СЛУЧАЙ ХРОМОСОМНО-ИНТЕГРИРОВАННОГО ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6В ТИПА У ЧАСТО ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩЕГО РЕБЕНКА

М.А. Никольский¹, А.А. Вязовая², Д.А. Лиознов^{1,3}, О.В. Нарвская², Н.Н. Смирнова¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

The case of inherited chromosomal integrated human herpes virus type 6b in child with recurrent respiratory tract infections

M.A. Nikolsky¹, A.A. Vyazovaya², D.A. Lioznov^{1,3}, O.V. Narvskaya², N.N. Smirnova¹

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

² Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

У часто и длительно болеющего пятилетнего мальчика при обследовании выявлена высокая концентрация вируса герпеса человека 6 (ВГЧ-6) в слюне и крови (более 1×10^6 копий ДНК в мл). По этому поводу он наблюдался инфекционистом и получал противовирусную терапию в течение нескольких лет без эффекта. В ногтевых пластинах пациента и его матери методом ПЦР обнаружена ДНК ВГЧ-6В в количестве 6,37 Ig и 6,04 Ig на 10^5 клеток соответственно, что свидетельствует о хромосомно-интегрированной форме ВГЧ-6. При высокой концентрации в крови или повторном выявлении ВГЧ-6 необходимо исключать хромосомно-интегрированную форму инфекции во избежание необоснованного лечения.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6 типа, ВГЧ-6, хромосомно-интегрированная форма ВГЧ-6, хВГЧ-6, часто длительно болеющие дети.

Введение

Часто длительно болеющие дети — термин, используемый в отечественной литературе для обозначения детей в возрасте 3–6 лет, болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и другими респираторными заболеваниями более 6 раз в год. Причинами данного состояния считаются транзитная незрелость различных звеньев иммунной системы, повышенный уровень IgE в плазме крови, хронические очаги инфекции. Вариантом тактики ведения таких пациентов является обследование детей на герпес-вирусную инфекцию и в случае ее выявления — назначение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов [1].

Одной из частых лабораторных находок у детей является выявление специфических антител

Abstract

The five years old boy with recurrent respiratory tract infections was under observation of infectiologist due to high levels of human herpes virus type 6 (HHV-6), found in patient's blood and saliva during a few years. The patient got the medicines against the HHV-6, without any effect. We investigated the patient's and his mom's nails and found the HHV-6 type B, so it was inherited chromosomal integrated HHV-6. Thus, to avoid the unnecessary treatment, in case of repeated high level of HHV-6, we need to exclude chromosomal integrated HHV-6.

Key words: human herpes virus type 6, HHV-6, inherited chromosomal HHV-6, iciHHV-6, recurrent respiratory tract infections.

или ДНК вируса герпеса человека 6 (ВГЧ-6). Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) (общее название двух его отдельных видов 6А и 6В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В)) — возбудитель ряда заболеваний, таких как внезапная экзантема, лихорадка без сыпи [2]. Лабораторным подтверждением острой ВГЧ-6 инфекции является выявление ДНК вируса в плазме или сыворотке крови либо высокий уровень ДНК в цельной крови, а также сероконверсия IgG [3]. После перенесенной первичной инфекции ВГЧ-6 остается в организме человека в латентном состоянии.

ВГЧ-6 — единственный из всех герпес-вирусов способен не только интегрироваться в геном человека, но и инфицировать половые клетки и, таким образом, передаваться по наследству [4]. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека

6 типа (хиВГЧ-6) — это особая форма латентной инфекции, вызванная этим возбудителем. Согласно немногочисленным данным, до 0,4–1% населения имеет хиВГЧ-6 [4, 5]. В Российской Федерации (РФ) описано несколько случаев наследственной передачи хиВГЧ-6В в двух поколениях [6]. Методами подтверждения статуса хиВГЧ-6 является выявление постоянно высокого уровня ДНК вируса в крови в сочетании с выявлением ВГЧ-6 в ногтевых пластинах или волосяных фолликулах [7]. Обсуждается связь носительства хиВГЧ-6 с соматической патологией. Так, например, показана ассоциация хиВГЧ-6 с нарушениями нервно-психического развития детей [8] и с большей частотой стенокардии у взрослых пациентов [9]. Описанные случаи реактивации хиВГЧ-6 в настоящее время дискуссионны [10], так же, как и попытки лечения [11].

В то же время следует отметить, что у лиц с хиВГЧ-6 выявляют постоянно высокий уровень ДНК ВГЧ-6 в тканях и органах [12], что может приводить к ложному диагнозу острой инфекции ВГЧ-6 и к необоснованному назначению противовирусных препаратов, что и показано в описываемом нами случае.

В апреле 2019 г. к нам заочно (живет в Приволжском федеральном округе) обратилась женщина по поводу неоднократно выявляемого высокого уровня ДНК ВГЧ-6 в слюне и крови ребенка, несмотря на длительное лечение. На момент обращения мальчик (5 лет) имел нормальный вес и рост, развивался по возрасту. Клинические анализы крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи были без особенностей.

Anamnesis vitae

Мальчик от 2-й беременности, на фоне отягощенного акушерского анамнеза (амниоцентез в 24 недели). Роды первые на 40-й неделе, путем экстренного кесарева сечения (гипоксия плода), обвитие пуповины вокруг шеи. При рождении вес 3058 г, рост 49 см, окружность головы 32 см, окружность груди 33 см. Ребенок приложен к груди в родильном зале. Физиологическая желтуха с 3-го дня жизни. Выписан на 6-е сутки. Периоды новорожденности и грудного возраста протекали без особенностей. Данных за врожденную герпетическую инфекцию не было. Вакцинирован по возрасту. Наследственность не отягощена.

В возрасте 1 года 10 мес. неврологом отмечена небольшая задержка моторного и речевого развития. Диагноз: «Неврозоподобное состояние на резидуально-органическом фоне, навязчивые движения». Начиная с 4-летнего возраста, отмечены «резидуальные явления перинатального поражения ЦНС, неврозоподобный синдром, дизартрия».

ЭЭГ без патологии. Получал лечение (глицин, фенибут, массаж).

Аллергоанамнез отягощен: у ребенка периодически наблюдаются проявления пищевой аллергии. Общий IgE повышен до 230 МЕ/мл.

В 4 года у пациента отмечался вираж пробы Манту. При дообследовании у фтизиатра выявлен положительный диаскин-тест. Назначено профилактическое лечение.

Anamnesis morbi

Впервые заболел в 1,5 года, когда на фоне высокой температуры отмечался эпизод судорог с потерей сознания (диагноз «ОРВИ, фебрильные судороги»). С момента начала посещения детского сада стал часто и длительно болеть ОРВИ с высокой лихорадкой. До 3 лет трижды госпитализирован по поводу острых кишечных инфекций. В 2018 г. перенес острую внебольничную нижнедолевую пневмонию (лечение в стационаре). При обследовании у ЛОРа в это же время выявлена гипертрофия аденоидной миндалины 2 степени.

В 3 года (2016 г.) в рамках обследования по поводу частых заболеваний в слюне у ребенка впервые определена ДНК ВГЧ-6 в концентрации $2,1 \times 10^6$ копий/мл (табл. 1), что было расценено как активная герпетическая инфекция. Методом ИФА в сыворотке крови в 2016 и 2018 гг. выявлены IgG ВГЧ-6, IgG ЦМВ (IgM — отриц.) и IgG к VCA ВЭБ (IgM — отриц.). Назначен прием ацикловира, изопринозина, виферона, ликопида повторными курсами, что не влияло на вирусную нагрузку. В дальнейшем наблюдался у врача-инфекциониста и многократно обследован методом ПЦР с целью выявления и количественного определения ДНК ВГЧ-6, ЦМВ, ВЭБ (табл. 1 и 2).

В 2018 г. был выставлен диагноз «Хроническая ВГЧ-6-инфекция с поражением респираторного тракта, рецидивирующее течение. Вторичное иммунодефицитное состояние (клинически)». Перед обращением к нам больному были назначены изопринозин 500 мг 2 раза в сутки 10 дней, затем кипферон по 1 свече 2 раза в сутки 10 дней (всего 3 курса).

Таблица 1

Динамика выявления и количественного определения группы герпес-вирусов (копий ДНК/мл) в слюне

Дата обследования	03.07.16	20.04.17	03.08.18	28.05.19
ВГЧ-6	$2,1 \times 10^6$	$1,3 \times 10^6$	$4,2 \times 10^6$	$1,4 \times 10^6$
ЦМВ	0	0	0	0
ВЭБ	0	0	0	0

Таблица 2

Динамика выявления и количественного определения группы герпес-вирусов (копий ДНК/мл) в крови

Дата обследования	22.12.18	28.05.19
ВГЧ-6	2,2×10 ⁶	2,9×10 ⁶
ЦМВ	0	0
ВЭБ	0	0

На основании данных анамнеза, определения (дважды выявленной, с интервалом 5 месяцев) высокой концентрации ДНК ВГЧ-6 в крови больного (более 2,2×10⁶ в мл), а также выявления у матери ребенка высокой концентрации ДНК ВГЧ-6 в крови (более 1×10⁶ в мл) мы заподозрили хиВГЧ-6 и предложили дополнительное обследование для выявления возбудителя в ногтевых пластинах ребенка и его матери.

Выделение ДНК из фрагментов ногтевых пластин осуществляли, используя набор реагентов «Рибо-преп» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, РФ) в нашей модификации — с добавлением 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл) и 10 мкл 1М дитиотреитола (ДТТ) в начале и спустя 9 ч инкубации (общее время — 18 ч) при температуре 56°С. Выявление и количественное определение ДНК ВГЧ-6 в клинических образцах выполняли методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации (ПЦР-РВ) и набором реагентов «АмплиСенс® ННВ6-скрин-титр-FL» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, РФ). Амплификацию и анализ результатов проводили на приборе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени «Rotor-Gene» 6000 (Corbett Research, Австралия) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию ДНК ВГЧ-6 рассчитывали в логарифмах числа копий специфической ДНК вируса с пересчетом на стандартное количество (10³) клеток человека, оцененное по β-глобиновому гену. Видовую идентификацию ДНК ВГЧ-6 в образцах проводили методом ПЦР-РВ с использованием набора реагентов «Интифика ННВ6 А/ ННВ6 В» (ООО «Компания Алкор Био», РФ) на амплификаторе «CFX96 Touch» (Bio-Rad).

В результате дополнительного исследования в ногтевых пластинах ребенка и его матери обнаружили высокий уровень содержания ДНК ВГЧ-6В — 6,37 lg и 6,04 lg на 10⁵ клеток соответственно. Полученные результаты подтвердили предположение о хиВГЧ-6 не только у ребенка, но и у его матери.

Заключение

К способствующим частым респираторным заболеваниям факторам в данном случае следует отнести наличие инфицированности микобактериями туберкулеза у ребенка дошкольного возраста с явлениями атопии, а также гипертрофии аденоидной миндалины.

При этом в доступной нам литературе мы не обнаружили данных о связи хиВГЧ-6 с частыми острыми респираторными заболеваниями или инфицированностью микобактериями у детей.

По современным представлениям, для подтверждения диагноза хиВГЧ-6 достаточно повторного выявления высокого уровня ДНК ВГЧ-6 (более 3,5 lg в мл плазмы крови или более 5,5 lg (500 000 копий) в мл цельной крови) [7]. Высокий уровень ВГЧ-6 в крови можно обнаружить и при острой инфекции. Однако в случае острой ВГЧ-6 инфекции вирусная нагрузка быстро снижается (при первичной инфекции — в течение недели) до уровня менее 3 lg (1000) копий в мл цельной крови или неопределяемого уровня в плазме крови. Обнаружение ВГЧ-6 в ногтевых пластинах или волосяных фолликулах подтверждает хромосомную интеграцию вируса [12].

Анализируя представленный случай, мы полагаем, что хиВГЧ-6 у данного пациента, наиболее вероятно, является сопутствующим состоянием, не имеющим клинического значения, которое, тем не менее, привело к необоснованному лечению в результате неправильной трактовки лабораторных данных.

Следует отметить, что особенностью данного случая является наличие IgG к ВГЧ-6 у пациента с хиВГЧ-6 (у матери IgG к ВГЧ-6 не обнаружены), что, по данным литературы, встречается только у 14% больных с хиВГЧ-6 [7].

Описанный случай является примером сложности интерпретации результатов лабораторного обследования на герпетические вирусы при недостаточной осведомленности практических врачей о клинических вариантах течения и диагностике ВГЧ-6-инфекции у детей.

Литература

1. Лысенкова, М.Ю. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивными респираторными заболеваниями / М.Ю. Лысенкова [и др.] // Детские инфекции. — 2018. — № 2. — С. 17–21.
2. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G., Ablashi D. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. Diagnosis and Clinical Management. Third edition 2014. 341 p.
3. Leen De Bolle, Lieve Naesens, Erik De Clercq. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features and therapy. Clinical Microbiology reviews, Jan.2005. P.217-245.

4. Clark DA. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration//Clin Microbiol Infect. 2016 Apr; 22(4):333-9.
5. Домонова, Э.А. Первые данные о распространенности в России хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A/B, передаваемого по наследству / Э.А. Домонова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2019. — № 4. — С. 43–50.
6. Мелехина, Е.В. Наследуемая хромосомная интеграция Human beta-herpesvirus 6B у недоношенных новорожденных / Е.В.Мелехина [и др.] // Педиатрия. — 2019. — № 2. — С. 28–34.
7. Pellett P.E., Ablashi D.V., Ambros P.F. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. Rev. Med. Virol., 2012, vol. 22, no. 3, pp. 144–155.
8. Caserta M.T., Hall C.B., Canfield R.L. et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. // Pediatrics. 2014 Dec;134(6):1111-8.
9. Gravel A, Dubuc I, Morissette G. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jun 30;112(26):8058-63.
10. Bhupesh K.P., Krohne G., Rudel T. Reactivation of Chromosomally Integrated Human Herpesvirus-6 by Telomeric Circle Formation. PLoS Genet. 2013, Vol. 9, no.12, Published online.
11. Montoya J.G., Neely M.N., Gupta S. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction. J Clin Virol. 2012, Vol.55, no.1, pp. 40-5.
12. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin.Microbiol. Rev. 2015; 28 (2): 313–335.
- References**
1. Lysenkova M.Yu., Karazhas N.V., Melekhina E.V., Rybalkina T.N., Veselovsky P.A., Burmistrov E.M., Boshyan R.E., Muzyka A.D., Gorelov A.V. Herpesvirus infections in children with recurrent respiratory diseases. Children infections. 2018;17(2):17-21.
2. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G. Ablashi D. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. Diagnosis and Clinical Management. Third edition 2014. 341 p.
3. Leen De Bolle, Lieve Naesens, Erik De Clercq. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features and therapy. Clinical Microbiology reviews, Jan.2005. P.217-245.
4. Clark DA. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration//Clin Microbiol Infect. 2016 Apr; 22(4):333-9.
5. Domonova E.A., Silveistrova O.Yu., Goptar I.A., Kuleshov K., VNikiforova A.V., Matosova S.V., Shipulina O.Yu. First data on the prevalence of inherited chromosomally integrated Human betaherpesvirus 6A/B in Russia. *Èpidemiologiã i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* 2019; 9(4): 43–50
6. Domonova E.A., Silveystrova O.Yu., Goptar I.A., Kuleshov K.V., Pashkina I.N., Nikiforova A.V., Shipulina O.Yu., Markelov M.L., Shipulin G.A., Maleev V.V. First laboratory confirmed case of hereditary transmission of chromosomally integrated Human betaherpesvirus 6A in the Russian Federation. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2019; 17(3): 5–14.
7. Pellett P.E., Ablashi D.V., Ambros P.F. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. Rev. Med. Virol., 2012, vol. 22, no. 3, pp. 144–155.
8. Caserta M.T., Hall C.B., Canfield R.L., Davidson P., Lofthus G., Schnabel K., Carnahan J., Shelley L., Wang H. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. // Pediatrics. 2014 Dec;134(6):1111-8.
9. Gravel A, Dubuc I, Morissette G. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jun 30;112(26):8058-63.
10. Bhupesh K.P., Krohne G., Rudel T. Reactivation of Chromosomally Integrated Human Herpesvirus-6 by Telomeric Circle Formation. PLoS Genet. 2013, Vol. 9, no.12, Published online.
11. Montoya J.G., Neely M.N., Gupta S. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction. J Clin Virol. 2012, Vol.55, no.1, pp. 40-5.
12. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin.Microbiol. Rev. 2015; 28 (2): 313–335.

Авторский коллектив:

Никольский Михаил Ангреевич — ассистент кафедры педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-915-69-20, e-mail: nicolm@inbox.ru

Вязовая Анна Александровна — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.б.н.; тел.: +7-950-045-98-99, e-mail: elmtree2001@mail.ru

Ллознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, исполняющий обязанности директора Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8(812)338-60-40, e-mail: dlloznov@yandex.ru

Нарвская Ольга Викторовна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812)233-20-92, e-mail: olganarvskaya@pasteurorg.ru

Смирнова Наталья Николаевна — заведующая кафедрой педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-864-64-48, e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru