

Клинико-вирусологические особенности ВГЧ-6 инфекции у детей в Санкт-Петербурге

Н.С. Тянь^{1,2}, И.В. Бабаченко^{1,2}, О.В. Голева¹, Е.Д. Орлова¹, Н.С. Безверхая¹, А.В. Крылов¹, Ю.А. Эйсмонт¹, А.Л. Мукомолова¹, Е.В. Базиян¹

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург

Clinical and virological features of HHV-6 infection among children in Saint Petersburg, Russia

N.S. Tian^{1,2}, I.V. Babachenko^{1,2}, O.V. Goleva¹, E.D. Orlova¹, N.S. Bezverkhaya¹, A.V. Krylov¹, Y.A. Eismont¹, A.L. Mukomolova¹, E.V. Baziiian¹

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

Аннотация

Цель: охарактеризовать клинико-вирусологические особенности инфекции, вызванной бетагерпесвирусом человека 6 (ВГЧ-6), у госпитализированных детей в Санкт-Петербурге, выявить диагностическое значение порогового цикла (Ct) ВГЧ-6 в цельной крови методом качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование с 2019 г. по 2022 г., включившее 194 пациента. Выделены 4 группы в зависимости от клинических проявлений. У всех детей в цельной крови методом ПЦР обнаружены ДНК ВГЧ-6.

Результаты. Среди пациентов с острой респираторной инфекцией достоверно чаще отмечался кашель, при инфекционном мононуклеозе – ринит, тонзиллит и лимфопролиферативный синдром ($p < 0,001$). При генотипировании преобладало выявление ВГЧ-6В (73-100%). Значения Ct при внезапной экзантеме были достоверно ниже, чем в остальных группах ($p < 0,001$). Определён диагностический уровень порогового цикла ВГЧ-6 в цельной крови – 30,5.

Заключение. Выявлены клинико-вирусологические особенности ВГЧ-6 инфекции у детей с различными проявлениями респираторных заболеваний, однако требуются дальнейшие исследования для оптимизации подходов к диагностике и лечению.

Ключевые слова

Бетагерпесвирус человека 6, ВГЧ-6А/В, внезапная экзантема, инфекционный мононуклеоз.

Summary

Aim: to define the clinical and virological features of HHV-6 infection in hospitalized children in St. Petersburg and identify the diagnostic value of the cycle threshold (Ct) of HHV-6 in whole blood by qualitative PCR.

Material and methods. A prospective study has been performed over the period 2019-2022 and included 194 patients divided into 4 groups depending on clinical manifestations. DNA HHV-6 was detected by PCR in whole blood of all children.

Results. Cough was significantly more common in patients with acute respiratory infection, rhinitis, tonsillitis, while lymphoproliferative syndrome was most common in patients with infectious mononucleosis ($p < 0.001$). HHV-6B was identified mostly in children (73-100%). Ct values of exanthema subitum were significantly lower than in other groups ($p < 0.001$). The diagnostic Ct of HHV-6 in whole blood was determined as 30.5.

Conclusions. Clinical and virological features of HHV-6 infection in children with various manifestations of respiratory diseases have been identified, but further research is required to optimize approaches to diagnosis and treatment.

Keywords

Human betaherpesvirus 6, HHV-6A/B, exanthema subitum, infectious mononucleosis.

Введение

Герпесвирусы являются широко распространёнными патогенами, характеризующимися полиорганными поражениями и полиморфизмом клинических проявлений, а также циркуляцией в организме человека в стадии латенции, что затрудняет их диагностику. В 1985 году бетагерпесвирус человека 6 (ВГЧ-6) впервые был выделен у иммунокомпрометированных пациентов со СПИДом. С 2012 года ВГЧ-6А и В считаются отдельными таксономическими единицами, а не подтипами одного вируса [1]. В настоящее время установлена этиологическая роль ВГЧ-6 в развитии внезапной экзантемы, инфекционного мононуклеоза, воспалительных заболеваний нервной системы, изучается участие вируса в аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваниях [2-7]. Существуют трудности с верификацией ВГЧ-6 инфекции. Предложены диагностические критерии Komaroff AL et al. [8], однако в России отсутствуют клинические рекомендации, единые протоколы диагностики, что затрудняет своевременное назначение терапии. Несмотря на расширение спектра лабораторных исследований, часть из них, например, количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА) крови с определением антител класса IgM, иммуноблот, остаётся труднодоступна в рутинной практике. Использование тест-систем для количественного определения ВГЧ-6 методом ПЦР затруднено в связи с неоднозначностью выбора оптимальной биосреды, отсутствием референсных значений, сложностью в интерпретации полученных результатов и их сопоставимости между собой. Исследование различных биосред (слюна, мазок отделяемого из ротоглотки, цельная кровь, ликвор) методом качественной ПЦР является широкодоступным, менее трудо- и финансово затратным в сравнении с количественным аналогом, но не исключена возможность положительного результата при отсутствии репликации вируса за счёт его латенции в мононуклеарах крови или слюнных железах. Оценка значений пороговых циклов ВГЧ-6 малоизучена [10], но может быть перспективна в дальнейшем для определения роли вируса в развитии патологии.

Цель работы: охарактеризовать клинико-вирусологические особенности ВГЧ-6 инфекции у госпитализированных детей в Санкт-Петербурге, выявить диагностическое значение порогового цикла (Ct) ВГЧ-6 в цельной крови методом качественной ПЦР.

Материалы и методы исследования

Проведено одноцентровое проспективное исследование на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) в период с 2019 г. по 2022 г. В группу наблюдения включено 194 пациента в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней. Критерием включения являлось обнаружение ДНК ВГЧ-6 в цельной крови методом качественной ПЦР, критерием исключения – подтверждённый случай новой коронавирусной инфекции. Выделены 4 группы пациентов в зависимости от клинических проявлений: 1 – с острой респираторной инфекцией (ОРИ) (n=48), 2 – с внезапной экзантемой (n=23), 3 – с инфекционным мононуклеозом ВГЧ-6 этиологии (моно- и сочетанные варианты; n=43), 4 – с рекуррентными респираторными инфекциями без признаков острого респираторного синдрома на момент обследования (n=80). Наличие соматической патологии в стадии ремиссии зафиксировано в 1 группе у 2 пациентов, во 2 – у 3, в 3 – у 8, в 4 – у 12. Все группы были сопоставимы по наличию соматической патологии ($p>0,05$), в дальнейшем анализе эти данные не учитывались.

Пациенты обращались в клинику экстренно или планово в зависимости от тяжести состояния и наблюдались до выписки из стационара. При поступлении всем детям проводились исследование отделяемого из верхних дыхательных путей на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР для исключения новой коронавирусной инфекции, осмотр врача-инфекциониста и при наличии проявлений ОРИ – врача-оториноларинголога для верификации патологии со стороны ЛОР-органов. Для оценки выраженности воспалительных маркеров выполнены клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XR-300 (Япония), при интерпретации которого учитывали возрастные особенности, биохимический анализ с оценкой уровня С-реактивного белка (СРБ) на автоматическом анализаторе Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). При подозрении на инфекционный мононуклеоз в стандарт обследования входило определение уровней печёночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)) и общего билирубина. У детей с проявлениями ОРИ для детекции респираторных вирусов в мазках из носоглотки выполнена мультиплексная ПЦР с гибридиза-

ционно-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, коронавируса, метапневмовируса, риновируса, гриппа А, В, а также ДНК аденовируса и бокавируса.

В связи с подозрением на активную герпесвирусную инфекцию (длительная субфебрильная лихорадка, лимфопролиферативный синдром у детей из группы ОРИ, клинические проявления внезапной экзантемы, инфекционного мононуклеоза, наличие рекуррентных респираторных инфекций на фоне анамнестического указания на перенесённую ранее ВГЧ-6 инфекцию) в план обследования пациентов была включена ПЦР цельной крови для выявления ДНК герпесвирусов 4-6 типов в режиме реального времени с использованием наборов производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия) с последующим анализом уровней пороговых циклов (cycle threshold, Ct). Все протоколы подготовки образцов и их выделения были выполнены согласно инструкциям производителей. С целью генотипирования ВГЧ-6 по вариантам А и В использовались праймеры, описанные в работе Gravel A., Sinnett D., Flamand L. (2013) [11]. Амплификацию проводили на SFX-96 («BioRad», США) с помощью набора «Евроген»: «Готовая смесь для ПЦР qPCRmix-HS». Также генотипирование образцов в некоторых случаях проводилось с использованием коммерческих наборов «Интифика ВГЧ-6А/ВГЧ-В» производства ООО «Алкор Био», Россия, согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием модулей Microsoft Excel, пакета программ по статистической обработке данных IBM SPSS Statistics и Statistica. Проверка количественных данных на нормальность распределения проводилась 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 или медиану с интерквартильным размахом, достоверность различий между признаками оценивалась с помощью параметрического критерия Стьюдента или непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь признаков определялась с использованием коэффициента корреляции Пир-

сона или Спирмена для количественных данных с нормальным распределением или отличным от него. Значение коэффициента корреляции оценивалось по шкале Чеддока. Для выявления значимости различий качественных показателей использовался точный критерий Фишера или χ^2 -Пирсона. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Поправки по методу Холма-Бонферрони применялись при проведении множественных сравнений. Для разработки математико-статистической модели применялось построение ROC-кривой.

Результаты и обсуждение

Группа детей с ОРИ

Среди поступивших детей с острым респираторным синдромом мальчики госпитализировались чаще девочек (28 против 20). Медиана возраста составила 2 года 6 месяцев (Q1-Q3 1,0-4,0). Лихорадка отмечалась в 77% случаев ($n=37$), медиана – 38,5°C (Q1-Q3 37,2-39,6). Подъёмы температуры тела до пиретических цифр зафиксированы у 44% детей ($n=21$), фебрильных – у 19% ($n=9$). У четверти пациентов лихорадка отсутствовала ($n=11$; 23%). Госпитализировались дети на 6 сутки заболевания (Q1-Q3 3-8). На амбулаторном этапе применение противовирусной терапии отмечалось в единичных случаях ($n=3$; 6%), в то время как антибактериальные препараты (АБ) назначались каждому четвёртому ребёнку ($n=14$; 29%).

Проявления катарального синдрома доминировали среди жалоб: ринорея – у 77% детей ($n=37$), кашель – у 56% ($n=27$). При объективном обследовании тонзиллит диагностирован в 21% случаев ($n=10$). Острая респираторная инфекция осложнилась острым средним отитом в 31% ($n=15$), 3 из которых были с гнойным экссудатом пневмококковой этиологии (подтверждено ПЦР исследованием отделяемого из ушей). Поражение нижних дыхательных путей было у 21% детей: острый обструктивный бронхит зафиксирован у 15% ($n=7$), у 1 ребёнка с развитием дыхательной недостаточности (ДН) 2 степени. Простой бронхит и внебольничная пневмония отмечались в единичных случаях ($n=2$; 4% и $n=1$; 2% соответственно). Периферическая шейная лимфаденопатия обнаружена в 63% случаев ($n=31$), значительной степени выраженности (передне-, заднешейные до 3,0 см в диаметре) – в 28% ($n=13$). У остальных 35% детей размер шейных лимфоузлов не превышал 1,0 см в диаметре. Увеличение печени и селезёнки выявлено

у 23% (n=11) и 13% детей (n=6). Синдром экзантемы был характерен для 19% пациентов (n=9): у 1 ребёнка подтверждена сочетанная ВГЧ-6 и парвовирусная инфекция (в крови методом ПЦР обнаружены ДНК парвовируса В19).

В клиническом анализе крови лейкоцитов ($15,7-23,4 \times 10^9/\text{л}$) был характерен для 20% (n=8), лейкопения ($2,5-2,8 \times 10^9/\text{л}$) – только у 2 детей (5%), в остальных случаях зафиксирован нормоцитоз (n=31; 75%). Снижение уровня тромбоцитов $110-155 \times 10^9/\text{л}$ выявлено в 10% случаев (n=4). Абсолютный нейтрофилёз ($8,2-18,1 \times 10^9/\text{л}$) зафиксирован в 24% (n=10), в то время как относительный отмечался в 2 раза чаще: палочкоядерный сдвиг (п/я) в пределах 8-24% – в 29% (n=12) и сегментоядерный (с/я) от 71 до 84% – в 22% случаев (n=9). Абсолютный лимфоцитоз не выявлен, относительный (66-70%) встречался крайне редко – у 2 пациентов (5%). Моноцитоз на уровне 14-19% регистрировался в 12% (n=5). Наличие плазматических клеток (1-3%) отмечалось в четверти случаев (n=10; 24%), что может свидетельствовать о формировании специфических антител. Повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) от 20 до 62 мм/ч выявлено у 32% детей (n=13). Увеличение уровня СРБ в сыворотке крови в пределах 11-226 мг/л было характерно для половины пациентов (n=19; 46%). Проведённое исследование отделяемого из носоглотки на респираторные вирусы выявило нуклеиновые кислоты патогенов в 9 случаях: у 3 детей 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.

В исследовании цельной крови методом ПЦР на ДНК герпесвирусов преобладало выделение только ДНК ВГЧ-6 – в 98% случаев (n=47). У 1 ребёнка обнаружены ДНК ВГЧ-6 и цитомегаловируса (ЦМВ). Значения порогового цикла ВГЧ-6 варьировали в пределах 22-39, медиана составила 33 (Q1-Q3 32-34). Уровень Ст не зависел от возраста пациентов, сроков заболевания на момент госпитализации, высоты лихорадки, лимфаденопатии и гепатомегалии ($p > 0,05$). Выполнено генотипирование 26 выделенных образцов ДНК ВГЧ-6: ВГЧ-6В в моноварианте обнаружен в 73% (n=19), в сочетании с вариантом А – в 27% случаев (n=7). Однако согласно опубликованным данным московских авторов у детей с ОРИ практически с одинаковой частотой регистрировались варианты ВГЧ-6А и В (56% и 42% соответственно) [12].

Проведена оценка корреляционных связей между возрастом госпитализированных пациентов, высотой лихорадки, лабораторными показателями гемограммы, уровнем СРБ и Ст ВГЧ-6. Выявлена прямая умеренная взаимосвязь между высотой лихорадки и уровнем СОЭ ($\rho = 0,379$; $p < 0,05$), отрицательная заметная – с тромбоцитами ($\rho = -0,507$; $p < 0,05$). Обнаружена прямая заметная корреляционная связь длительности заболевания на момент госпитализации с абсолютным, относительным лимфоцитозом ($\rho = 0,542$, $\rho = 0,566$, $p < 0,05$), умеренная – с моноцитозом ($\rho = 0,358$, $p < 0,05$). Также установлена прямая умеренная связь уровня СРБ с палочкоядерными и сегментоядерными нейтрофилами, СОЭ ($\rho = 0,345$, $\rho = 0,476$, $\rho = 0,492$ соответственно; $p < 0,05$), прямая заметная – с лейкоцитами ($\rho = 0,569$, $p < 0,05$) и абсолютным числом нейтрофилов ($\rho = 0,628$, $p < 0,05$). Между уровнями лейкоцитов и тромбоцитов установлена прямая умеренная взаимосвязь ($\rho = 0,434$, $p < 0,05$). Обнаружить корреляционные связи перечисленных показателей со значением Ст ВГЧ-6 не удалось.

Группа детей с внезапной экзантемой

Медиана возраста поступивших детей с подозрением на внезапную экзантему (ВЭ) составила 12 месяцев (Q1-Q3 8-12), что согласуется с литературными данными [2]. Госпитализировались мальчики и девочки с одинаковой частотой (n=11 и n=12 соответственно). Каждый второй ребёнок поступал в стационар в первые трое суток от начала заболевания (n=11; 48%), несколько реже на 4-6 сутки (n=9; 39%), в 3 случаях обращение в круглосуточный стационар зафиксировано на 8 сутки, что обусловлено нарастанием синдрома экзантемы или сопутствующей инфекционной патологией – острой кишечной или респираторной.

Основной жалобой при поступлении являлась лихорадка до $39,3 \pm 0,6^\circ\text{C}$, длительностью 4 суток (Q1-Q3 3-5). Катаральные проявления в виде кашля отмечались у 4 пациентов (17%), ринит – у 7 (30%). В 43% случаев при объективном осмотре выявлены признаки везикулярного фарингита (n=10), у 26% диагностирован острый средний отит (n=6). У 2 пациентов заболевание протекало на фоне обструктивного бронхита без признаков ДН. Периферическая лимфаденопатия была обнаружена в трети случаев (n=8; 35%), гепатоспленомегалию не регистрировали. Все случаи характеризовались появлением по всей поверхности туловища пятнистой или пятнисто-папулезной сыпи после нормализации температуры тела.

В клиническом анализе крови лейкопения ($3,0-5,1 \times 10^9/\text{л}$) была зафиксирована у каждого

второго ребёнка (n=11; 48%), тромбоцитопения (102-178×10⁹/л) реже – в 35% (n=8). Абсолютная лимфопения (1,2-1,8×10⁹/л) характерна для четверти пациентов (n=6; 26%), относительная лимфопения (15-28%) и лимфоцитоз (74-87%), моноцитоз (13-19%) регистрировались с одинаковой частотой (n=4; 17%). Палочкоядерный нейтрофилёз отмечался только в 1 случае. Повышения таких маркеров воспаления, как СОЭ (18-36 мм/ч) и СРБ (8-33 мг/л), отмечались у 4 пациентов (17%). Исследование отделяемого из носоглотки на респираторные вирусы методом ПЦР позволило идентифицировать ДНК бокавируса у 1 ребёнка с диагностированным обструктивным бронхитом, в остальных случаях результат был отрицательным.

Медиана порогового значения ВГЧ-6 в качественной ПЦР цельной крови составила 26 (Q1-Q3 25-28). Статистически значимой разницы между возрастом детей, высотой лихорадки и её длительностью, сроками заболевания на момент госпитализации в зависимости от уровня St, а также корреляционной взаимосвязи между этими показателями не определено (p>0,05). Выявлена прямая умеренная связь между уровнем St и абсолютным количеством лимфоцитов (ρ=0,502; p<0,05). При генотипировании 13 образцов ДНК ВГЧ-6 во всех биопробах обнаружен вариант В, только в 1 – в сочетании с ВГЧ-6А, что отражает литературные данные о первичном инфицировании ВГЧ-6В в первые 2 года жизни с развитием клинической картины внезапной экзантемы [3,5], однако у московских авторов описано доминирование выделения ВГЧ-6А у детей [12].

Группа детей с инфекционным мононуклеозом ВГЧ-6 этиологии

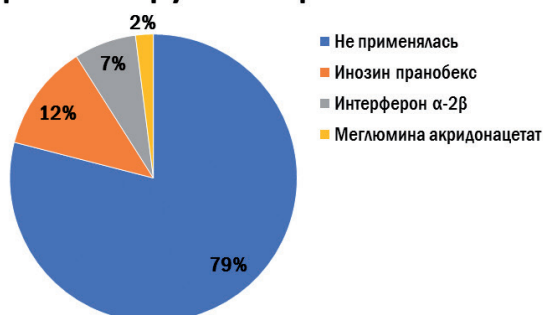
С подозрением на инфекционный мононуклеоз (ИМ) было госпитализировано 43 ребёнка, доминировали мальчики (26 против 17). Медиана

возраста составила 3 года (Q1-Q3 2-7): дети раннего возраста (1-3 года) – 63% (n=27), дошкольного (4-7 лет) – 16% (n=7), школьники и подростки (8-17 лет включительно) – 21% (n=9). Поступали дети в стационар в среднем на 6 сутки от момента начала заболевания (Q1-Q3 5-9). Примечательно, что в первые 3 суток госпитализировались только 14% пациентов. В половине случаев обращение в стационар отмечалось на 4-7 сутки от появления симптомов (n=21; 49%), в четверти – на второй неделе (n=11; 25%) и 5 пациентов поступили на третьей (12%). Поздние сроки госпитализации обусловлены затяжным дебютом ИМ и постепенным нарастанием клинических проявлений, а также отсутствием значимой динамики на фоне проводимой противовирусной (n=9; 21%) и антибактериальной (n=29; 67%) терапий на догоспитальном этапе (рис. 1).

Медиана лихорадки у детей составила 38,8°C (Q1-Q3 38,5-39,5) длительностью до 6±4 суток. Подъёмы температуры тела до фебрильных и пиретических цифр регистрировались с практически одинаковой частотой (n=17; 40% и n=20; 47% соответственно). Отсутствие лихорадки отмечалось у 5 пациентов (12%). В 53% случаях длительность лихорадки не превышала 7 дней (n=23), в 33% – достигала 2 недель.

Доминирующими катаральными проявлениями у детей являлись ринорея (n=42; 98%) и тонзиллит (n=35; 81%), кашель беспокоил в четверти случаев (n=10; 23%). Осложнения со стороны ЛОР-органов в виде острого среднего отита диагностированы в 37% случаев (n=16), отёчно-катаральной формы синусита – в 9% (n=4). У 1 ребёнка развитие острого ларинготрахеита осложнилось ДН 1 ст. Сопутствующая острая респираторная инфекция с поражением нижних дыхательных путей описана в 4 случаях: простой и обструктивный бронхит встречались с одина-

Противовирусная терапия



Антибактериальная терапия

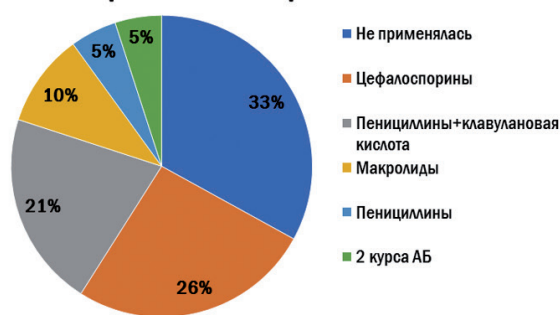


Рис. 1. Терапия на амбулаторном этапе у детей с подозрением на инфекционный мононуклеоз

ковой частотой ($n=2$). Периферическая шейная лимфаденопатия отмечалась у всех пациентов: в 84% случаев ($n=36$) – значительной степени выраженности (диаметр шейных лимфоузлов до 4,0 см), в остальных 16% ($n=7$) – лимфоузлы пальпировались мелкие, не превышая 1,0 см в диаметре. Гепатомегалия регистрировалась в 2 раза чаще спленомегалии (36 против 18). Выявлена прямая умеренная взаимосвязь между размерами печени и селезенки ($\rho=0,497$; $p<0,05$). Появление синдрома экзантемы пятнистого, папулезного или пятнисто-папулезного характера отмечалось в 35% ($n=15$), в половине случаев в анамнезе было указание на применение АБ пенициллинового ряда ($n=7$; 16%).

В клиническом анализе крови лейкоцитоз отмечался у каждого второго ребёнка ($n=21$; 49%) и варьировал от $13,9$ до $36,9 \times 10^9/\text{л}$, в большинстве случаев за счёт абсолютного лимфоцитоза $5,8-22,1 \times 10^9/\text{л}$ ($n=14$; 33%). Лейкопения до $2,7 \times 10^9/\text{л}$ зафиксирована только у 1 ребёнка. Тромбоцитопения в пределах $135-148 \times 10^9/\text{л}$ обнаружена у 4 пациентов (9%). В лейкоцитарной формуле палочкоядерный нейтрофилёз от 8 до 17% отмечался в 19% ($n=8$), моноцитоз (13-34%) – в 28% случаев ($n=12$). Атипичные мононуклеары (3-51%) выявляли у каждого второго ребёнка ($n=22$; 51%): в 34% их уровень не превышал 10%. Повышение таких маркеров воспаления, как СОЭ (20-50 мм/ч) и СРБ (10-140 мг/л), регистрировали в половине случаев ($n=22$; 51%). Выявлена прямая заметная взаимосвязь между высотой лихорадки и уровнем СРБ ($\rho=0,563$; $p<0,05$) и прямая умеренная – между длительностью лихорадки и уровнем СРБ ($\rho=0,340$; $p<0,05$). В биохимическом анализе крови синдром цитолиза отмечался у 37% детей – уровень АЛТ повышался до 60-652 ЕД/л, АСТ – до 48-276 ЕД/л, холестаза не выражен. Между данными показателями установлена прямая высокая взаимосвязь ($\rho=0,894$; $p<0,05$). Исследование отделяемого из носоглотки на респираторные вирусы методом ПЦР выявило РНК риновируса в 4 случаях, в 1 – в ассоциации с аденовирусом, у 1 ребёнка была обнаружена ДНК бокавируса.

Исследование цельной крови на ДНК герпес-вирусов 4-6 типов методом ПЦР выявило доминирование сочетанного инфицирования ВЭБ и ВГЧ-6 ($n=31$; 72%), что согласуется с данными зарубежных и отечественных авторов [13, 14]. ВГЧ-6 в моноварианте обнаружен в 23% случаев ($n=10$), в сочетании с ВЭБ и ЦМВ – в 5% ($n=2$). Уровень St составил 25-35, медиана показателя – 32 (Q1-Q3 32-33), средний показатель St ВЭБ –

27 ± 3 , что говорит о доминировании в развитии ИМ вируса Эпштейна-Барр. Достоверных различий между St в группе детей с ВГЧ-6 в моно- и сочетанном варианте с ВЭБ не обнаружено. Корреляционных взаимосвязей уровней порогового значения ВГЧ-6 с клинико-лабораторными показателями у детей с ИМ выявить не удалось. Генотипирование 17 образцов выделенной ДНК ВГЧ-6 подтвердило вариант В в 100% случаев, в отличие от данных московских авторов, где доминировало выделение ВГЧ-6А у детей с ИМ [12].

Группа детей с рекуррентными респираторными инфекциями

Среди обследованных детей с рекуррентными респираторными инфекциями (РРИ) ($n=80$) доминировали мальчики (1,7:1). Медиана возраста составила 3 года (Q1-Q3 2,0-5,5) – пациенты первых 3 лет жизни обследовались чаще остальных возрастных групп ($n=42$; 53%). Периферическую шейную лимфаденопатию и гепатомегалию диагностировали с одинаковой частотой ($n=15$; 19% и $n=14$; 17% соответственно).

Качественная ПЦР цельной крови в 83% случаев была положительной только на ДНК ВГЧ-6 ($n=67$), сочетание с ВЭБ регистрировали реже – в 15% ($n=12$), с ЦМВ – у 1 ребёнка (2%). Вариабельность значения St составила 19-36, медиана – 33 (Q1-Q3 31-34). Статистически достоверной разницы уровня St в зависимости от возраста не получено. При генотипировании 35 образцов ДНК ВГЧ-6 выявлено доминирование ВГЧ-6В ($n=29$; 83%). Сочетания ВГЧ-6А и В регистрировали у 11% детей, А в моноварианте – у 2 сестёр в возрасте 3 и 4 лет с низким St 20, что косвенно свидетельствует о высокой вирусной нагрузке и требует исключения хромосомной интеграции вируса. Полученные данные о высокой частоте ВГЧ-6В у детей без признаков ОРИ согласуются с результатами исследования, проведённого в Москве Лысенковой М.Ю. и соавт. (2019) [12].

Сравнение обследованных групп пациентов по клиническим особенностям и лабораторным показателям

Все группы достоверно различались по возрастной структуре ($p<0,001$). Пациенты с ВЭ госпитализировались на более ранних сроках заболевания, чем с ОРИ ($p=0,037$) и ИМ ($p<0,001$), что обусловлено возрастными особенностями (дети первых 2 лет жизни) и острым началом болезни. У детей с ИМ лихорадка была достоверно длительнее, чем в группе с ОРИ и ВЭ ($p=0,001$ и $p=0,008$ соответственно). Катаральные про-

явления в виде кашля были достоверно чаще при ОРВИ, чем в остальных группах ($p < 0,001$), а ринита и тонзиллита – при ИМ ($p < 0,001$). Достоверных различий в частоте развития острого отита в группах не выявлено. Лимфопролиферативный синдром (шейная лимфаденопатия, гепато-, спленомегалия) был более характерен для пациентов с ИМ ($p < 0,001$), что обусловлено синдромокомплексом заболевания. Оценка лабораторных показателей позволила выявить, что при ИМ уровень лейкоцитов и абсолютное значение лимфоцитов были достоверно выше, чем при ОРВИ и ВЭ ($p < 0,001$). В то время как высокие значения сегментоядерных нейтрофилов более характерны для пациентов с ОРВИ в сравнении с ВЭ ($p = 0,001$) и ИМ ($p = 0,005$). Уровень СОЭ был достоверно выше у пациентов с ИМ, чем с ОРВИ ($p = 0,005$) и ВЭ ($p = 0,002$). Значения СРБ среди детей с ВЭ были достоверно ниже, чем с ИМ ($p < 0,001$).

Анализ уровня Ct ВГЧ-6 в группах пациентов выявил статистически достоверные различия между показателем среди детей с ВЭ и пациентами

с ОРВИ, ИМ, РПИ ($p < 0,001$), что отражает высокую вирусную нагрузку при первичном инфицировании с развитием внезапной экзантемы (рис. 2). При сопоставлении Ct в остальных сравниваемых группах различия были статистически недостоверны.

Учитывая статистически достоверные различия в уровнях Ct, для разработки математико-статистической модели диагностического значения порогового цикла ВГЧ-6 в качественной ПЦР применялось построение ROC-кривой (рис. 3).

Показатель площадь под ROC-кривой (area under the ROC curve, AUC) составил $0,881 \pm 0,04$, что отражает очень хорошее качество модели [15]. В таблице 1 приведены данные чувствительности и специфичности предлагаемой диагностической модели. Определено оптимальное сочетание чувствительности – 82,6% и специфичности – 83,6% (1-специфичность – 0,164), соответственно точка отсечения составила 30,5 (табл. 1). Таким образом, полученный показатель пороговой величины может использоваться в дальнейшем для определения диагностически значимой концентрации вируса.

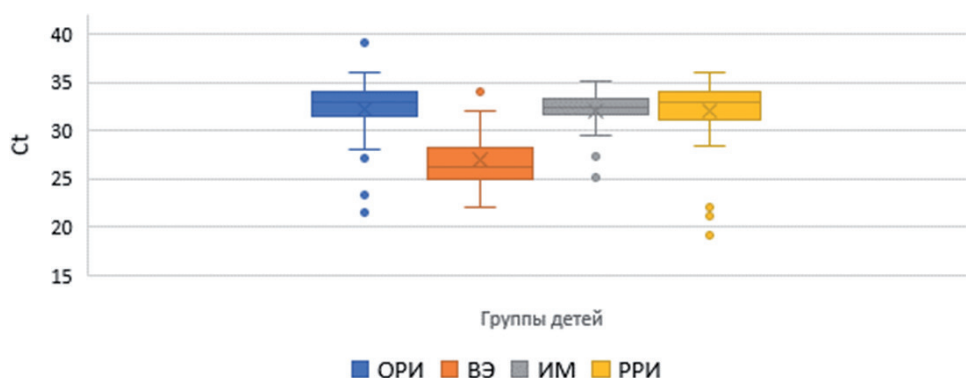


Рис. 2. Значения порогового цикла ВГЧ-6 у обследованных детей

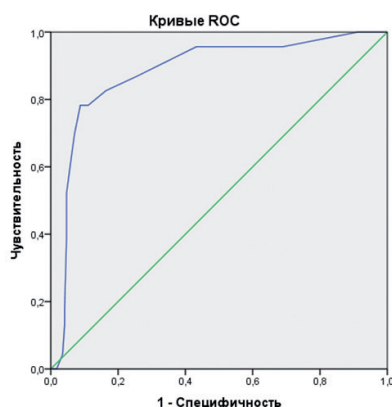


Рис. 3. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели с целью определения диагностического значения Ct ВГЧ-6

Таблица 1. Координаты ROC-кривой

Положительное, если меньше или равно	Чувствительность	1-Специфичность
18,0000	0,000	0,000
20,0000	0,000	0,006
21,5000	0,000	0,018
22,5000	0,043	0,035
23,5000	0,130	0,041
24,5000	0,174	0,041
25,5000	0,391	0,047
26,5000	0,522	0,047
27,5000	0,696	0,070
28,5000	0,783	0,088
29,5000	0,783	0,111
30,5000	0,826	0,164
31,5000	0,870	0,257
32,5000	0,957	0,433
33,5000	0,957	0,690
34,5000	1,000	0,912
35,5000	1,000	0,977
37,5000	1,000	0,994
40,0000	1,000	1,000

Заключение

Проведён анализ клинико-вирусологических особенностей ВГЧ-6 инфекции у детей с различными проявлениями респираторных заболеваний. Выявлено преобладание в генотипической структуре ВГЧ-6 варианта В, в том числе при внезапной экзантеме и инфекционном мононуклеозе. Определён диагностический уровень порогового цикла ВГЧ-6 в цельной крови – 30,5. Обнаружение вируса у детей с острыми и ре-

куррентными респираторными заболеваниями, согласно нашей модели, было в ряде случаев ниже диагностического уровня, что требует применения дополнительных методов диагностики (определение острофазных антител к ВГЧ-6, количественная ПЦР) для уточнения вирусологической активности и его этиологической значимости, что позволит избежать гипердиагностики ВГЧ-6 инфекции и длительных, необоснованных курсов противовирусной терапии.

Литература

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available at: <https://talk.ictvonline.org/>.
2. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 2022 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/>.
3. Никольский М.А., Вязовая А.А., Ведерников В.Е. и соавт. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2019;1:53-56. DOI:10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56
4. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н. и др. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(1): 37–44. DOI:10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44
5. Eliassen E, Hemond CC, Santoro JD. HHV-6-Associated Neurological Disease in Children: Epidemiologic, Clinical, Diagnostic, and Treatment Considerations. Pediatric Neurology. 2020;105:10-20. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.004
6. Eliassen E, Krueger G, Luppi M, et al. Lymphoproliferative Syndromes Associated with Human Herpesvirus-6A and Human Herpesvirus-6B. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2018 May 1;10(1):e2018035. DOI:10.4084/MJHID.2018.035
7. Weider T, Genoni A, Broccolo F et al. High Prevalence of Common Human Viruses in Thyroid Tissue. Frontiers in Endocrinology. 2022 Jul 14. V13:e938663. DOI:10.3389/fendo.2022.938663
8. Leon LL, Lima RG, Boffi LC et al. Arbovirus, herpesvirus, and enterovirus associated with neurological syndromes in adult patients of a university hospital, 2017-2018. Rev Soc Bras Med Trop. 2021 Nov 12;54:e0127. DOI:10.1590/0037-8682-0127-2021
9. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. Clinical Microbiology Reviews. 2020 Nov;34(1):e00143-20. DOI:10.1128/CMR.00143-20

10. L'Huillier AG, Mardegan C, Cordey S, et al. Enterovirus, parechovirus, adenovirus and herpes virus type 6 viraemia in fever without source. *Archives of Disease in Childhood* 2020;105:180-186. DOI:10.1136/archdischild-2019-317382
11. Gravel A, Sinnett D, Flamand L. Frequency of chromosomally-integrated human herpesvirus 6 in children with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2013 Dec 26;8(12):e84322. DOI:10.1371/journal.pone.0084322
12. Лысенкова М.Ю., Мелехина Е.В., Каражас Н.В. и соавт. Клинико-эпидемиологические особенности ВГЧ-6А- и ВГЧ-6В-инфекции у детей г. Москвы. *Детские инфекции*. 2019; 18(1):11-16. DOI:10.22627/2072-8107-2019-18-1-11-16
13. Шамшева О.В., Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю. и соавт. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ. *Детские инфекции*. 2017.16(2):5-12. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12
14. Kharchenko Y, Zaretska A, Broshkov M. The features of the course of infectious mononucleosis of different etiology in children. *Georgian Med News*. 2019 Feb;(287):51-56.
15. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. 2016;8(4):36-45. DOI:10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45

Сведения об авторах

Тянь Наталья Сергеевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета МЗ РФ. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tiannatalia94@yandex.ru.

Бабаченко Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета МЗ РФ. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: babachenko-doc@mail.ru.

Голева Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: golev.ao@mail.ru.

Орлова Елизавета Денисовна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. e-mail: 3x3.9@mail.ru.

Безверхая Надежда Сергеевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: bns1902@yandex.ru.

Крылов Андрей Витальевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: an.litovchenko@gmail.com.

Эйсмонт Юрий Александрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: y-eis@inbox.ru.

Мукомолова Анна Львовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: amukomolova@mail.ru.

Базиян Елена Владимировна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: waz2107gen@yandex.ru.

Поступила 18.05.2023.