

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ БЕТА-ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 6 А И В ТИПОВ У ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

О.В. Голева<sup>1</sup>, И.В. Бабаченко<sup>1</sup>, Е.В. Шарипова<sup>1</sup>, Е.А. Мурина<sup>1</sup>, Ю.А. Эйсмонт<sup>1</sup>, Р.С. Калинин<sup>1</sup>, А.Б. Чухловин<sup>1,2</sup>, З.А. Осипова<sup>1</sup>, А.Л. Мукомолова<sup>1</sup>, А.В. Крылов<sup>1</sup>, О.С. Глотов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Diagnostic markers of betaherpesvirus 6 infection of A and B types in children with respiratory diseases

O.V. Goleva<sup>1</sup>, I.V. Babachenko<sup>1</sup>, E.V. Sharipova<sup>1</sup>, E.A. Murina<sup>1</sup>, Yu.A. Eismont<sup>1</sup>, R.S. Kalinin<sup>1</sup>, A.B. Chukhlovin<sup>1,2</sup>, Z.A. Osipova<sup>1</sup>, A.L. Mukomolova<sup>1</sup>, A.V. Krylov<sup>1</sup>, O.S. Glotov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> The First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

*Цель:* выявить частоту инфицирования различными вариантами бета-герпес-вируса 6 типа А/В у детей с клиникой острого респираторного заболевания при тестировании в крови ДНК бета-герпес-вируса 6 типа и уточнить особенности диагностических маркеров при моно- и сочетанном герпес-вирусном инфицировании.

*Материалы и методы:* проведен анализ клинико-лабораторных данных 71 пациента с анамнезом рекуррентных респираторных заболеваний или подозрением на внезапную экзантему. Дети были госпитализированы в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней с симптомами острого респираторного заболевания и выявлением в крови ДНК бета-герпес-вируса 6 типа. Лабораторное обследование включало молекулярно-биологические методы тестирования на группу респираторных и герпес-вирусов, а также серологические методы определения противовирусных антител.

*Результаты:* у пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями острой респираторной инфекции или внезапной экзантемы и наличием ДНК бета-герпес-вируса 6 в крови, маркеры респираторных вирусов в мазках из носоглотки выявлены у 24% больных, вирусно-бактериальная инфекция была диагностирована в 21,1% случаев у больных с осложненным течением заболевания. В 40,8% случаев регистрировалась сочетанная инфекция, вызванная бета-герпес-вирусом 6 типа и вирусом Эпштейна – Барр. В 99% случаев пациенты были инфицированы бета-герпес-вирусом человека 6В; в 1% случаев – бета-герпес-вирусом человека 6А. 1 пациент характеризовался постоянным выделением бета-герпес-вируса 6А из крови и соскоба ротоглотки в неизменных концентрациях вне зависимости от полученного лечения и остроты заболевания.

*Выводы:* в 99% случаев в крови пациентов выявляли бета-герпес-вирус человека 6В и в 1% случаев – 6А. При сочетанном инфицировании герпес-вирусами чаще выявлялась инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, с маркерами острого периода или реактивации. У пациента с подтвержденным бета-герпес-вирусом 6А

### Abstract

*Objective:* to reveal the prevalence of infection by various variants of betaherpesvirus 6 A/B types in children with clinical manifestations of acute respiratory disease in case of betaherpesvirus 6 type DNA identification in the blood and to specify the features of diagnostic markers during mono- and mixed herpesvirus infection.

*Materials and methods:* there was made the analysis of clinical and laboratory data of 71 patients with the medical history of recurrent respiratory diseases or suspicion about exanthem subitum, hospitalized to Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases with the symptoms of acute respiratory disease and betaherpesvirus 6 type DNA identification in the blood. Laboratory investigation included molecular and biological methods of respiratory group and herpesviruses identification, as well as serological methods of antiviral antibodies identification.

*Results:* among the patients hospitalized with clinical manifestations of acute respiratory infection or exanthem subitum and presence of betaherpesvirus 6 DNA in the blood, 24,0% of the patients had the markers of respiratory viruses in swabs taken from nasopharynx, 21,1% of the cases were diagnosed as viral-bacterial infection in the patients with a complicated course of the disease. 40,8% of the cases were registered as a mixed infection caused by betaherpesvirus 6 and Epstein-Barr virus. In 99% of the cases the patients were infected by human betaherpesvirus 6B; and in 1% of the cases - by human betaherpesvirus 6A. One patient was characterized by a constant isolation of betaherpesvirus 6A from his blood and oropharynx scrape in invariable concentration without any dependence on the administered treatment and the disease acuity.

*Conclusions:* betaherpesvirus 6 B was isolated in the blood of the patients in 99% of the cases, and 6 A – in 1% of the cases. The infection caused by Epstein-Barr virus was revealed more often in case of mixed infection by herpesviruses, with the markers of acute period or reactivation. The patient with confirmed betaherpesvirus 6 A had invariable virus load in his blood and oropharynx scrape that is likely to be connected with the virus genome integration in human cell DNA without provoking pathology.

вирусная нагрузка в крови и соскобах ротоглотки была неизменной, что, вероятно, связано с интеграцией генома вируса в ДНК клеток человека, не вызывающей патологии.

**Ключевые слова:** бета-герпес-вирус 6 А/В, сочетанное инфицирование, диагностика, хромосомная интеграция бета-герпес-вируса 6 типа.

## Введение

Многочисленные исследования показали, что ВГЧ-6 может быть причиной развития таких заболеваний, как энцефалит, энцефаломиелит, лихорадка с судорожным синдромом, инфекционный мононуклеоз, внезапная экзантема [1, 2]. По данным литературы, первичное инфицирование ВГЧ-6 происходит у детей до 3 лет, при этом пик заболеваемости приходится на возраст от 7 до 13 месяцев; 95% взрослого населения имеют антитела против ВГЧ-6 [3, 4]. Элиминации вируса после перенесенной первичной инфекции не происходит; он пожизненно сохраняется в клетках и тканях организма [5]. Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) имеет два генотипа ВГЧ-6А и ВГЧ-6В (HNV-6А, HNV-6В), отличающихся как специфическими генетическими, так и фенотипическими свойствами [6]. С 2012 г. вирус определен как бета-герпес-вирус человека 6 А и 6 В [7]. Последовательности нуклеотидов в геноме ВГЧ-6А и ВГЧ-6В гомологичны на 75–95% в зависимости от сравниваемого генома, хотя есть данные о различиях в некоторых нуклеотидных последовательностях, достигающих 30% [8, 9]. Имеются сведения о географической зависимости распространения генотипов ВГЧ-6; возможно их совместное циркулирование в пределах одной территории [10]. Однако частота распространения генотипов ВГЧ-6 в РФ до настоящего времени точно не установлена в связи со сложностью их выявления в рутинной практике. В работах отечественных и иностранных исследователей последних лет встречаются противоречивые данные о регистрации бета-герпес-вируса 6 А/В в человеческой популяции [11, 12]. Проведение дальнейших исследований по выявлению их циркуляции у детей с различными заболеваниями, в том числе органов дыхания, актуально и поможет установить этиологическую связь ВГЧ-6 с различными нозологическими вариантами острых респираторных инфекций (ОРИ) для обоснования целесообразности противовирусной терапии.

При острых респираторных заболеваниях у детей старших возрастных групп часто регистрируются сочетанные герпес-вирусные инфекции [13, 14]. Существуют также данные о триггерном действии ВГЧ-6 на реактивацию вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), что может усугублять степень тяжести

**Key words:** *Betaherpesvirus 6 A/B, mixed infection, diagnostics, chromosomal integration of betaherpesvirus 6 type.*

заболевания, особенно у лиц с иммунодефицитными состояниями [15].

В 1993 г. был установлен факт интеграции полноразмерного генома бетагерпес-вируса 6 А/В в ДНК мононуклеарных клеток периферической крови, что определило название хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6, С1ННV-6) [6]. ХиВГЧ-6 способен к реактивации не только в крови, но и, например, в тканях сердца, обуславливая развитие кардиологической патологии [16]. Единичные случаи выявления хиВГЧ-6 в России и за рубежом требуют дополнительного изучения и выяснения его роли в развитии заболевания.

Современные научные исследования в области изучения герпес-вирусных инфекций базируются на новых диагностических подходах, активно включающих в том числе методы молекулярной биологии и генетики, что позволяет расшифровывать механизмы, определять активность инфекционного процесса и прогнозировать возможность развития тяжелых и осложненных форм заболевания [17]. Изучение моно- и сочетанных инфекций, вызванных ВГЧ-6, с применением расширенного спектра диагностических методов для анализа количественных характеристик, генотипов и особенностей развития специфического иммунного ответа организма является чрезвычайно актуальным, так как способствует совершенствованию диагностического алгоритма с целью правильной постановки диагноза и применения адекватной этиотропной терапии.

**Цель исследования** – выявить частоту инфицирования различными вариантами бетагерпес-вирусов 6 типа (А и В) детей с клиникой острого респираторного заболевания при выявлении у них в крови ДНК ВГЧ-6 и уточнить особенности диагностических маркеров при моно- и сочетанном герпес-вирусном инфицировании.

## Материалы и методы

В анализируемую группу был включен 71 пациент в возрасте от 7 месяцев до 16 лет, госпитализированный в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) в период с октября 2018 г. по февраль 2019 г. по поводу острой респираторной инфекции в связи с жалобами на лихорадку, интоксикацию, различные проявления катарального синдрома, при

выявлении в крови ДНК ВГЧ-6 в остром периоде болезни. По возрастной структуре установлено абсолютное преобладание детей раннего и дошкольного возраста (48% – дети до 3 лет; 42% – от 3 до 7 лет); пациенты старше 7 лет составили 10%. Распределение детей по полу было равномерным: 32 мальчика и 39 девочек. Структура клинических диагнозов при поступлении в стационар была разнообразной. У 49 человек (69%) был зарегистрирован острый ринофарингит; у 7 человек (9,8%) была заподозрена вирусно-бактериальная инфекция в связи с развитием гнойных осложнений ОРВИ (острый гнойный отит, синусит); у 6 человек (8,5%) – инфекционный мононуклеоз, у 3 человек (4,2%) – обструктивный бронхит, у 4 человек (5,6%) – тонзиллит и у 2 человек (2,8%) – пневмония.

Всех пациентов обследовали на группу респираторных вирусов в мазках из нижних носовых ходов методом мультиплексной ПЦР с гибридо-зационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® Influenzavirus A/B-FL» и «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Тест-системы обеспечивали выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот (НК) гриппа А и гриппа В и других возбудителей ОРВИ: РНК человеческого респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа 1 – 4 типов, человеческого коронавируса, человеческого метапневмовируса, человеческого риновируса, а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е и бокавирусов.

Показанием для исследования крови на ВГЧ-6 у больных с ОРВИ были рекуррентные респираторные заболевания в анамнезе, подозрение на внезапную экзантему или скудные проявления катарального синдрома на фоне фебрильной лихорадки и периферической лимфаденопатии, что позволяло заподозрить наличие герпес-вирусной инфекции. К больным с рекуррентными инфекциями, включенными в группу исследования, относили детей часто (более 6 раз в год) и длительно болеющих острыми респираторными инфекциями за счет развития осложнений. В России этот контингент детей относят к группе часто и длительно болеющих (ЧДБ) [18], в ряде других стран (Великобритания, США) при заболевании ОРВИ детей в возрасте от 1 до 3 лет более 8 раз в год используют термин «Рекуррентные инфекции» [19], который в настоящее время в России применяют в отношении детей из группы ЧДБ. Рекуррентные респираторные заболевания у детей от 1 года до 6 лет, как было показано ранее, в 75% случаев ассоциированы с активной герпес-вирусной инфекцией [20], что явилось обоснованием включения их в исследование. Дальнейшему углубленному обследованию и включению в анализ подлежали паци-

енты, у которых в крови выявляли ДНК ВГЧ-6.

У пациентов, включенных в группу обследования, дополнительно отбирали мазки-соскобы со слизистой ротоглотки для молекулярно-генетического исследования, а также проводили серологическое обследование на антитела к герпес-вирусам 4, 5 и 6 типов.

Выявление ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия). Результаты определения вирусной нагрузки ВГЧ-6 в исследуемых биоматериалах регистрировались в диапазоне 22 – 38 циклов и выражались в геном-эквиваленте в 1 миллилитре (ГЭ/мл). Диагностически значимыми были результаты в диапазоне 35 циклов ( $10^3$  –  $10^4$  ГЭ/мл). Для выделения ДНК использовали венозную кровь, помещенную в пробирки К2-ЭДТА для взятия образцов крови. Соскоб со слизистой ротоглотки помещали в транспортную среду – «Транспортная среда с муколитиком (ТСМ)» производства ИЛС (Москва, Россия). ДНК из венозной крови выделяли на автоматической станции для очистки нуклеиновых кислот MagNa Pure (Roche, Switzerland) с использованием стандартного метода пробоподготовки. Очистка материала из мазка-соскоба ротоглотки проводилась с помощью набора для выделения «РеалБест экстракция 100» (Вектор-Бест, Новосибирск, Россия). Все протоколы подготовки образцов и их выделения были выполнены согласно инструкциям производителей. Контроль выделения осуществлялся с помощью спектрофотометра NanoStar (BMG, Германия); количественную оценку выделенного материала проводили на флуориметре Quantus («Promega», USA).

Кроме стандартных диагностических обследований, проводилось типирование ВГЧ-6. Для идентификации генотипов вирусов использовались праймеры, описанные в работе Gravel A., Sinnett D., Flamand L. (2013) [16]. Праймеры были проверены на специфичность с помощью BLAST NCBI.

ННВ6 A/B FP: 5'- GACAATCACATGCCTGGA-TAATG-3'

ННВ-6A RP, 5'- TGGTAATGTAATTGTGTGTTG-TTTTA-3';

ННВ-6B RP, 5'- TGGTAATGTAAGTGTGCGTTA-TTTTC-3';

ННВ6 probe, 5'-FAM- AGCAGCTGGCGAAAGC-TGTGC-TAMRA-3'.

Для проверки качества и наличия ДНК в выделенном образце использовался стандартный клеточный ген GAPDH (Gravel A, Sinnett D, Flamand L, 2013). Амплификацию проводили на SFX-96 («BioRad», USA) с помощью набора «Евроген»: «Готовая смесь для ПЦР qPCRmix-HS».

Выявление антител IgM и IgG класса к герпес-вирусам выполнялось с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «Dunex Technologies Inc.» (США). Результат представлен коэффициентом позитивности (КП), выраженным в условных единицах (у.е.) согласно инструкции фирмы изготовителя тест-системы.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ SPSS.

### Результаты и обсуждение

Результаты этиологической диагностики показали, что маркеры респираторных вирусов выявлены лишь у 24,0% больных: ДНК аденовирусов – у 10 пациентов, бокавируса – у одного; РНК парагриппа – у 1 и риновирусов – у 5 детей. Вирусно-бактериальная инфекция диагностирована у 15 (21,1%) госпитализированных детей: у 3 – острая внебольничная пневмония, причем у пациента с бокавирусной инфекцией – осложненная ателектазом и дыхательной недостаточностью 1 степени; у 4 – острый гнойный отит, у 1 – менингококковый назофарингит, у 2 – респираторный микоплазмоз верхних дыхательных путей; у 5 детей на фоне ОРВИ выявлена инфекция мочевыделительных путей. Носительство *Streptococcus pneumoniae* в носоглотке установлено у 2 пациентов, *Staphylococcus aureus* – у 10 человек.

В 40,8% случаев у детей анализируемой группы регистрировалась сочетанная ВЭБ и ВГЧ-6 инфекция.

Характерная для детей раннего возраста форма ВГЧ-6 инфекции, в своем дебюте нередко напоминающая ОРВИ со скудным катаральным синдромом и клинически проявляющаяся внезапным появлением сыпи на 3–5-е сутки от начала заболевания на фоне резкой нормализации температуры тела

(внезапная экзантема), зарегистрирована в 17% случаев (у 12 человек). У 83% обследованных детей (59 человек) синдром экзантемы отсутствовал.

Анализ характера лихорадки у обследованных пациентов и маркеров ВГЧ-6-инфекции представлен в таблице 1.

Внезапная экзантема у детей характеризовалась преимущественно фебрильной лихорадкой, наличием ДНК ВГЧ-6 в крови в 100% случаев; в 25% случаев ДНК ВГЧ-6 выявлялась в соскобах из ротоглотки. Антитела IgG класса были в низких концентрациях у всех обследованных пациентов этой группы.

Таким образом, наличие ДНК ВГЧ-6 при низкой концентрации IgG антител, редкое выделение ДНК вируса в соскобах из ротоглотки, наличие экзантемы может характеризовать первичную острую ВГЧ-6 инфекцию.

При безэкзантемной форме фебрильная и субфебрильная лихорадка была зарегистрирована только у 35% пациентов. В 65% случаев у детей с рекуррентными респираторными инфекциями кратковременные подъемы температуры отмечались на догоспитальном этапе, в стационаре заболевание протекало при нормальной температуре тела. При 100% выделении ДНК ВГЧ-6 в крови в 58% случаев ДНК ВГЧ-6 выявляли в соскобах из ротоглотки. Превалировали антитела IgG класса в высоких концентрациях. Клинические и лабораторные данные, доказывающие давнее инфицирование ВГЧ-6, позволили сделать вывод о том, что у второй группы пациентов респираторная инфекция могла быть этиологически связана с ВГЧ-6 или респираторные вирусы обусловили реактивацию герпес-вируса.

Дополнительно были проанализированы результаты обследования пациентов с ОРВИ, у которых при этиологической верификации диагноза была подтверждена сочетанная инфекция, вызванная ВЭБ и ВГЧ-6. В крови у этих детей, наряду с ДНК ВГЧ-6, выявлена ДНК ВЭБ. При анализе серологических маркеров было установлено пре-

Таблица 1

### Характеристика лихорадки на стационарном этапе наблюдения и вирусологические маркеры ВГЧ-6 инфекции в зависимости от наличия синдрома экзантемы

Показатели		Экзантемная форма (n = 12)		Безэкзантемная форма (n = 59)	
		Абс.	%	Абс.	%
Выраженность лихорадки	Фебрильная	10	80	12	20
	Субфебрильная	2	20	9	15
	Отсутствие лихорадки	0	—	38	65
ДНК ВГЧ-6	Кровь	12	100	59	100
	Соскоб	3	25	34	58
IgG ВГЧ-6	КП ≤ 3.0	12	100	22	37
	КП ≥ 3.0	0	—	37	63

валирование высоких концентраций поздних IgG антител к ВЭБ (к ядерному и капсидному антигенам) на фоне низких концентраций иммуноглобулинов острого периода заболевания (IgM VCA и IgG EA), что характеризовало реактивацию ВЭБ на фоне давнего инфицирования. О концентрации иммуноглобулинов судили по коэффициенту позитивности (КП). Так, средние значения КП IgM VCA и IgG EA составили  $1,8 \pm 0,2$  (у.е.) и  $2,8 \pm 0,3$  (у.е.) соответственно; средние значения КП антител позднего периода инфекционного процесса (IgG NA, IgG VCA) превышали КП антител острого периода заболевания в 3–5 раз (табл. 2).

При сопоставлении результатов выявления ДНК ВЭБ с циркуляцией антител против ВЭБ в крови отмечена прямая сильная значимая корреляция с антителами Ig M (VCA) и IgG (VCA), что может указывать на острый период или реакти-

вацию ВЭБ-инфекции у обследуемых пациентов (табл. 3).

При проведении генотипирования ВГЧ-6 у обследуемых пациентов было выявлено превалирование генотипа В. Так, у 70 детей в крови обнаружен ВГЧ-6 генотипа В (99%); у 1 ребенка – ВГЧ-6 генотипа А (1%).

Особое внимание привлек к себе случай выявления ВГЧ-6А у пациента из обследуемой группы. Ребенок С.А., 6 лет был госпитализирован вместе со своим братом С.Т., 4 лет, 11.12.2018 г. с диагнозом: «ОРИ, острый ринофарингит, тонзиллит, средней степени тяжести». При обследовании в первые дни поступления детей в стационар были получены лабораторные данные, представленные в таблице 4.

Маркеров острых респираторных вирусов в мазках со слизистой ротоглотки методом ПЦР,

Таблица 2

### Серологические маркеры ВЭБ-инфекции при сочетанном инфицировании пациентов с ВГЧ-6 (n=29)

Серологические маркеры ВЭБ	Количество пациентов, n	КП*, у.е. M + m
IgM (VCA)	24	$1,8 \pm 0,2$
IgG (EA)	26	$2,8 \pm 0,3$
IgG (NA)	22	$10,2 \pm 0,5$
IgG (VCA)	29	$10,1 \pm 0,9$

\* – коэффициент позитивности

Таблица 3

### Корреляционная зависимость наличия ДНК ВЭБ в крови и разных классов специфических антител у пациентов с ОРИ и ВГЧ-6 инфекцией

Показатели	IgM VCA	IgG EA	IgG NA	IgG VCA
r Пирсона	0,551**	0,397*	0,371*	0,713**
n	24	26	22	29

\*\* –  $p < 0,01$ ; \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 4

### Маркеры герпес-вирусных инфекций при поступлении в стационар

Биоматериал	Маркеры ГВИ	Результаты обследования пациентов	
		С.Т., 4 года	С.А., 6 лет
Кровь	ДНК ВЭБ	Положительно	Положительно
	IgG (VCA) ВЭБ	Положительно	Положительно
Кровь	ДНК ВГЧ-6А	Отрицательно	$10^5$ *
	Соскоб с ротоглотки	ДНК ВГЧ-6А	Отрицательно
Кровь	ДНК ВГЧ-6В	$10^3$ *	Отрицательно
	Соскоб с ротоглотки	ДНК ВГЧ-6В	$10^4$ *
Кровь	IgG ВГЧ-6	Отрицательно	$6,9$ **

\* – ГЭ/мл;

\*\* – КП (у.е.).

а также бактериальных инфекций не обнаружили. На основании выявления лабораторных маркеров диагностирована «Герпес-вирусная инфекция сочетанной этиологии (ВГЧ-6 + ВЭБ), острый ринофарингит средней тяжести». У обоих пациентов в крови обнаружена ДНК ВГЧ-6 и ВЭБ. Положительное тестирование ДНК ВЭБ в крови на фоне циркуляции поздних иммуноглобулинов IgG класса к капсидному антигену ВЭБ, которые синтезируются не ранее 3–4-й недели заболевания и сохраняются пожизненно, доказывало реактивацию вируса в организме. ДНК цитомегаловируса и антител к нему у пациентов не выявлено. Генотипирование ВГЧ-6 в крови и соскобе ротоглотки подтвердило наличие у ребенка С.А., 6 лет, ВГЧ-6 типа А в диагностической концентрации; у ребенка С.Т., 4 лет, – ВГЧ-6 типа В также в диагностической концентрации. Обращало на себя внимание, что у ребенка С.Т., 4 лет, в крови отсутствовали антитела к ВГЧ-6, что могло быть обусловлено ранним периодом острого вирусного процесса, когда антитела еще не синтезируются в диагностических концентрациях, тогда как у пациента 6 лет выявление высоких концентраций антител к ВГЧ-6 (КП = 6,9 у.е.) характеризовало давность инфицирования.

Повторное обследование наблюдаемых пациентов было проведено на контрольном осмотре 14.08.2019 г. (табл. 5).

При обследовании обоих пациентов через 8 месяцев ДНК ВЭБ в крови не обнаружили. Антитела IgG класса к ВГЧ-6 в крови определяли в диагностических концентрациях, однако у ребенка С.А., 6 лет, в крови и соскобе из ротоглотки регистрировали в динамике сохранение вирусной нагрузки ВГЧ-6А, в то время как у ребенка С.Т., 4 лет, ДНК ВГЧ-6В ни в крови, ни в соскобе не обнаруживали. Оба ребенка на момент повторного обследования были клинически здоровы. Факт постоянного выделения ВГЧ-6А из крови и соскоба ротоглотки у

наблюдаемого пациента может быть связан с интеграцией генома вируса в ДНК клеток человека, что требует дальнейшего изучения, наблюдения и обследования в динамике.

### Заключение

Таким образом, у пациентов с анамнезом рекуррентных респираторных заболеваний, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРИ или внезапной экзантемы и наличием ДНК ВГЧ-6 в крови, маркеры респираторных вирусов в мазках из носоглотки выявлены у 24% больных, вирусно-бактериальная инфекция была диагностирована в 21,1% случаев у больных с осложненным течением ОРИ.

В 40,8% случаев регистрировалась сочетанная ВГЧ-6 + ВЭБ инфекция. При сопоставлении результатов выявления ДНК ВЭБ и антител в крови отмечена прямая достоверно значимая корреляция с антителами к капсидному антигену (VCA) ВЭБ (IgM- и IgG-классов), что может указывать на острый период или реактивацию ВЭБ-инфекции у обследуемых.

При проведении генотипирования ВГЧ-6 было выявлено абсолютное превалирование генотипа В. Так, в 99% случаев пациенты были инфицированы бета-герпес-вирусом человека 6В; в 1% случаев – бета-герпес-вирусом человека 6А. Особое внимание привлек случай обнаружения у госпитализированного по поводу острого ринофарингита средней тяжести ребенка 6 лет в крови и соскобе ротоглотки ВГЧ-6А в диагностических концентрациях ( $10^5$  ГЭ/мл и  $10^4$  ГЭ/мл соответственно) на фоне реактивации инфекции, вызванной ВЭБ. Высокие концентрации антител к ВГЧ-6 (КП = 6,9 у.е.) характеризовали давность инфицирования. На повторном контрольном обследовании, проведенном через 8 месяцев, ДНК ВЭБ в крови не обнаруживалась, однако в крови и соскобе из ротоглотки определялась не измененная в динамике вирусная

Таблица 5

### Маркеры герпес-вирусных инфекций при повторном обследовании через 8 месяцев

Биоматериал	Маркеры ГВИ	Результаты обследования пациентов	
		С.Т., 4 лет	С.А., 6 лет
Кровь	ДНК ВЭБ	Отрицательно	Отрицательно
Кровь	ДНК ВГЧ-6А	Отрицательно	$10^{6*}$
Соскоб с ротоглотки	ДНК ВГЧ-6А	Отрицательно	$10^{4*}$
Кровь	ДНК ВГЧ-6В	Отрицательно	Отрицательно
Соскоб с ротоглотки	ДНК ВГЧ-6В	Отрицательно	Отрицательно
Кровь	IgG ВГЧ-6	5,4**	6,1**

\* – ГЭ/мл;

\*\* – КП (у.е.).

нагрузка ВГЧ-6А ( $10^6$  ГЭ/мл и  $10^4$  ГЭ/мл соответственно) на фоне сохраняющейся на том же уровне циркуляции IgG антител к ВГЧ-6 (КП=6,1 у.е.). На момент повторного обследования ребенок был клинически здоров. Факт постоянного выделения из крови и соскоба ротоглотки ВГЧ-6А у наблюдаемого пациента в неизменных концентрациях может быть связан с интеграцией генома вируса в ДНК клеток человека, не вызывающей патологического процесса, что требует дальнейших углубленных исследований.

#### Литература

- Denes E, Magy L, Pradeau K, et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis.* 2004 Apr; 10(4):729-31.
- Симонова, Е.В. Лимбический энцефалит герпес-вирусной этиологии / Е.В. Симонова [и др.] // *Детские инфекции.* — 2014. — Т. 13, № 4. — С. 6–13.
- Симонова, Е.В. Вирус герпеса 6-го типа: роль в поражении нервной системы / Е.В. Симонова [и др.] // *Педиатрия.* — 2016. — Т.95, № 2. — С. 172–177.
- Мелехина, Е.В. Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей / Е.В. Мелехина [и др.] // *Детская больница.* — 2013. — № 4. — С. 3–8.
- Вашура, Л.В. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника) / Л.В. Вашура, М.С. Савенкова // *Лечащий врач.* — 2014. — №11. Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436088/>. [Internet].
- Luppi M., Marasca R., Barozzi P., et al. Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *J. Med. Virol.* 1993; 40(1): 44–52.
- International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. Available at: — <https://talk.ictvonline.org/>. [Internet]
- Isegawa Y, Mukai T, Nakano K, et al. Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variants A and B. *J Virol.* 1999; 73(10):8053–63.
- Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, Dewhurst S, Inoue N, Pellett PE. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *J Virol* 1999; 73(10):8040–52.
- Leibovitch E.C., Brunetto G.S., Caruso B. Coinfection of human herpesviruses 6A (HHV-6A) and HHV-6B as demonstrated by novel digital droplet PCR assay. *PLOS One*, 2014, vol. 9 (3). Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092328> [Internet].
- Мелехина, Е.В. Течение инфекции, обусловленной вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей с острыми респираторными заболеваниями // Е.В. Мелехина [и др.] // *Педиатрия.* — 2016. — Т. 95, № 2. — С. 30–37.
- Никольский, М.А. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6 типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания / М.А. Никольский [и др.] // *Педиатрия им. Сперанского.* — 2019. — Т. 98, № 1. — С. 53–56.
- Мельник, О.В. Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекцией / О.В. Мельник [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 67–72.
- Мельник, О.В. Роль вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса в поражении респираторного тракта у часто болеющих детей / О.В. Мельник, И.В. Бабаченко, А.С. Ле-

вина // *Вопросы практической педиатрии.* — 2011. — Т.8, № 3. — С. 30–34.

- Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28(2): 313-335.
- Kühl U., Lassner D, Wallaschek N. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *European Journal of Heart Failure* (2015) 17: 9–19. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ejhf.194> [Internet].
- Суспицын, Е.Н. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям / Е.Н. Суспицын [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2017. — Т.9, № 1. — С. 40–47.
- Корнеева, Л.Н. К вопросу о критериях определения категории «Часто болеющие дети» / Л.Н. Корнеева, Н.А. Казберюк // *Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXV междунар. науч.-практ. Конф. Новосибирск. СибАК.* — 2013. — 11(25). — С. 93–96.
- Bartlett J.G. *Management of respiratory tract infection;* 3rd Ed. Philadelphia, 2001; 178-82.
- Левина, А.С. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста / А.С. Левина [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2017. — Т. 62, № 2. — С. 72–77.

#### References

- Denes E, Magy L, Pradeau K, et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis.* 2004 Apr; 10(4):729-31.
- Simonova E.V. *Detskie infekcii.* 2014; 13(4): 6-13.
- Simonova E.V. *Pediatriya.* 2016; 95(2): 172-177.
- Melexina E.V. *Detskaya bol'nitsa.* 2013; 4: 3-8.
- Vashura L.V. *Lechashij vrach.* 2014; 11. Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436088/>. [Internet].
- Luppi M., Marasca R., Barozzi P., et al. Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *J. Med. Virol.* 1993; 40(1): 44–52.
- International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. Available at: — <https://talk.ictvonline.org/>. [Internet]
- Isegawa Y, Mukai T, Nakano K, et al. Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variants A and B. *J Virol* 1999; 73(10):8053–63.
- Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, Dewhurst S, Inoue N, Pellett PE. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *J Virol* 1999; 73(10):8040–52.
- Leibovitch E.C., Brunetto G.S., Caruso B. Coinfection of human herpesviruses 6A (HHV-6A) and HHV-6B as demonstrated by novel digital droplet PCR assay. *PLOS One*, 2014, vol. 9 (3). Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092328> [Internet].
- Melexina E.V. *Pediatriya.* 2016; 95(2): 30–37.
- Nikol'skij M.A. *Pediatriya im. Speranskogo.* 2019; 98 (1): 53-56.
- Mel'nik O.V. *Zhurnal infektologii.* 2011; 3 (4): 67-72.
- Mel'nik O.V. *Voprosy' prakticheskoy pediatrii.* 2011; 8(3): 30-34.
- Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28(2): 313-335.
- Kühl U., Lassner D, Wallaschek N. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *European Journal of Heart Failure* (2015) 17: 9–19. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ejhf.194> [Internet].

17. Suspitsyn, E.N. Zhurnal Infektologii. 2017; 9(1): 40-47.  
18. Korneeva L.N., Kazberyuk N.A. Sovremennaya medicina: aktual'nye voprosy. 2013; 11(25): 93-96. (in Russ.).  
19. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection; 3rd Ed. Philadelphia, 2001; 178-82.  
20. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyanitov E.N. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii, 2017; 62(2): 72-77. (in Russ.).

*Авторский коллектив:*

*Голева Ольга Владимировна* — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: golev.ao@mail.ru

*Бабаченко Ирина Владимировна* — заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

*Шарипова Елена Витальевна* — научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-747-57-18, e-mail: lenowna2000@yandex.ru

*Мурина Елена Александровна* — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: lemur@niidi.ru

*Эйсмонт Юрий Александрович* — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: y-eis@inbox.ru

*Калинин Роман Сергеевич* — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, магистр биологии; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: pancu43@gmail.com

*Чухловин Алексей Борисович* — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий лабораторией трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: alexei.chukh@mail.ru

*Осипова Зинаида Алексеевна* — научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: zosipova11@mail.ru

*Мукомолова Анна Львовна* — научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: amukomolova@mail.ru

*Крылов Андрей Витальевич* — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: an.litovchenko@gmail.com

*Глотов Олег Сергеевич* — заведующий научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: olglotov@mail.ru