4, 9,8%, p=0,016), как и повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов (n=11, 25,6% против n=3, 7,3%, p=0,021). Нейтропения за счет сегментоядерных клеток была характерна для пациентов старше 7 лет (n=32, 78,0%; n=13, 30,2%, p<0,001). Моноцитоз выявляли с одинаковой частотой в обеих группах (дети до 6 лет включительно: n=10, 23,3%; старше 7 лет: n=9, 22,0%). Наличие атипичных мононуклеаров достоверно чаще регистрировали у детей старшей возрастной группы (n=35, 85,4% против n=25, 58,1%, p=0,008). Учитывая, что в типичном случае ИМ уровень атипичных мононуклеаров составляет 10% и более, данный показатель оценен повторно с указанным пороговым значением ($\geq 10\%$), результат остался прежним (дети старше 7 лет: n=25, 61,0%; до 6 лет включительно: n=9, 22,0%, p<0,001). Для детей до 6 лет уровни СОЭ и СРБ чаще были повышенными, чем в группе старше 7 лет (СОЭ: n=30, 69,8% против n=21, 51,2%; СРБ: n=25, 58,1% против n=15, 36,6%), но достоверных различий получено не было (p>0,05).

Анализ биохимических показателей продемонстрировал, что у пациентов старше 7 лет достоверно чаще отмечали развитие синдрома цитолиза (АЛТ: n=36, 87,8% против n=15, 34,9%, p<0,001; АСТ: n=37, 90,2% против n=21, 48,8%, p<0,001). Повышение уровня билирубина (28 – 31 мкмоль/л) было зафиксировано у 4 детей из старшей возрастной группы (9,8%).

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую слабую связь между возрастом госпитализированных пациентов и уровнем АЛТ ($r=0,486$, $p<0,05$), АСТ ($r=0,327$, $p<0,05$) и прямую среднюю с уровнем общего билирубина ($r=0,582$, $p<0,05$), а также прямую слабую между уровнем атипичных мононуклеаров и трансаминазами (АЛТ: $r=0,464$, $p<0,05$; АСТ: $r=0,441$, $p<0,05$) и обратную прямую со значением СРБ ($r= -0,414$, $p<0,05$).

Таким образом, для детей до 6 лет включительно, переносящих ИМ, были характерны абсолютный и относительный нейтрофилез (за счет палочкоядерных клеток), повышенные значения уровней СОЭ, СРБ. У пациентов старше 7 лет достоверно чаще регистрировали абсолютный и относительный лимфоцитоз, высокое содержание атипичных мононуклеаров в периферической крови, а также синдром цитолиза. Полученные выводы подтверждались результатами корреляционного анализа.

5.4 Вирусологическая характеристика инфекционного мононуклеоза различной этиологии

Проведен анализ вирусологических характеристик ИМ, в частности оценены значения St как косвенного показателя уровня вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В и ВЭБ в цельной крови методом качественной ПЦР у пациентов разных этиологических групп (Рисунок 20 – 21). Достоверных различий получено не было ($p>0,05$).

Дифференциация 18 образцов ДНК ВГЧ-6А/В по видам выявила только ВГЧ-6В (ИМ ВГЧ-6А/В, $n=6$; ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ, $n=3$; ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ, $n=9$).

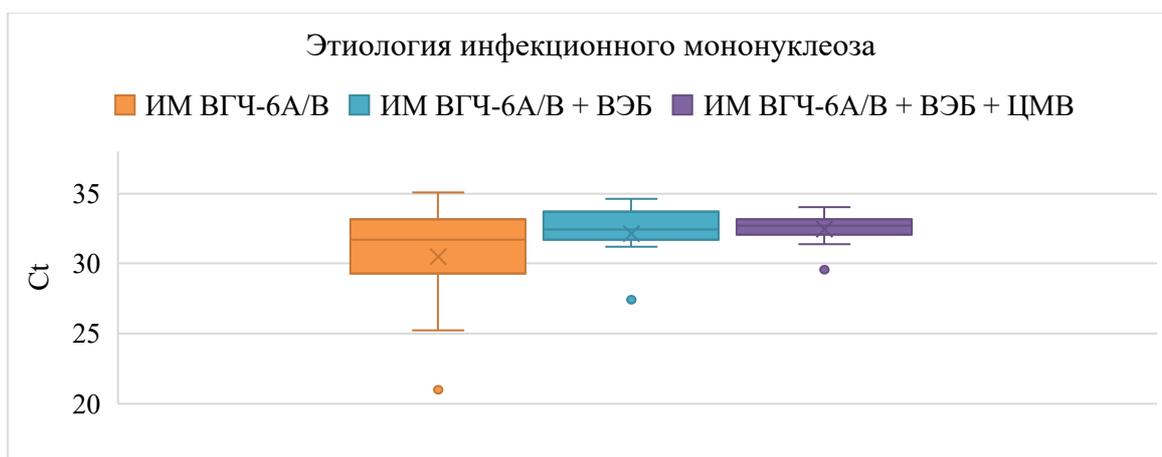


Рисунок 20. Оценка показателя порогового цикла амплификации ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови у пациентов с инфекционным мононуклеозом ($p > 0,05$)

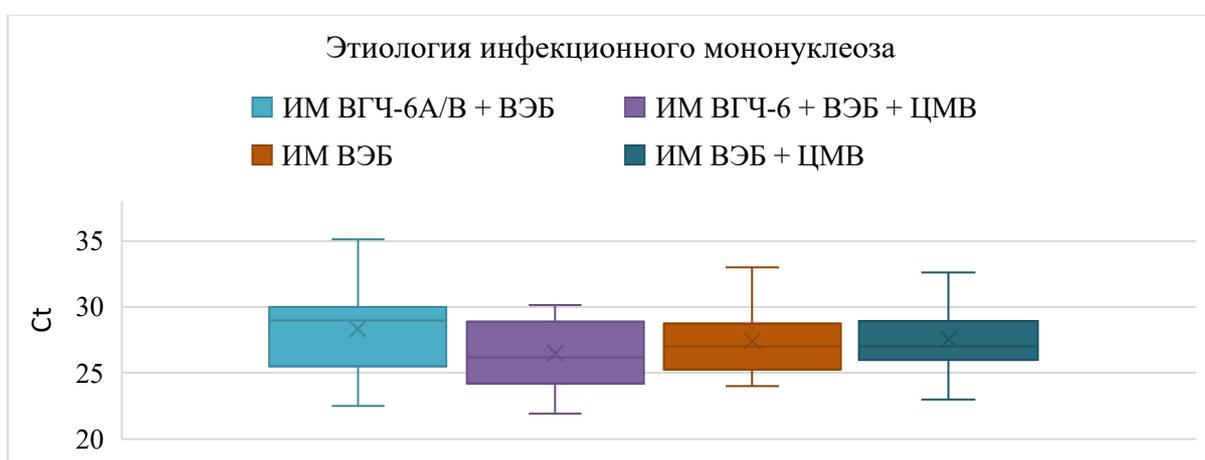


Рисунок 21. Оценка показателя порогового цикла амплификации ДНК ВЭБ в цельной крови у пациентов с инфекционным мононуклеозом ($p > 0,05$)

Для оценки вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В и ВЭБ у пациентов с ИМ различной этиологии выполнена количественная ПЦР с использованием трех биологических сред: отделяемое из ротоглотки, плазма, цельная кровь.

Полученные результаты вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В представлены на Рисунке 22, математические показатели (Me, IQR) составили:

- 1) Отделяемое из ротоглотки ($n=10$) – 2,66 lg копий ДНК/мл (IQR 2,23 lg – 4,15 lg копий ДНК/мл);
- 2) Плазма ($n=3$) – 2,92 lg копий ДНК/мл (IQR 1,26 lg – 6,26 lg копий ДНК/мл);

3) Цельная кровь (n=10) – 2,42 lg копий ДНК/мл (IQR 1,04 lg – 5,36 lg копий ДНК/мл).

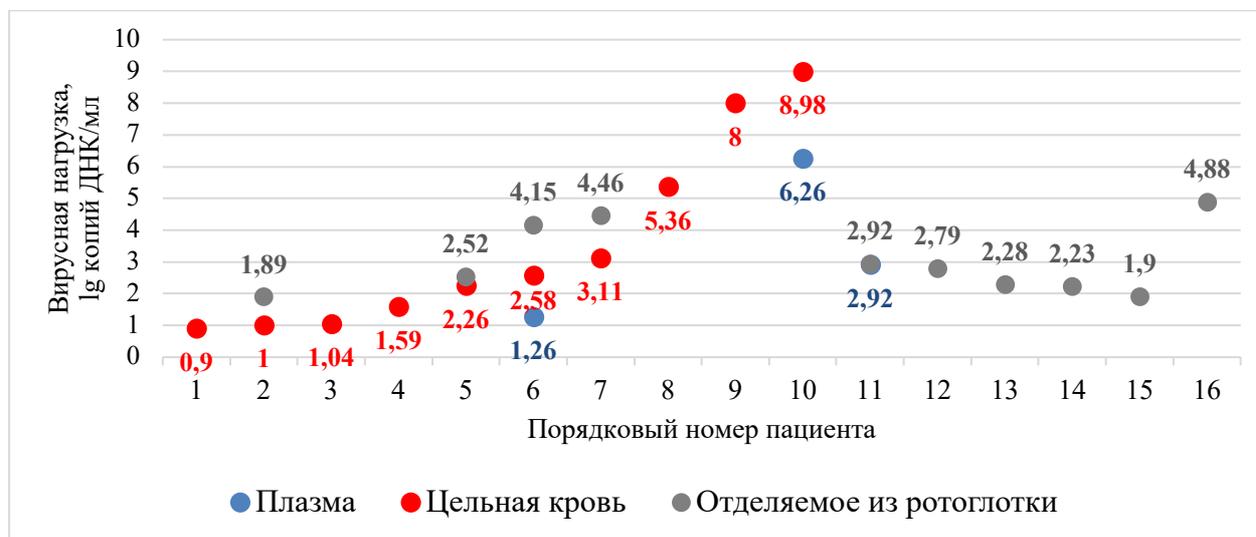


Рисунок 22. Характеристика вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В в различных биологических средах у пациентов с инфекционным мононуклеозом (n=16)

Выявлено, что в различных биосредах (отделяемое из ротоглотки, плазма, цельная кровь) достоверных различий вирусной нагрузки в зависимости от этиологической группы не было ($p > 0,05$).

Аналогичный сравнительный анализ вирусной нагрузки ВЭБ проведен в различных биосредах у пациентов с ИМ: отделяемое из ротоглотки (n=23), плазма (n=24), цельная кровь (n=45). В математические расчеты не включали группу пациентов, если полученное число наблюдений в выборке было менее 2. Статистически достоверных различий вирусной нагрузки ВЭБ в отделяемом из ротоглотки и плазме крови в зависимости от этиологической группы выявлено не было ($p > 0,05$). Самые высокие показатели вирусной нагрузки ВЭБ в цельной крови зафиксированы при ИМ ВЭБ, что достоверно выше, чем при ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ ($p = 0,016$) и ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ ($p = 0,003$). Данные наблюдения, вероятно, обусловлены интерференцией ВЭБ с другими герпесвирусами, в частности с ВГЧ-6А/В, что приводит к снижению вирусной нагрузки (Таблица 13).

Таблица 13. Характеристика вирусной нагрузки ВЭБ в различных биологических средах у пациентов с инфекционным мононуклеозом (lg копий ДНК/мл)

Биологическая среда	Me (IQR)				p – значение (критерий Краскела – Уоллиса)
	ИМ ВГЧ-6А/В + ВЭБ	ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ + ЦМВ	ИМ ВЭБ	ИМ ВЭБ + ЦМВ	
Отделяемое из ротоглотки (n=23)	4,88 (3,52–5,04)	3,53 (2,32–3,84)	–	4,04 (3,34–7,70)	>0,05
Плазма (n=24)	0,48 (0,26–1,34)	–	5,83 (0,48–5,86)	4,42 (1,38–6,59)	>0,05
Цельная кровь (n=45)	3,62 (1,92–5,26)	1,73 (0,95–2,49)	7,3 (6,3–7,75)	6,23 (3,65–7,11)	0,003

Выявлена прямая сильная корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки ВЭБ в цельной крови и плазме ($r=0,832$, $p<0,05$), а также прямая средняя между показателями в цельной крови и отделяемом из ротоглотки ($r=0,513$, $p<0,05$). Провести аналогичный корреляционный анализ вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В не удалось ввиду малой выборки пациентов.

5.5 Проспективное наблюдение реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза различной этиологии

На основании проспективного наблюдения реконвалесцентов ИМ различной этиологии установлено, что дети с ИМ, вызванным ВГЧ-6А/В в сочетании с ВЭБ или ВЭБ с ЦМВ, поступали для диспансерного наблюдения в четверти случаев ($n=11$; 25%), что в два раза реже, чем после ИМ ВЭБ или ИМ ВЭБ+ЦМВ ($n=21$; 52,5%). Пациенты с ИМ ВГЧ-6А/В в моноварианте вовсе не обращались для диспансеризации. Данные особенности были обусловлены различной степенью выраженности клинико-лабораторных изменений в острый период: дети с ИМ ВЭБ и ИМ ВЭБ+ЦМВ имели более яркую клиническую картину, выраженные изменения лабораторных показателей вследствие высокой вирусной нагрузки ВЭБ,

что приводило к их обращению в течение 1 года для проведения комплексного обследования.

Клинико-лабораторная характеристика ИМ в период диспансерного наблюдения представлена в Таблице 14. Уменьшение выборки наблюдаемых пациентов в течение 1 года отражало естественное выбывание из исследования по мере улучшения состояния.

Таблица 14. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза различной этиологии

Периодичность наблюдения (после инфекционного мононуклеоза)	Признаки	Этиология инфекционного мононуклеоза (доля пациентов абс. / %)	
		ВГЧ-6А/В	ВЭБ
1	2	3	4
Через 1 месяц	Количество пациентов	11	18
	Пациенты, перенесшие ОРИ:		
	А) Лихорадка + катаральный синдром	1 из 11	3 из 18
	Б) Катаральный синдром	2 из 11	4 из 18
	Шейная лимфаденопатия	3 из 11	2 из 18
	Гепатомегалия	1 из 11	6 из 18
	Атипичные мононуклеары:		
	А) <10%; Б) ≥10%	2 из 11 0 из 11	1 из 18 0 из 18
Повышение трансаминаз:			
А) АЛТ; Б) АСТ	1 из 11 1 из 11	2 из 18 0 из 18	
Качественная ПЦР цельной крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	7 из 11 n=4 – ВГЧ-6А/В + ВЭБ; n=2 – ВЭБ; n=1 – ВГЧ-6А/В	8 из 18 n=5 – ВЭБ; n=2 – ВГЧ-6А/В; n=1 – ЦМВ	
Качественная ПЦР отделяемого из ротоглотки на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	7 из 11 n=5 – ВЭБ; n=1 – ВГЧ-6А/В; n=1 – ВЭБ + ЦМВ	15 из 18 n=10 – ВЭБ; n=3 – ВГЧ-6А/В + ВЭБ; n=1 – ВГЧ-6А/В; n=1 – ВГЧ-6А/В + ВЭБ + ЦМВ	
Через 3 месяца	Количество пациентов	3	10

Продолжение Таблицы 14

1	2	3	4
	Пациенты, перенесшие ОРИ:		
	А) Лихорадка + катаральный синдром	2 из 3	1 из 10
	Б) Катаральный синдром	0 из 3	3 из 10
	Шейная лимфаденопатия	1 из 3	0 из 10
	Гепатомегалия	0 из 3	0 из 10
	Атипичные мононуклеары	0 из 3	0 из 10
	Повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ)	0 из 3	0 из 10
	Качественная ПЦР цельной крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	2 из 3 n=1 – ВЭБ; n=1 – ВГЧ-6А/В + ВЭБ	2 из 10 n=1 – ВЭБ; n=1 – ВГЧ-6А/В + ВЭБ
Через 6 месяцев	Количество пациентов	2	6
	Пациенты, перенесшие ОРИ:		
	А) Лихорадка + катаральный синдром	0 из 2	3 из 6
	Б) Катаральный синдром	1 из 2	0 из 6
	Шейная лимфаденопатия	1 из 2	1 из 6
	Гепатомегалия	0 из 2	0 из 6
	Атипичные мононуклеары	0 из 2	0 из 6
	Повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ)	0 из 2	0 из 6
Качественная ПЦР цельной крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	2 из 2 n=2 – ВГЧ-6А/В + ВЭБ	2 из 6 n=1 – ВЭБ; n=1 – ЦМВ	
Качественная ПЦР отделяемого из ротоглотки на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	2 из 2 n=1 – ВГЧ-6А/В + ВЭБ; n=1 – ВГЧ-6А/В + ВЭБ + ЦМВ	1 из 6 n=1 – ВЭБ	
Через 9 месяцев	Количество пациентов	1	–
	Пациенты, перенесшие ОРИ:		
	А) Лихорадка + катаральный синдром	0 из 1	–
	Б) Катаральный синдром	1 из 1	–
	Шейная лимфаденопатия	0 из 1	–
	Гепатомегалия	0 из 1	–
Атипичные мононуклеары	0 из 1	–	

Продолжение Таблицы 14

1	2	3	4
	Повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ)	0 из 1	–
	Качественная ПЦР цельной крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	1 из 1 n=1 – ВЭБ	–
	Качественная ПЦР отделяемого из ротоглотки на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	1 из 1 n=1 – ВЭБ	–
Через 12 месяцев	Количество пациентов	4	–
	Пациенты, перенесшие ОРИ:		–
	А) Лихорадка + катаральный синдром	0 из 4	
	Б) Катаральный синдром	4 из 4	
	Шейная лимфаденопатия	0 из 4	–
	Гепатомегалия	0 из 4	–
	Атипичные мононуклеары	0 из 4	–
	Повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ)	0 из 4	–
	Качественная ПЦР цельной крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	0 из 4	–
	Качественная ПЦР отделяемого из ротоглотки на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В	3 из 4 n=1 – ВГЧ-6А/В + ВЭБ; n=1 – ВГЧ-6А/В + ЦМВ; n=1 – ВГЧ-6А/В + ВЭБ + ЦМВ	–

У всех пациентов, обследованных в динамике, увеличение шейных лимфоузлов не превышало 1,0 см в диаметре. Гепатомегалию чаще регистрировали спустя 1 месяц у пациентов после перенесенного ИМ ВЭБ-этиологии, чем после ИМ ВГЧ-6А/В (33% против 9%). Спленомегалия не была зарегистрирована ни в одном случае в группах ИМ ВГЧ-6А/В и ИМ ВЭБ. Выявлять ДНК герпесвирусов в отделяемом из ротоглотки удавалось дольше, чем в цельной крови (12 месяцев и 9 месяцев соответственно), что, вероятно, свидетельствовало о длительной циркуляции вирусов в слюнных железах и возможности передачи их со слюной, что способствует поддержанию эпидемического процесса в популяции.

Проведена оценка уровней Ct ДНК ВГЧ-6А/В и ВЭБ у пациентов обеих групп при поступлении и через 1 месяц. Выявлено, что значения порогового цикла ДНК ВЭБ в динамике были достоверно выше, чем при поступлении, как среди пациентов

с ИМ ВГЧ-6А/В в сочетании с ВЭБ или ВЭБ+ЦМВ ($p=0,034$), так и ИМ ВЭБ в моноварианте или в ассоциации с ЦМВ ($p=0,01$), что косвенно отражало снижение вирусной нагрузки (Рисунок 23).

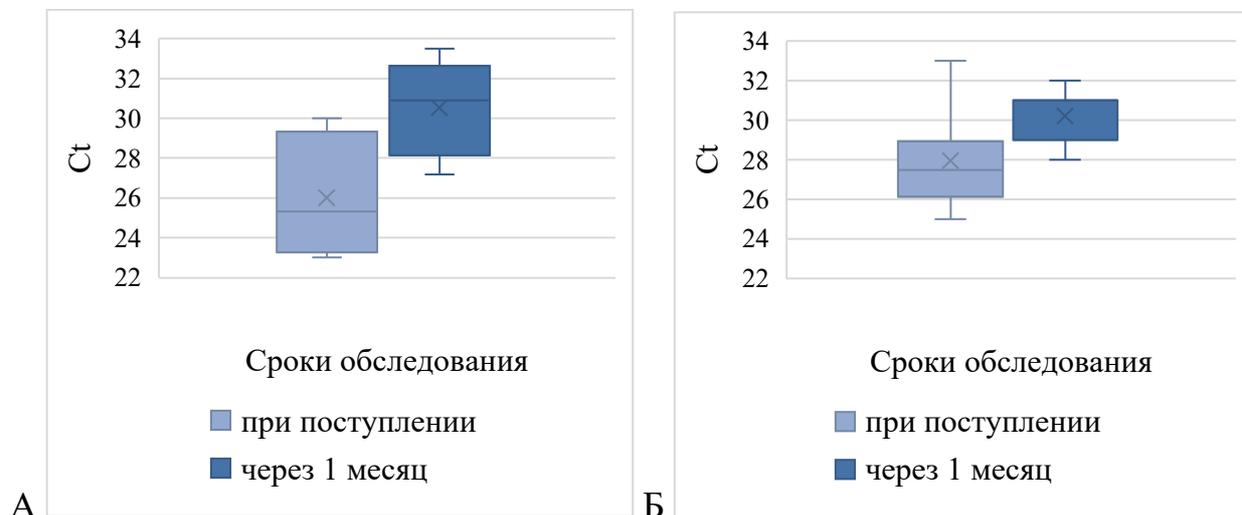


Рисунок 23. Динамика уровней Ct ДНК ВЭБ при поступлении и через 1 месяц при А) инфекционном мононуклеозе сочетанной этиологии ВГЧ-6А/В с ВЭБ ($p=0,034$) и Б) инфекционном мононуклеозе ВЭБ-этиологии ($p=0,011$)

Аналогичных закономерностей в уровне Ct ДНК ВГЧ-6А/В при ИМ ВГЧ-6А/В сочетанной этиологии при поступлении и в динамике через 1 месяц выявить не удалось, так как изначальные показатели пороговых циклов были невысокими (Ct при поступлении 33 ± 2 , Ct через 1 месяц 31 ± 2 ; $p>0,05$; Рисунок 24). Оценить динамику Ct ДНК ВГЧ-6А/В при ИМ ВГЧ-6А/В в моноварианте не представлялось возможным ввиду отсутствия группы сравнения.

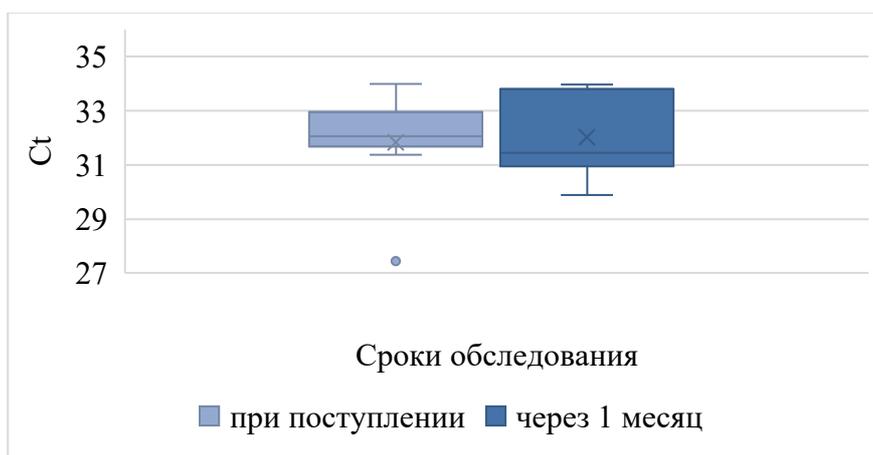


Рисунок 24. Динамика уровней Ct ДНК ВГЧ-6А/В при поступлении и через 1 месяц при инфекционном мононуклеозе сочетанной этиологии ($p>0,05$)

Таким образом, проведенный анализ позволил установить, что при ИМ ВГЧ-6А/В этиологии характерный синдромокомплекс был менее выражен, чем при ВЭБ. Выявлены различия лабораторных показателей: при ИМ ВГЧ-6А/В чаще отмечали нейтрофилез и повышение уровня СРБ, в то время как у пациентов с ВЭБ-инфекцией – лейкоцитоз, лимфоцитоз, атипичные мононуклеары и маркеры синдрома цитолиза. Вирусная нагрузка ВЭБ в моноварианте была выше, чем в сочетании с другими герпесвирусами. Аналогичных закономерностей вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В выявить не удалось. Несмотря на отсутствие выраженных проявлений синдромокомплекса ИМ при ВГЧ-6А/В инфекции, требуется расширение этиологического обследования при установлении диагноза «инфекционный мононуклеоз» для формирования тактики диспансерного наблюдения.

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С БЕТАГЕРПЕСВИРУСАМИ ЧЕЛОВЕКА 6А/В, У ДЕТЕЙ

ВГЧ-6А/В изучается в течение практически четырех десятилетий, однако по-прежнему остаются открытыми вопросы диагностики и «золотого стандарта» идентификации вируса, как этиологического агента. На основании литературного обзора и проведенного диссертационного исследования выделены основные положения лабораторной диагностики активной формы ВГЧ-6А/В инфекции:

- 1) Возможно использование качественной ПЦР в качестве скрининга;
- 2) Целесообразна оценка уровней пороговых циклов амплификации ДНК ВГЧ-6А/В в качественной ПЦР для косвенной оценки вирусной нагрузки как изолированно, так и в сочетании с клинико-anamnestическими и лабораторными данными (модель дискриминантного анализа, Глава 4);
- 3) Приоритетным методом является количественный ПЦР-анализ, а не качественный, в связи со способностью вируса находиться в латентном состоянии в клетках;
- 4) Для оценки эффективности противовирусной терапии рекомендуется использовать количественную ПЦР до лечения и после завершения курса;
- 5) Идентификация вируса в плазме крови свидетельствует о репликации вируса, что делает данную биосреду более предпочтительной в лабораторной диагностике;
- 6) Отделяемое из ротоглотки является ненадежной средой для оценки активности ВГЧ-6А/В ввиду нахождения вируса в клетках паренхимы слюнных желез и их выводных протоках;
- 7) Повторное выявление ДНК ВГЧ-6А/В в высокой концентрации в различных биосредах требует исключения хиВГЧ-6А/В;
- 8) Активное внедрение тест-систем определения специфических антител класса IgM к ВГЧ-6А/В в рутинную практику будет способствовать установлению

верного диагноза, особенно на поздних сроках болезни (производитель тест-системы «Вектор-Бест», Россия, дата регистрации 12.2020).

С целью усовершенствования диагностических подходов к заболеваниям, вызванным ВГЧ-6А/В, сопровождающимся респираторным, лимфопролиферативным синдромами, в том числе среди детей с РРИ, разработан алгоритм с использованием литературных данных и результатов собственного исследования (Рисунок 25). Предложенный алгоритм основан на оптимальных доступных методах диагностики, включает верификацию различных форм ВГЧ-6А/В, в том числе хиВГЧ-6А/В, что подчеркивает его ценность для использования в практическом здравоохранении.

При подозрении на активную форму ВГЧ-6А/В инфекции у детей с катаральным, лимфопролиферативным синдромами, РРИ проводится качественное исследование цельной крови методом ПЦР с последующей оценкой уровня St при положительном результате. При отсутствии ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови или уровне St превышающем 30,5 выполняется исследование сыворотки крови на антитела IgM, IgG к ВГЧ-6А/В методом ИФА или количественная ПЦР цельной крови. Если уровень St меньше 30,5, имеет место активная форма ВГЧ-6А/В инфекции. Рекомендовано контрольное обследование через 3 месяца – качественный ПЦР-анализ плазмы крови для оценки репликации вируса. При положительном результате обследование повторяется через 3 месяца. При повторном обнаружении низкого значения St (меньше диагностического уровня – 30,5) ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови методом ПЦР и отсутствии клинических проявлений бетагерпесвирусной инфекции 6А/В выполняется также количественная ПЦР цельной крови. Обнаружение высокой вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В в цельной крови ($>5,5$ lg копий ДНК/мл) требует выполнения качественной ПЦР с использованием других биосред (волосяные фолликулы, ногтевые пластины) для исключения хиВГЧ-6А/В и предотвращения необоснованных курсов иммуномодулирующей терапии с противовирусным действием.

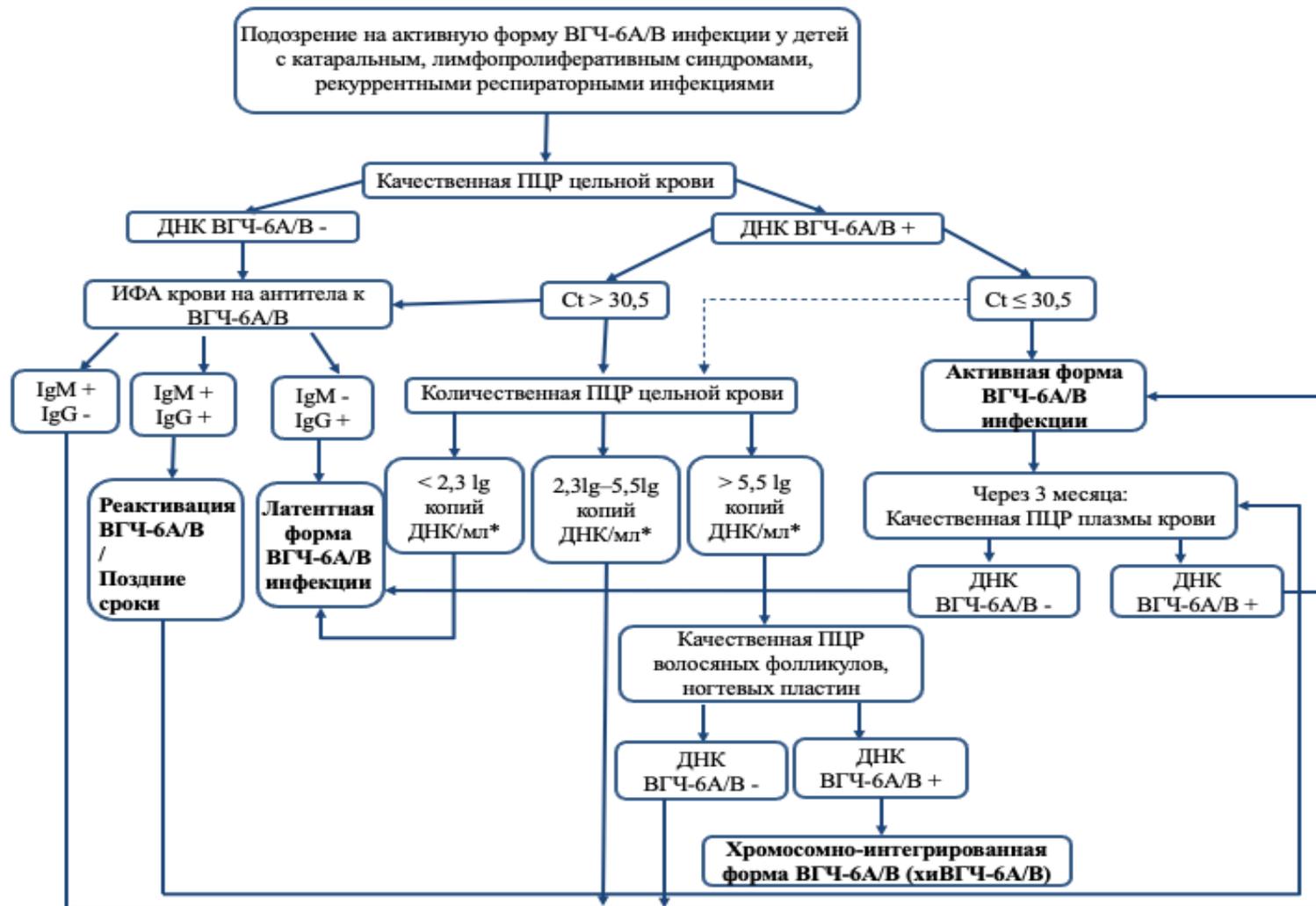


Рисунок 25. Алгоритм клинико-лабораторной диагностики заболеваний, ассоциированных с бетагерпесвирусами человека 6А/В, у детей

Примечание: ---> при определении высокого уровня ДНК ВГЧ-6А/В (Сt≤30,5) 2 раза и более за один эпизод болезни

* – The HHV-6 Foundation [Internet]. – URL: <https://hhv-6foundation.org/>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бетагерпесвирусы человека 6А/В широко распространены в популяции, зачастую определяются при различных заболеваниях, способны к персистенции в человеческом организме с возможной реактивацией, что делает тему диссертационного исследования актуальной. Выполненная работа посвящена изучению клинико-вирусологических аспектов заболеваний, вызванных ВГЧ-6А/В или ассоциированных с ними, у детей для усовершенствования дифференциальной диагностики.

Были рассмотрены состояния и заболевания из педиатрической практики, при диагностике которых нередко обнаруживаются маркеры ВГЧ-6А/В: внезапная экзантема (ВЭ), инфекционный мононуклеоз (ИМ), острые и рекуррентные респираторные инфекции (ОРИ, РРИ). Установление диагноза ВЭ не вызывает затруднений за счет характерной клинической картины. В то время как пациенты с остальными нозологиями зачастую обследуются такими лабораторными методами, как качественное исследование слюны или отделяемого из ротоглотки, цельной крови на ДНК ВГЧ-6А/В методом ПЦР или серологическое – для определения специфических антител класса IgG к вирусу. Это приводит к гипердиагностике ВГЧ-6А/В инфекции и необоснованной длительной иммуноотропной терапии – серьезной проблеме педиатрии и инфектологии, что подчеркивает важность и актуальность диссертационной работы.

Немногочисленность публикаций о распространенности различных видов ВГЧ-6А/В, особенно в нашей стране, побудила рассмотреть видовое разнообразие вирусов и сопоставить с литературными данными. Московскими авторами (2019) описано выявление ВГЧ-6А и ВГЧ-6В среди детей практически с одинаковой частотой (46% и 53% соответственно) [28]. ВГЧ-6А характерен для пациентов с острым инфекционным синдромом (ОРИ, ВЭ, ИМ), а ВГЧ-6В – для детей с РРИ. Согласно результатам нашего исследования, проведенного в Санкт-Петербурге,

напротив, ВГЧ-6А регистрировался крайне редко, как и сочетанное инфицирование ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. ВГЧ-6В являлся доминирующим видом. Аналогичные данные представлены Никольским М.А. (2019), по которым в педиатрической популяции Санкт-Петербурга выявление ВГЧ-6В составило 100% (n=200) [38].

В ходе проведенного исследования установлено, что ВЭ характерна для детей первых двух лет жизни (Me 12 месяцев, IQR 9 – 17 месяцев). Клиническая картина у обследованных пациентов соответствовала литературным данным. Доминирующей жалобой являлась лихорадка до 39,3°C (IQR 39,0 – 40,0°C). При объективном осмотре на слизистой ротоглотки пятна Нагаямы регистрировали в 40,7% случаев. Выраженных изменений в лабораторных показателях зафиксировано не было. Заболевание протекало в большинстве случаев доброкачественно. Анализ вирусной нагрузки косвенным (St в цельной крови методом качественной ПЦР) и прямыми методами (количественная ПЦР отделяемого из ротоглотки, плазмы, цельной крови) выявил значимо повышенные показатели, что отражало высокую вирусную нагрузку при первичном инфицировании. Абсолютные показатели в количественной ПЦР были следующими: в цельной крови – Me 5,37 lg копий ДНК/мл, IQR 4,88 lg – 6,39 lg копий ДНК/мл, в плазме – Me 5,28 lg копий ДНК/мл, IQR 4,79 lg – 5,59 lg копий ДНК/мл, в отделяемом из ротоглотки – 5,43 lg – 7,11 lg копий ДНК/мл. Обнаружена прямая сильная корреляционная связь между значением вирусной нагрузки в цельной крови и плазме ($r=0,767$, $p<0,05$), что отражало активную репликацию вируса. По данным М.А. Никольского (2019) в 89,3% случаев уровень вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В в плазме крови при ВЭ составлял 2,3 lg – 4,9 lg копий ДНК/мл, в 6,7% показатель не превышал 1,5 lg – 2,0 lg копий ДНК/мл [38]. У обследованных нами пациентов концентрация ВГЧ-6А/В в плазме крови в 2/3 случаев (n=6, 67%) была выше указанной. При дифференциации ВГЧ-6А/В по видам в 93% случаев идентифицирован ВГЧ-6В, в 7% – сочетание ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. ВГЧ-6А в моноварианте не обнаружен. В литературных источниках описано выявление ВГЧ-6В [38, 97, 128], однако у московских авторов, напротив, доминировал ВГЧ-6А у детей [28].

Существующая проблема гипердиагностики ВГЧ-6А/В инфекции у пациентов с острыми и рекуррентными респираторными инфекциями обусловлена использованием качественной ПЦР цельной крови без учета возможной латенции вируса в мононуклеарных клетках периферической крови для оценки активности процесса, что ведет к необоснованным курсам иммуностропной терапии с противовирусным действием. Для ее решения была разработана прогностическая модель с использованием дискриминантного анализа для дифференциальной диагностики активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с лимфопролиферативным и респираторным синдромами, учитывающая такие клинико-лабораторные показатели, как выраженность лихорадки, наличие кашля, абсолютное значение нейтрофилов в клиническом анализе крови и пороговые циклы амплификации ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови при исследовании методом качественной ПЦР. Ранее был предложен способ оценки активности инфекции, вызванной ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В, где использование неинвазивного метода позволяет на основании определения вирусной нагрузки ДНК ВГЧ-6А/В в соскобе из эпителия ротоглотки методом количественной ПЦР (более 10000 копий на 10^5 клеток) определять активную стадию инфекции. Недостатками являются зависимость от методики забора соскоба медицинским персоналом, использование нестерильной биосреды и возможность персистенции вируса в эпителии ротоглотки и слюнных желез в значимой концентрации без клинических проявлений [45]. Известен способ диагностики сочетанной инфекции у детей с острыми респираторными заболеваниями, в котором установление активного инфекционного процесса, обусловленного бетагерпесвирусами человека 6А/В, проводится при наличии в крови ДНК ВГЧ-6А/В в количестве не менее 10^4 копий/мл, определении вида ВГЧ-6А, наличии антител класса IgM, низкоавидных IgG к ВГЧ-6А/В (индекс авидности менее 40%). Применение указанного диагностического подхода ограничено в практическом здравоохранении в связи с отсутствием скринингового выполнения ПЦР для оценки вирусной нагрузки ДНК ВГЧ-6А/В в крови,

дифференциации ВГЧ-6А/В по видам, определения IgM в сыворотке крови и индекса avidности антител класса IgG к ВГЧ-6А/В [46].

«Классическим» возбудителем ИМ, согласно литературным данным, является ВЭБ, на долю которого приходится до 31 – 42% случаев заболевания. ВГЧ-6А/В регистрируется значительно реже: в моноварианте – в 3%, в сочетании с ВЭБ, ЦМВ – до 11% [13, 62]. В этиологической структуре ИМ за 2021 – 2022 гг. по данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России доминировал ВЭБ (в моноварианте – 46,1%, в сочетании с ЦМВ – 31,3%), что позволяло его рассматривать в качестве основного этиологического агента. ИМ ВГЧ-6А/В этиологии регистрировали значительно реже: в моноварианте – 5,1%; ВГЧ-6А/В+ВЭБ – 7,2%, ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ – 10,3%. Несмотря на вирусную этиологию ИМ, в 61,9% случаев на догоспитальном этапе отмечали назначение антибактериальной терапии. Дети с ИМ ВГЧ-6А/В этиологии были достоверно младше (Me 2 года, IQR 2 – 4 года), чем при ИМ ВЭБ (Me 13 лет, IQR 8 – 15 лет, $p=0,019$) и ИМ ВЭБ+ЦМВ (Me 8 лет, IQR 5 – 12 лет, $p=0,013$). Схожие наблюдения описаны в исследовании отечественных авторов и обусловлены инфицированием ВГЧ-6А/В в течение первых 3 лет жизни, ВЭБ – позднее, в возрасте старше 3 лет [12]. Для всех пациентов с ИМ характерен типичный катаральный, лимфопролиферативный синдромы различной степени выраженности. Так, при ИМ ВГЧ-6А/В достоверно чаще отмечалась шейная лимфаденопатия, лимфоузлы в диаметре не превышали 1 см ($p=0,014$), для ИМ ВЭБ было характерно значительное их увеличение («пакетами», конгломератами, $p=0,007$).

Зафиксированы следующие изменения в лабораторных показателях при ИМ ВГЧ-6А/В: повышенные значения сегментоядерных нейтрофилов и СРБ, атипичные мононуклеары выявлены в 1% у 1 пациента, что достоверно ниже, чем в остальных группах ($p\leq 0,004$), аминотрансферазы (АЛТ, АСТ) у всех пациентов оставались в пределах нормы. При ИМ ВГЧ-6А/В в сочетании с ВЭБ или ВЭБ+ЦМВ не выявлено аналогичных особенностей, показатели стремились к изменениям при ИМ ВЭБ (лейкоцитоз за счет лимфоцитоза, повышение атипичных мононуклеаров более 10%, синдром цитолиза). Анализ лабораторных показателей

при ИМ в зависимости от возраста выявил, что для детей с ИМ до 6 лет включительно характерны абсолютный и относительный нейтрофилез за счет палочкоядерных клеток ($p=0,016$ и $p=0,021$ соответственно), повышенные значения уровней СОЭ, СРБ. У пациентов старше 7 лет достоверно чаще регистрировали абсолютный и относительный лимфоцитоз ($p<0,001$), высокое содержание атипичных мононуклеаров в периферической крови ($p<0,001$), а также синдром цитолиза ($p<0,001$).

У детей с ИМ ВГЧ-6А/В в разных комбинациях с другими герпесвирусами (ИМ ВГЧ-6А/В, ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ, ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ) достоверных различий в уровне Сt ДНК вируса в цельной крови методом качественной ПЦР, а также в вирусной нагрузке методом количественной ПЦР в различных биосредах (отделяемое из ротоглотки, плазма, цельная кровь) получено не было ($p>0,05$). В 100% случаев регистрировали ВГЧ-6В ($n=18$). По данным московских авторов также преобладал ВГЧ-6В [28].

По результатам проведенного исследования статистически достоверных различий вирусной нагрузки ВЭБ в отделяемом из ротоглотки и плазме крови методом количественной ПЦР в зависимости от этиологической группы (ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ, ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ, ИМ ВЭБ, ИМ ВЭБ+ЦМВ) выявлено не было ($p>0,05$). Самые высокие показатели вирусной нагрузки ВЭБ в цельной крови зафиксированы при ИМ ВЭБ, что достоверно выше, чем при ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ ($p=0,016$) и ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ ($p=0,003$), и, вероятно, обусловлено интерференцией ВЭБ с другими герпесвирусами, в частности ВГЧ-6А/В, что привело к снижению вирусной нагрузки. Выявлена прямая сильная корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки ВЭБ в цельной крови и плазме ($r=0,832$, $p<0,05$), что согласовывается с результатами исследования, проведенного Takano K. et al. в 2018 году ($r=0,500$) [170].

Благодаря катamnестическому наблюдению в течение 1 года после дебюта ИМ, установлено, что реконвалесценты ИМ ВГЧ-6А/В сочетанной этиологии (ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ, ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ) обращались в динамике в два раза реже, чем после заболевания, вызванного ВЭБ или ВЭБ+ЦМВ (25,0% против

52,5%), что было обусловлено различной степенью выраженности клинико-лабораторных изменений в острый период в зависимости от этиологии. Примечательно, что пациенты после перенесенного ИМ ВГЧ-6А/В в моноварианте не обращались в динамике. Выявлено, что гепатомегалия сохранялась дольше, чем спленомегалия, и выявлялась через 1 месяц после острого заболевания у 33% пациентов с ИМ ВЭБ-этиологии в моноварианте и ИМ ВЭБ+ЦМВ, что в 3,7 раз чаще, чем при ИМ, вызванном ВГЧ-6А/В+ВЭБ и ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ. На 1 визите после перенесенного ИМ (через 1 месяц) в единичных случаях отмечали изменения в лабораторных показателях (наличие атипичных мононуклеаров, незначительное повышение уровней АЛТ, АСТ до 1,5 нормы), что в дальнейшем, начиная со 2 визита (через 3 месяца), не наблюдали у пациентов. По данным вирусологического обследования ДНК герпесвирусов в отделяемом из ротоглотки обнаруживали дольше, чем в цельной крови (12 месяцев и 9 месяцев соответственно), что, вероятно, свидетельствовало о длительной циркуляции вирусов в слюнных железах и возможности передачи их со слюной, что способствует поддержанию эпидемического процесса в популяции.

Остается актуальной проблема гиподиагностики ИМ ВГЧ-6А/В этиологии, обусловленная отсутствием клинических и методических рекомендаций, а также недостаточной осведомленностью врачей практического здравоохранения об этиологической роли вируса в развитии заболевания наряду с ВЭБ, ЦМВ. У 45% пациентов с «классическим» синдромокомплексом ИМ и подтвержденной ВГЧ-6А/В инфекцией заключительный клинический диагноз был острая респираторная инфекция, и дальнейшее диспансерное наблюдение не проводилось.

Разработан алгоритм клинико-лабораторной диагностики заболеваний, вызванных ВГЧ-6А/В, у детей с катаральным, лимфопролиферативным синдромами, РРИ, включающий верификацию различных форм инфекции, в том числе хВГЧ-6А/В. Алгоритм, предложенный Калугиной М.Ю (2009), предполагает использование таких методов этиологической диагностики, как непрямая реакция иммунофлуоресценции, ИФА крови с определением соотношения специфических антител класса IgG к ВГЧ-6А/В (диагностический

уровень 1:500), ПЦР различных биосред, однако за прошедшие 15 лет половина описанных методов перестала активно применяться, что приводит к необходимости актуализации диагностических подходов [20]. Алгоритмы, разработанные Музыкой А.Д. (2017) и Пермяковой А.В. (2022), основаны на определении вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В методом ПЦР, что не всегда реализуется ввиду большей дороговизны метода в сравнении с качественным анализом [37, 48]. Ни один из алгоритмов, предложенных ранее, не позволял диагностировать хромосомно-интегрированную форму ВГЧ-6А/В, что подчеркивает актуальность и ценность нашего алгоритма для использования в практике.

ВЫВОДЫ

1. У детей с респираторным синдромом преобладал ВГЧ-6В (84%) вне зависимости от нозологической формы. ВГЧ-6А выявляли у 3% пациентов, сочетанное инфицирование ВГЧ-6А и ВГЧ-6В – у 13%. При инфекционном мононуклеозе у детей ВГЧ-6В верифицирован в 100% случаев, при внезапной экзантеме – в 93%, при рекуррентных респираторных инфекциях – в 88%. У пациентов с острой респираторной инфекцией в 26% случаев выявляли сочетание ВГЧ-6А и ВГЧ-6В.
2. Способ дифференциальной диагностики активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с лимфопролиферативным и респираторным синдромами основан на комплексном учете клинико-лабораторных данных, включающих выраженность лихорадки, наличие кашля, абсолютное значение нейтрофилов и уровень порогового цикла амплификации ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови методом качественной ПЦР, и характеризуется чувствительностью 91,3% и специфичностью 94,4%.
3. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза ВГЧ-6А/В этиологии характеризовалась менее выраженными интоксикационным, катаральным, лимфопролиферативным синдромами, чем при ВЭБ. В отличие от инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, атипичные мононуклеары и синдром цитолиза отсутствовали. Инфекционный мононуклеоз ВГЧ-6А/В этиологии отмечался у 5,1%. Сочетания ВГЧ-6А/В и ВЭБ выявляли у 7,2%; ВГЧ-6А/В, ВЭБ и ЦМВ – у 10,3% пациентов.
4. Уровень вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В взаимосвязан с нозологической формой. Внезапная экзантема характеризовалась высокой вирусной нагрузкой в плазме, цельной крови и отделяемом из ротоглотки, низким значением пороговых циклов амплификации ДНК вируса в крови (Me 26; IQR 25 – 28). Уровень Ct при других формах ВГЧ-6А/В инфекции был достоверно выше ($p < 0,001$): при инфекционном мононуклеозе – Me 32 (IQR 32 – 33), при острых и рекуррентных респираторных инфекциях – Me 33; IQR

32 – 34 и Me 33; IQR 31 – 34 соответственно, что отражало низкую вирусную нагрузку и подтверждалось количественным методом.

5. Разработанный алгоритм клинико-лабораторной диагностики заболеваний, ассоциированных с бетагерпесвирусами человека 6A/B, у детей с катаральным, лимфопролиферативным синдромами, рекуррентными респираторными инфекциями позволяет на основании сочетания качественного ПЦР-анализа крови с оценкой уровня пороговых циклов амплификации ДНК вируса, количественного метода и серологического исследования (IgM, IgG) определить этиологическую роль ВГЧ-6A/B в развитии заболевания и исключить хромосомно-интегрированную форму вируса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на инфекционный мононуклеоз в план обследования рекомендуется включать ПЦР и/или ИФА крови с определением антител класса IgM к ВГЧ-6А/В для своевременной регистрации и диспансерного наблюдения.
2. Для дифференциальной диагностики активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с лимфопролиферативным и респираторным синдромами рекомендуется использовать предложенный способ, учитывающий выраженность лихорадки, наличие кашля, абсолютное количество нейтрофилов и пороговые циклы амплификации ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови методом качественной ПЦР, для определения показаний к назначению иммулотропной терапии с противовирусным действием.
3. Повторное выявление ДНК ВГЧ-6А/В в неизменных концентрациях в нескольких биосредах организма методом ПЦР, особенно при отсутствии динамики на фоне проводимой иммулотропной терапии с противовирусным действием, требует исключения хВГЧ-6А/В с использованием предложенного алгоритма.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- Абс. – абсолютное значение
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- ВГЧ-6А, В – бетагерпесвирус человека 6А, В
- ВГЧ-7 – вирус герпеса человека 7
- ВЭ – внезапная экзантема
- ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
- ДИ – доверительный интервал
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИМ – инфекционный мононуклеоз
- ИМ ВГЧ-6А/В – инфекционный мононуклеоз ВГЧ-6А/В этиологии
- ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ – инфекционный мононуклеоз ВГЧ-6А/В и ВЭБ этиологии
- ИМ ВГЧ-6А/В+ВЭБ+ЦМВ – инфекционный мононуклеоз ВГЧ-6А/В, ВЭБ и ЦМВ этиологии
- ИМ ВЭБ – инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии
- ИМ ВЭБ+ЦМВ – инфекционный мононуклеоз ВЭБ и ЦМВ этиологии
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КП – коэффициент позитивности
- ЛДФ – линейная дискриминантная функция
- мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
- ОРИ – острая респираторная инфекция
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОШ – отношение шансов
- П/я – палочкоядерные нейтрофилы
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота

РРИ – рекуррентные респираторные инфекции

РС – вирус – респираторно – синцитиальный вирус

С/я – сегментоядерные нейтрофилы

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

у.е. – условные единицы

хиВГЧ-6А/В – хромосомно-интегрированная форма ВГЧ-6А/В

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

Ct – пороговый цикл амплификации

DIHS – синдром лекарственной гиперчувствительности

DRESS – лекарственно-индуцированная реакция с эозинофилией и системными симптомами

gB, gH – гликопротеины оболочки ВГЧ-6А/В

HGB – гемоглобин

IFN – интерферон

Ig (M, G) – иммуноглобулины класса M, G

IL – интерлейкин

IQR – интерквартильный размах

lg – десятичный логарифм

LYM – лимфоциты

Me – медиана

MON – моноциты

NEU – нейтрофилы

NK (natural killer) – натуральный киллер

p – уровень статистической значимости

PLT – тромбоциты

r – коэффициент корреляции

R – размах выборки

RBC – эритроциты

SD – стандартное отклонение

WBC – лейкоциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин, В.А. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности / В.А. Анохин, А.М. Сабитова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 127–131.
2. Антонова, Т.В. Влияние реактивации цитомегаловирусной инфекции и инфекции вируса герпеса человека типа 6 на течение раннего периода после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов / Т.В. Антонова, М.С. Ножкин, О.Е. Побегалова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 41–50.
3. Баврина, А.П. Современные правила применения корреляционного анализа/ А.П. Баврина, И.Б. Борисов // Медицинский альманах. – 2021. – № 3 (68). – С. 70–79.
4. Баймухамбетова, Д.В. Постковидное состояние у взрослых и детей/ Д.В. Баймухамбетова, А.О. Горина, М.А. Румянцев [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 562–570.
5. Васильев, В.В. Молекулярно-генетические и клинические аспекты социально значимых вирусов в реализации врожденных заболеваний / В.В. Васильев, Н.В. Рогозина, А.А. Гринева // Инфекция и иммунитет. 2021. – Т. 11, № 4. – С. 635–648.
6. Галич, Е.Н. Фагоцитоз и гуморальный иммунитет у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа / Е.Н. Галич, И.Л. Соловьева, А.И. Кусельман [и др.] // Доктор.Ру. – 2019. – № 5. – С. 23–26.
7. Голева, О.В. Диагностические маркеры бета-герпес-вирусной инфекции 6 А и В типов у детей с респираторными заболеваниями / О.В. Голева, И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 88–95.
8. Голева, О.В. Современная диагностика микстгерпесвирусной инфекции у детей с вирусными энцефалитами / О.В. Голева, Е.А. Мурина, Н.В.

Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 60–64.

9. Горелик, Е.Ю. Клинико-лучевые особенности острых нейроинфекций, ассоциированных с вирусом герпеса человека 6-го типа у детей (на примере клинических наблюдений) / Е.Ю. Горелик, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2018. – № 2. – С. 36–46.

10. Государственный реестр лекарственных средств [электронный ресурс]. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 10.04.2023).

11. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36–45.

12. Демина, О.И. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса / О.И. Демина, Т.А. Чеботарева, Л.Н. Мазанкова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 62–72.

13. Демина, О.И. Клинико-иммунологические варианты инфекционного мононуклеоза различной этиологии : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Демина Ольга Игоревна. – М., 2021. – 122 с.

14. Демина, О.И. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции / О.И. Демина, Т.А. Чеботарева, Л.Н. Мазанкова [и др.]. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 37–44.

15. Домонова, Э.А. Первые данные о распространенности в России хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A/B, передаваемого по наследству / Э.А. Домонова, О.Ю. Сильвейстрова, И.А. Гоптарь [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – № 4. – С. 43–50.

16. Егорова, Н.Ю. Активная герпесвирусная инфекция у детей раннего возраста / Н.Ю. Егорова, О.В. Молочкова, Л.Н. Гусева [и др.] // Детские инфекции. – 2018. – №4. – С. 22–28.

17. Инструкция по применению набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс ® HHV6-скрин-титр-FL». Утверждена Приказом Росздравнадзора от 15.05.2012 №2352-Пр/12 [электронный ресурс]. – URL: <https://www.amplisens.ru/upload/iblock/6c8/HHV6-skrin-titr-FL.pdf> (дата обращения 21.08.2023).

18. Исаков, В.А. Возможности терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов / В.А. Исаков, Д.В. Исаков, Н.Е. Стуколкина // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – № 2. – С. 56–63.

19. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков; под ред. В.А. Исакова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. – 670 с.

20. Калугина, М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа : дис. ... канд. биол. наук : 14.00.30 / Калугина Мария Юрьевна. – М., 2009. – 169 с.

21. Кишкурно, Е.П. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 типа, у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Республике Беларусь / Е.П. Кишкурно, Т.В. Амвросьева, Ю.Е. Марейко, Е.В. Дивакова // Вестник Авиценны. – 2020. – № 3. – С. 409–418.

22. Кокорева, С.П. Хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: клинический случай / С.П. Кокорева, В.Б. Котлова, О.А. Разуваев // Медицинский совет. – 2021. – № 17. – С. 136–143.

23. Кравченко, Л.В. Оптимизация терапии при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, у новорожденных / Л.В. Кравченко, М.А. Левкович, М.В. Пятикова // Детские инфекции. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 44–47.

24. Краснов, В.В. Распространенность герпесвирусных инфекций в активной фазе у детей, госпитализированных по поводу ротавирусной инфекции / В.В. Краснов, Т.Д. Александрова, Н.Е. Сенягина, Л.В. Назарова // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 18–21.

25. Кусельман, А.И. Герпесвирусные инфекции у детей : руководство для врачей / А.И. Кусельман, И.Л. Соловьева, А.П. Черданцев; под ред. А.И. Кусельмана. – Ульяновск : УлГУ, 2017. – 280 с.
26. Кущ, А.А. Роль герпесвирусов в развитии заболеваний урогенитального тракта и бесплодия у женщин / А.А. Кущ, Л.Б. Кистенёва, Р.Р. Климова, С.Г. Чешик // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65, № 6. – С. 317–325.
27. Левина, А.С. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии/ А.С. Левина, И.В. Бабаченко // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 41–45.
28. Лысенкова, М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности ВГЧ-6А- и ВГЧ-6В-инфекции у детей г. Москвы / М.Ю. Лысенкова, Е.В. Мелехина, Н.В. Каражас [и др.] // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 11–16.
29. Манчини, А.Дж. Детская дерматология: справочник / под ред. А.Дж. Манчини, Д.П. Кроучук; пер.с англ. под ред. О.Ю. Олисовой, Н.Г. Кочергина. 2–е рус. изд. – М. : Практическая медицина, 2018. – 664 с.
30. Марданлы, С.Г. Синхронная детекция серологических маркеров основных герпесвирусных инфекций человека / С.Г. Марданлы, В.А. Арсеньева, С.С. Марданлы [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 35–40.
31. Марданлы, С.С. Иммуноферментная тест-система для диагностики герпесвирусной инфекции шестого типа / С.С. Марданлы, В.А. Арсеньева, Е.А. Амелина, С.Г. Марданлы // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2, № 35. – С. 46–49.
32. Мартынова, Г.П. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом [электронный ресурс] / Г.П. Мартынова, Н.Ф. Кузнецова, Л.Н. Мазанкова, Е.В. Шарипова. – СПб. 2013. – 70 с. <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf> (дата обращения 21.05.2023).
33. Марченко, Н.В. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике энцефалита, вызванного герпесвирусами, у детей /

Н.В. Марченко, В.Б. Войтенков, Е.Ю. Горелик [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 23–32.

34. Мелехина, Е.В. Инфекция, вызванная Human betaherpesvirus 6A/B, у детей: клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.09 / Мелехина Елена Валериевна. – М., 2019. – 48 с.

35. Мелехина, Е.В. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 13–19.

36. Мелехина, Е.В. Течение инфекции, обусловленной вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 30–37.

37. Музыка, А.Д. Диагностика, клинико-лабораторные особенности и лечение активных форм инфекции вируса герпеса человека 6-го типа у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08, 14.01.09 / Музыка Анна Драгиевна. – М., 2017. – 22 с.

38. Никольский, М.А. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания / М.А. Никольский, А.А. Вязовая, В.Е. Ведерников [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – № 1. – С. 53–56.

39. Никольский, М.А. Случай хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6В типа у часто длительно болеющего ребенка / М.А. Никольский, А.А. Вязовая, Д.А. Лиознов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 105–108.

40. Никольский, М.А. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа / М.А. Никольский, В.С. Голубцова // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 7–14.

41. Нососад, Е.В. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа / Е.В. Новосад, О.В. Шамшева, Н.Д. Львов [и др.] // Детские инфекции. – 2008. – № 1. – С. 36–38.

42. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.

43. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.

44. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.

45. Патент № 2639593 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01). Способ оценки активности инфекции, вызванной вирусами герпеса 4, 5 и 6 типа у детей : №2016147268 : заявл. 01.12.2016 : опубл. 21.12.2017 / Дерюшева А.В., Львова И.И., Леготина Н.С. ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 10 с.

46. Патент № 2706126 Российская Федерация, МПК G01N 33/569 (2006.01), C12Q 1/686 (2018.01). Способ диагностики активности сочетанной инфекции у детей с острыми респираторными инфекциями : №2019117084 : заявл. 31.05.2019 : опубл. 14.11.2019 / Голева О.В., Мурина Е.А., Осипова З.А. [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». – 8 с.

47. Пашинян, А.Г. Особенности клинических проявлений у детей инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа / А.Г. Пашинян, Л.И. Ильенко, А.Н. Акопян, Д.Г. Джаваева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 205–208.

48. Пермякова, А.В. Клинико-диагностические подходы и прогностические критерии определения фазы инфекционного процесса, вызванного герпесвирусами 4,5,6 типа у детей до 7 лет : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 3.1.22 / Пермякова Анна Владимировна. – М., 2022. – 47 с.

49. Полунина, А.В. Диагностика инфицирования вирусом герпеса 6 типа / А.В. Полунина // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 84–89.

50. Попкова, М.И. Сравнительная характеристика бета-герпес-вирусов человека 6А и 6В. Современный взгляд на проблему / М.И. Попкова, О.В. Уткин, Д.А. Брызгалова // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 5–18.

51. Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 №801н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе средней степени тяжести» [электронный ресурс]. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/en/documents/8690-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-801n-ob-utverzhdanii-standarta-spetsializirovannoy-meditainskoj-pomoschi-detyam-pri-infektsionnom-mononukleoze-sredney-stepeni-tyazhesti> (дата обращения 21.05.2023).

52. Раводин, Р.А. Вирусные пятнистые экзантемы у детей / Р.А. Раводин, В.Б. Ровный, Ю.С. Ермолаева // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 19–29.

53. Ракитянская, И.А. Сравнительный анализ эффективности противовирусных препаратов в лечении хронического вируса герпеса человека / И.А. Ракитянская, Т.С. Рябова, А.А. Калашникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 160–171.

54. Румянцев, А.Г. Влияние инфицированности герпесвирусами на длительность циркуляции антигранулоцитарных антител и сроки наступления ремиссии нейтропении у детей раннего возраста / А.Г. Румянцев, Н.А. Финогенова, Е.А. Мамедова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 57–61.

55. Савенкова, М.С. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей / М.С. Савенкова, И.А. Сотников, А.А. Афанасьева [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6, № 1. – С. 39–44.

56. Скрипченко, Н.В. Герпесвирусные инфекции у детей : учебное пособие / под ред. з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Н.В. Скрипченко. – Санкт-Петербург : Тактик-Студио, 2015. – 104 с.

57. Скрипченко, Н.В. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. – № 2. – С. 623–624.

58. Тимченко, В.Н. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ–мононуклеоз) в практике педиатра : руководство для врачей / В.Н. Тимченко, С.А. Хмилевская. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. – 527 с.

59. Тихомиров, Д.С. Факторы, влияющие на частоту возникновения вирусных пневмоний у онкогематологических больных / Д.С. Тихомиров, Т.А. Гаранжа, Т.А. Туполева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 37–42.

60. Чеботкевич, В.Н. Клинико-микробиологическая характеристика инфекций кровотока у онкогематологических больных / В.Н. Чеботкевич, С.С. Бессмельцев, Е.Е. Киселева [и др.] // Онкогематология. – 2016. – № 3. – С. 58–67.

61. Шамгунова, Б.А. Лекарственно-индуцированная реакция гиперчувствительности (DRESS-синдром), ассоциированная с реактивацией герпесвирусной инфекции (клиническое наблюдение) [электронный ресурс] / Б.А. Шамгунова, А.А. Демидов, Л.В. Заклякова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30054> (дата обращения: 15.05.2023).

62. Шамшева, О.В. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ / О.В. Шамшева,

Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова [и др.] // *Детские инфекции*. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 5–12.

63. Шарипова, Е.В. Клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности внезапной экзантемы у детей Санкт-Петербурга / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко, Ю.И. Сичковская, Ю.Ю. Чернышова // *Детские инфекции*. – 2016. – № 2. – С. 5–9.

64. Швец, Ю.В. Диагностика герпесвирусных инфекций с помощью «Лайн-Блот ВГЧ-профиль-Ig G» / Ю.В. Швец, В.В. Малышев // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. – 2020. – Т. 2, № S1. – С. 188–192.

65. Ярославцева, Н.Г. Лабораторная диагностика активной и латентной инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, у пациентов с заболеваниями системы крови / Н.Г. Ярославцева, Д.С. Тихомиров, Т.Ю. Романова [и др.] // *Вопросы вирусологии*. – 2018. – № 2. – С. 84–90.

66. 1st WHO International Standard for HHV-6B virus DNA v3.0, 2017 (NIBSC code: 15/266) [Internet]. – URL: <https://www.nibsc.org/documents/ifu/15-266.pdf> (дата обращения 21.08.2023).

67. Abadías-Granado, I. COVID-19-associated cutaneous manifestations: does human herpesvirus 6 play an aetiological role? / I. Abadías-Granado, A. Navarro-Bielsa, A.M. Morales-Callaghan [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 184, № 6. – P. 1187–1190.

68. Achour, A. Variability of gB and gH genes of human herpesvirus-6 among clinical specimens / A. Achour, I. Malet, F.L. Gal [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2008. – Vol. 80, № 7. – P. 1211–1221.

69. Adams, M.J. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses / M.J. Adams, E.B. Carstens. – *Archives of Virology*. – 2012. – Vol. 157, № 7. – P. 1411–1422.

70. Agut, H. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections / H. Agut, P. Bonnafous, A. Gautheret-Dejean // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 313–335.

71. Al-Sadeq, D.W. Human herpes simplex virus-6 (HHV-6) detection and seroprevalence among Qatari nationals and immigrants residing in Qatar / D.W. Al-Sadeq, H.T. Zedan, N. Aldewik, [et al.] // *International journal of infectious diseases regions*. – 2022. – Vol. 2. – P. 90–95.
72. Balakrishna, J.P. Human Herpes Virus 6 (HHV-6)-associated Lymphadenitis: Pitfalls in Diagnosis in Benign and Malignant Settings / J.P. Balakrishna, T. Bhavsar, A. Nicolae [et al.] // *The American Journal of Surgical Pathology*. – 2018. – Vol. 42, № 10. – P. 1402–1408.
73. Berneking, L. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis / L. Berneking, A. Both, C. Langebrake [et al.] // *Transplant Infectious Disease*. – 2022. – Vol. 24, № 3. – P. e13836.
74. Berzero, G. Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts / G. Berzero, G. Campanini, E. Vegezzi [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. e942.
75. Biswas, L. iciHHV-6 in a Patient With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / L. Biswas, N. Crain, M.C. Spaeder [et al.] // *Pediatrics*. – 2021. – Vol. 148, № 3. – P. e2021051297.
76. Bonnafous, P. Fatal outcome after reactivation of inherited chromosomally integrated HHV-6A (iciHHV-6A) transmitted through liver transplantation / P. Bonnafous, J. Marlet, D. Bouvet [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2018. – Vol. 18, № 6. – P. 1548–1551.
77. Bortolotti, D. HHV-6A Infection of Endometrial Epithelial Cells Affects miRNA Expression and Trophoblast Cell Attachment / D. Bortolotti, I. Soffritti, M. D'Accolti [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. 779–786.
78. Brennan, Y. A fatal case of acute HHV-6 myocarditis following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation / Y. Brennan, D.J. Gottlieb, D. Baewer, E. Blyth // *Journal of Clinical Virology*. – 2015. – Vol. 72. – P. 82–84.

79. Caselli, E. HHV-6A Infection and Systemic Sclerosis: Clues of a Possible Association / E. Caselli, I. Soffritti, M. D'Accolti [et al.] // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e39.
80. Caselli, E. The U94 Gene of Human Herpesvirus 6: A Narrative Review of Its Role and Potential Functions / E. Caselli, M. D'Accolti, F. Caccuri [et al.] // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 2608.
81. Caserta, M.T. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection / M.T. Caserta, C.B. Hall, R.L. Canfield [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134, № 6. – P. 1111–1118.
82. Cassiani-Ingoni, R. CD46 on glial cells can function as a receptor for viral glycoprotein-mediated cell-cell fusion / R. Cassiani-Ingoni, H.L. Greenstone, D. Donati [et al.] // *Glia*. – 2005. – Vol. 52, № 3. – P. 252–258.
83. Chen, X. Epstein–Barr virus and human herpesvirus 6 infection in patients with systemic lupus erythematosus / X. Chen, H. Li, C. Wu [et al.] // *Virology Journal*. – 2023. – Vol. 20. – P. e29.
84. Chencheri, N. The Spectrum of Neurological Manifestations of Human Herpesvirus 6 Infection in Children / N. Chencheri, M. Dirawi, S. Tahir [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. e17183.
85. Claire, A. Recurrent herpes simplex virus encephalitis with presumptive Human Herpesvirus 6 chromosomal integration / A. Claire, J.R. Shiavax, G. Kavneet [et al.] // *IDCases*. – 2023. – Vol. 31. – P. e01720.
86. Clark, D.A. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration / D.A. Clark // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 333–339.
87. Colombo, D. Post-mortem differential diagnosis from COVID-19: A case of fulminant myocarditis HHV-6 related // D. Colombo, C. Cecannecchia, M. Albore [et al.] // *Pathology International*. – 2022. – Vol. 72, № 1. – P. 75–78.

88. Colosimo, M. A Fatal Case of Tuberculosis Meningitis in Previously Health Children / M. Colosimo, A. Caruso, S. Nisticò [et al.] // *Pediatric Reports*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 175–180.
89. Coulam, C. Endometrial Gene Expression for HHV-6 [Internet] / C. Coulam // *Endometrial Gene Expression*. – 2018. – P. 117–124.
90. Coulam, C.B. Prevalence of HHV-6 in endometrium from women with recurrent implantation failure / C.B. Coulam, M. Bilal, M.D. Salazar Garcia [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2018. – Vol. 80, № 1. – P. e12862.
91. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. – London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/> (дата обращения 21.08.2023).
92. Dantuluri, K.L. Human Herpesvirus 6 Detection during the Evaluation of Sepsis in Infants Using the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel / K.L. Dantuluri, K.C. Konvinse, J. Crook [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2020. – Vol. 223. – P. 204–206.e1.
93. Deng, Y. Telomere length and the risk of cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study / Y. Deng, Q. Li, F. Zhou [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. e1012615.
94. Descamps, V. DRESS syndrome / V. Descamps, S. Ranger-Rogez // *Joint Bone Spine*. – 2014. – Vol. 81, № 1. – P. 15–21.
95. *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host* / R.T. Hayden, D.M. Wolk, K.C. Carroll, Y-W. Tang. – 2nd Edition. – 2020. – 794 p.
96. Donati, D. Viral infections and multiple sclerosis / D. Donati // *Drug Discovery Today: Disease Models*. – 2020. – Vol. 32, Part A. – P. 27–33.
97. Eliassen, E. HHV-6-Associated Neurological Disease in Children: Epidemiologic, Clinical, Diagnostic, and Treatment Considerations / E. Eliassen, C.C. Hemond, J.D. Santoro // *Pediatric Neurology*. – 2020. – Vol. 105. – P. 10–20.
98. Eliassen, E. Lymphoproliferative Syndromes Associated with Human Herpesvirus-6A and Human Herpesvirus-6B / E. Eliassen, G. Krueger, M. Luppi, D.

Ablashi // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. e2018035.

99. Faierstein, K. Autoimmune Neutropenia Associated With HHV-6 Virus Infection: A Case Report / K. Faierstein, N. Shilo, A. Levartovsky [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. e880016.

100. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. – 8th Edition. – Elsevier, 2019. – 3992 p.

101. Finkel, Y. Comprehensive annotations of human herpesvirus 6A and 6B genomes reveal novel and conserved genomic features / Y. Finkel, D. Schmiedel, J. Tai-Schmiedel [et al.] // *eLife*. – 2020. – Vol. 9. – P. e50960.

102. Gabrielli, L. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6: Laboratory and Clinical Features / L. Gabrielli, A. Balboni, E.C. Borgatti [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. e548

103. Gaccioli, F. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia / F. Gaccioli, S. Lager, M.C. de Goffau [et al.] // *Nature Microbiology*. – 2020. – Vol. 5. – P. 901–908.

104. Genizi, J. Does Herpes 6 Infection Have a Role in Bell's Palsy Among Children and Adolescents? / J. Genizi, O. Golan-Shany, T. Tarazov [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 481–483.

105. Gonzalez, F. Herpesviridae in critically ill hematology patients: HHV-6 is associated with worse clinical outcome / F. Gonzalez, S. Beschmout, L. Chow-Chine [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2021. – Vol. 66. – P. 138–145.

106. Gravel, A. Frequency of chromosomally-integrated human herpesvirus 6 in children with acute lymphoblastic leukemia / A. Gravel, D. Sinnott, L. Flamand // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e84322.

107. Gravel, A. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris / A. Gravel, I. Dubuc, G. Morissette [et al.] // *Proceeding of the National Academy of Sciences*. – 2015. – Vol. 112, № 26. – P. 8058–8063.

108. Greninger, A.L. Comparative genomic, transcriptomic, and proteomic reannotation of human herpesvirus 6 / A.L. Greninger, G.M. Knudsen, P. Roychoudhury [et al.] // *BMC Genomics*. – 2018. – Vol. 19. – P. e204.

109. Greninger, A.L. The Brief Case: Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 (HHV-6) in the Age of Multiplex HHV-6 Testing / A.L. Greninger, S.N. Naccache, P. Pannaraj [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2019. – Vol. 57, № 10. – P. e02016–18.

110. Groff, D. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review / D. Groff, A. Sun, A.E. Ssentongo [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4, № 10. – P. e2128568.

111. Hall, C.B. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) / C.B. Hall, M.T. Caserta, K.C. Schnabel [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2004. – Vol. 145, № 4. – P. 472-477.

112. Haycock, P.C. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis / P.C. Haycock, E.E. Heydon, S. Kaptoge [et al.] // *BMJ*. – 2014. – Vol. 349. – P. g4227.

113. Heldman, M.R. Chromosome-Specific Human Herpesvirus 6 Integration and Hematologic Malignancies / M.R. Heldman, D.J. Wight, P. Aiewsakun [et al.] // *Journal of Virology*. – 2022. – Vol. 96, № 17. – P. e0093722.

114. HHV-6 Foundation. HHV-6 Treatment [Internet]. – URL: <https://hhv-6foundation.org/clinicians/hhv-6-treatment> (дата обращения 01.02.2023).

115. HHV-6 Foundation. HHV-6A/B Testing [Internet]. – URL: <https://hhv-6foundation.org/patients/hhv-6-testing-for-patients> (дата обращения 01.02.2023).

116. Higashimoto, Y. Development of a Human Herpesvirus 6 Species-Specific Immunoblotting Assay / Y. Higashimoto, A. Ohta, Y. Nishiyama [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2012. – Vol. 50, № 4. – P. 1245–1251.

117. Hill, J.A. Oral brincidofovir decreases the incidence of HHV-6B viremia after allogeneic HCT / J.A. Hill, W.G. Nichols, F.M. Marty [et al.] // *Blood*. – 2020. – Vol. 135, № 17. – P. 1447–1451.

118. Hill, J.A. Oral Human Herpesvirus 6B and Lower Respiratory Tract Disease After Hematopoietic Cell Transplantation / J.A. Hill, L.K. Vande Vusse, H. Xie [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37, № 29. – P. 2670–2681.
119. Huang, L.M. Human herpesvirus-6 associated with fatal haemophagocytic syndrome / L.M. Huang, C.Y. Lee, K.H. Lin [et al.] // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336, № 8706. – P. 60–61.
120. Huang, Y. Human telomeres that carry an integrated copy of human herpesvirus 6 are often short and unstable, facilitating release of the viral genome from the chromosome / Y. Huang, A. Hidalgo-Bravo, E. Zhang [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 315–327.
121. Husain, E.H. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children / E.H. Husain, A. Mullah-Ali, S. Al-Sharidah [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2012. – Vol. 31, № 6. – P. 575–577.
122. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. – URL: <https://talk.ictvonline.org/> (дата обращения 10.04.2022).
123. Kasimir, F. Tissue specific signature of HHV-6 infection in ME/CFS / F. Kasimir, D. Toomey, Z. Liu [et al.] // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1044964.
124. Kawamura, Y. Analysis of the origin of inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 in the Japanese population / Y. Kawamura, T. Ohye, H. Miura [et al.] // *Journal of General Virology*. – 2017. – Vol. 98, № 7. – P. 1823–1830.
125. Kawamura, Y. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 and autoimmune connective tissue diseases / Y. Kawamura, T. Hashimoto, H. Miura [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 132. – P. 104656.
126. Kharchenko, Y. The features of the course of infectious mononucleosis of different etiology in children / Y. Kharchenko, A. Zaretska, M. Broshkov // *Georgian Medical News*. – 2019. – Vol. 287. – P. 51-56.
127. Kim, F. Human Herpesvirus-6 Meningitis in a Premature Infant with Fevers: A Case and Literature Review [Internet] / F. Kim, V. Reichman, T.A. Hooven // *Clinical*

Medicine Insights: Case Reports. – 2020. – Vol. 13. – URL: <https://doi.org/10.1177/1179547620912952> (дата обращения 15.05.2023).

128. King, O. Herpes Virus Type 6 [Internet] / O. King, Y. Al Khalili // StatPearls, 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/> (дата обращения 14.04.2022).

129. Komaroff, A.L. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation / A.L. Komaroff, P.E. Pellett, S. Jacobson // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2020. – Vol. 34, № 1. – P. e00143-20.

130. Largeau, B. Specific features of amoxicillin-associated Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome: a nationwide study / B. Largeau, M.S. Agier, F. Beau-Salinas [et al.] // *Journal of the European Academy Dermatology and Venereology*. – 2021. – Vol. 35, № 12. – P. 2415–2420.

131. Lehericey, M. Agranulocytosis-complicated DRESS with medullar HHV-6 replication / M. Lehericey, F. Tétart, P. Carvalho [et al.] // *Clinical Case Reports*. – 2020. – Vol. 8, № 10. – P. 1928–1931.

132. Leon, L.L. Arbovirus, herpesvirus, and enterovirus associated with neurological syndromes in adult patients of a university hospital, 2017–2018 / L.L. Leon, R.G. Lima, L.C. Boffi [et al.] // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. – 2021. – Vol. 54. – P. e0127.

133. L'Huillier, A.G. Enterovirus, parechovirus, adenovirus and herpes virus type 6 viraemia in fever without source / A.G. L'Huillier, C. Mardegan, S. Cordey [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2020. – Vol. 105, № 2. – P. 180–186.

134. Li, J.C. Reactivation of Human Herpesvirus (HHV) 6 as Etiology of Acute Liver Injury in Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Case Report / J.C. Li // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. e29697.

135. Lino, K. Presence and clinical impact of human herpesvirus-6 infection in patients with moderate to critical coronavirus disease-19 / K. Lino, L.S. Alves, J.V. Raposo [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2022. – Vol. 94, № 3. – P.1212–1216.

136. Madden, T. The BLAST sequence analysis tool / T. Madden // *National Centre for Biotechnology Information Bethesda*. – 2003. – 15 p.

137. Maisch, B. Inflammatory dilated cardiomyopathy: Etiology and clinical management / B. Maisch, S. Pankuweit // *Herz*. – 2020. – Vol. 45, № 3. – P. 221–229.

138. Maltsev, D. A comparative study of valaciclovir, valganciclovir, and artesunate efficacy in reactivated HHV-6 and HHV-7 infections associated with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis / D. Maltsev // *Microbiology and Immunology*. – 2022. – Vol. 66, № 4. – P. 193–199.

139. Marci, R. Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility / R. Marci, V. Gentili, D. Bortolotti [et al.] // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0158304.

140. Mardivirin, L. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro / L. Mardivirin, L. Valeyrie-Allanore, E. Branlant-Redon [et al.] // *European Journal of Dermatology*. – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 68–73.

141. Miura, H. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Is a Risk Factor for Spontaneous Abortion / H. Miura, Y. Kawamura, T. Ohye [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 223, № 10. – P. 1713–1723.

142. Miura, H. Pathogenesis of Severe Neutropenia in Patients With Primary Human Herpesvirus 6B Infection / H. Miura, Y. Kawamura, E. Ozeki [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2015. – Vol. 34, № 9. – P. 1003–1007.

143. Miyagawa, F. Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS) / F. Miyagawa, H. Asada // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. e2147.

144. Morillas, M. Fatal Human Herpesvirus-6 Infection Following CD45RA T Cell-Depleted Fully Matched Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation / M. Morillas, I. Español, M. Blanquer [et al.] // *Clinical Case Reports International*. – 2023. – Vol. 7, №1. – P. e1501.

145. Mozhgani, S.-H. Human Herpesvirus 6 Infection and Risk of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.-H. Mozhgani, F. Rajabi, M. Qurbani [et al.] // *Intervirology*. – 2022. – Vol. 65, № 1. – P. 49–57.
146. Ogata, M. Antiviral therapy for the treatment of HHV-6-associated syndromes after transplant / M. Ogata, T.L. Phan, T. Fukuda // *American Journal of Transplantation*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 306–307.
147. Oktafiani, D. First Report on HHV-6 Infection Among HIV-Infected Individuals Residing in Surabaya, Indonesia / D. Oktafiani, N.L.A. Megasari, E.F. Ana [et al.] // *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*. – 2020. – Vol. 12. – P. 107–112.
148. Olli-Lähdesmäki, T. High-dose ganciclovir in HHV-6 encephalitis of an immunocompetent child / T. Olli-Lähdesmäki, L. Haataja, R. Parkkola [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2010. – Vol. 43, № 1. – P. 53–56.
149. Petit, V. Donor-to-recipient transmission and reactivation in a kidney transplant recipient of an inherited chromosomally integrated HHV-6A: Evidence and outcomes / V. Petit, P. Bonnafous, V. Fages [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2020. – Vol. 20, № 12. – P. 3667–3672.
150. Pinto, E. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours [Internet] / E. Pinto, X. Chen, J. Easton [et al.] // *Nature Communications*. – 2015. – Vol. 6. – URL: <https://doi.org/10.1038/ncomms7302> (дата обращения 15.05.2023).
151. Piret, J. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus / J. Piret, G. Boivin // *Reviews in Medical Virology*. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 186–218.
152. Raposo, J.V. Multiplex qPCR facilitates identification of betaherpesviruses in patients with acute liver failure of unknown etiology / J.V. Raposo, A.D.R. Alves, A. dos Santos da Silva [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 19. – P. e773.
153. Rasa-Dzelzkaleja, S. Persistent Roseoloviruses Infection in Adult Patients with Epilepsy / S. Rasa-Dzelzkaleja, S. Gravelina, S. Chapenko [et al.] // *Brain Sciences*. – 2020. – Vol. 10, № 5. – P. e287.
154. Rasa-Dzelzkaleja, S. The persistent viral infections in the development and severity of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / S. Rasa-Dzelzkaleja,

A. Krumina, S. Capenko [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. e33.

155. Readhead, B. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus / B. Readhead, J.V. Haure-Mirande, C.C. Funk [et al.] // *Neuron*. – 2018. – Vol. 99, № 1. – P. 64–82.e7.

156. Realegeno, S. Human Herpesvirus 6 Infection and Diagnostics / S. Realegeno, U. Pandey // *Clinical Microbiology Newsletter*. – 2022. – Vol. 44, № 9. – P. 83–90.

157. Salahuddin, S.Z. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders / S.Z. Salahuddin, D.V. Ablashi, P.D. Markham [et al.] // *Science*. – 1986. – Vol. 234, № 4776. – P. 596–601.

158. Salehi, F. Diagnosis of viral myocarditis in children by multiplex real-time PCR in Vali-Asr Hospital, Birjand, eastern Iran / F. Salehi, S. Salehi, M. Yousefi // *CJP*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 458–464.

159. Schaad, U.B. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide / U.B. Schaad, S. Esposito, C.H. Razi // *Archives of Pediatric Infectious Disease*. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. e31039.

160. Schreiner, P. Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation, and the Coordination of Antiviral and Metabolic Phenotypes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome / P. Schreiner, T. Harrer, C. Scheibenbogen [et al.] // *Immunohorizons*. – 2020. – Vol. 4, № 4. – P. 201–215.

161. Shafiee, A. Reactivation of herpesviruses during COVID-19: A systematic review and meta-analysis / A. Shafiee, M.M. Teymouri Athar, M.J. Amini // *Reviews in Medical Virology*. – 2023. – Vol. 33, № 3. – P. e2437.

162. Shikova, E. European Network on ME/CFS (EUROMENE). Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus-6 infections in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / E. Shikova, V. Reshkova, A. Kumanova [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, № 12. – P. 3682–3688.

163. Simonnet, A. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19 / A. Simonnet, I. Engelmann, A.S. Moreau [et al.] // *Infectious Diseases Now*. – 2021. – Vol. 51, № 3. – P. 296–299.
164. Strumann, C. The ambulatory care of patients with post-acute sequelae of COVID-19 / C. Strumann, W.C.G. von Meißner, P.G. Blickle [et al.] // *Research in Health Services & Regions*. – 2023. – Vol. 2, № 1. – P. e4.
165. Subhani, M. Trimethoprim-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated with reactivation of human herpes virus-6 (HHV-6) leading to acute liver failure / M. Subhani, V. Dong, A. Connolly [et al.] // *Clinical Case Reports*. – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 2568–2573.
166. Sugimoto, T. Human herpesvirus-6 infection in neonates: Not protected by only humoral immunity / T. Sugimoto, K. Tanaka-Taya, J. Ono [et al.] // *Pediatrics International*. – 2002. – Vol. 44, № 3. – P. 281–285.
167. Sultanova, A. HHV-6 Infection and Chemokine RANTES Signaling Pathway Disturbance in Patients with Autoimmune Thyroiditis / A. Sultanova, M. Cistjakovs, L. Sokolovska [et al.] // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. e689.
168. Sultanova, A. Investigation of the Involvement of HHV-6 Encoded Viral Chemokine Receptors in Autoimmune Thyroiditis Development / A. Sultanova, M. Cistjakovs, L. Sokolovska [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. e0236921.
169. Tachikawa, J. Changes in Exanthema Subitum Incidence and Patient Age Distribution During the COVID-19 Pandemic in Japan / J. Tachikawa, Y. Aizawa, T. Ikuse [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2022. – Vol. 41, № 3. – P. e90–e92.
170. Takano, K. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples / K. Takano, M. Ogata, R. Kawano [et al.] // *International Journal of Hematology*. – 2018. – Vol. 108. – P. 535–542.

171. Tavakoli, N.P. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis / N.P. Tavakoli, S. Nattanmai, R. Hull [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2007. – Vol. 45, № 12. – P. 3972–3978.

172. Tejada-Simon, M.V. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis / M.V. Tejada-Simon, Y.C. Zang, J. Hong [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2003. – Vol. 53, № 2. – P. 189–197.

173. Tzannou, I. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation / I. Tzannou, A. Papadopoulou, S. Naik [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35, № 31. – P. 3547–3557.

174. Vittayawacharin, P. Once-Daily Foscarnet Is Effective for Human Herpesvirus 6 Reactivation after Hematopoietic Stem Cell Transplantation / P. Vittayawacharin, G. E'Leimat, B.J. Lee [et al.] // *Transplantation and Cellular Therapy*. – 2023. – Vol. 29, № 6. – P. 397.e1–397.e6.

175. Ward, K.N. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation / K.N. Ward, J.A. Hill, P. Hubacek [et al.] // *Haematologica*. – 2019. – Vol. 104, № 11. – P. 2155–2163.

176. Ward, K.N. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles / K.N. Ward, H.N. Leong, E.P. Nacheva [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2006. – Vol. 44, № 4. – P. 1571–1574.

177. Weider, T. High Prevalence of Common Human Viruses in Thyroid Tissue / T. Weider, A. Genoni, F. Broccolo [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. e938633.

178. Winestone, L.E. High human herpesvirus 6 viral load in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients is associated with detection in end organs and high mortality [Internet] / L.E. Winestone, R. Punn, J.S. Tamaresis [et al.] // *Pediatric*

Transplantation. – 2018. – Vol. 22, № 2. – URL: <https://doi.org/10.1111/petr.13084> (дата обращения 15.05.2023).

179. Wood, M.L. Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6: Models of Viral Genome Release from the Telomere and Impacts on Human Health / M.L. Wood, N.J. Royle // *Viruses*. – 2017. – Vol. 9, № 7. – P. e184.

180. Wozniak, H. Human Herpesvirus 6 Reactivation: A Rare Case of Acute Liver Failure and Literature Review / H. Wozniak, J.-L. Vionnet, M. Schibler [et al.] // *Archives of Clinical and Medical Case Reports*. – 2023. – Vol. 7, № 1. – P. e01-04.

181. Yeon, G.M. Human Herpesvirus 6 Meningitis in a Neonatal Case / G.M. Yeon, Y.J. Jung // *Neonatal Medicine*. – 2021. – Vol. 28, № 4. – P. 153–156.

182. You, S.J. Human Herpesvirus-6 may be Neurologically Injurious in Some Immunocompetent Children / S.J. You // *Journal of Child Neurology*. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 132–136.

183. Zhou, W. Human herpes viruses are associated with classic fever of unknown origin (FUO) in Beijing patients / W. Zhou, X. Tan, Y. Li, W. Tan // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. e101619.

184. Zubchenko, S. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study / S. Zubchenko, I. Kril, O. Nadizhko et al. // *Rheumatology International*. – 2022. – Vol. 42, № 9. – P. 1523–1530.