

Мелехина Елена Валериевна

**ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ HUMAN BETAHERPESVIRUS 6A/B, У ДЕТЕЙ:
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИАГНОСТИКА И
ТЕРАПИЯ**

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный консультант:

Член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор **Горелов Александр Васильевич**

Официальные оппоненты:

Хмилевская Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России

Краснов Виктор Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБУ ВО «Приволжский Исследовательский Медицинский Университет» Минздрава России

Калюжин Олег Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России

Защита диссертации состоится «___»_____2019 года в _____ час. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «___»_____2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Введение

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) человека имеют повсеместную распространенность среди взрослого и детского населения. Несмотря на то, что еще 1999 ВОЗ объявила всемирную пандемию герпесвирусных инфекций, продолжается ежегодное увеличение количества инфицированных, как среди взрослых, так и детей [Исаков В.А., 2013, Боковой А.Г., 2016, Каражас Н.В., 2017]. Разработаны и применяются в клинической практике вакцины только против инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) и ветряной оспы, однако по данным ВОЗ распространенность ВПГ-1 остается высокой: число зараженных составляет 417 миллионов [доклад секретариата ВОЗ на шестьдесят восьмой сессии всемирной ассамблеи здравоохранения, 24 апреля 2015 г.]. В Российской Федерации такие клинические формы герпесвирусных инфекций, как инфекционный мононуклеоз и ветряная оспа входят в перечень заболеваний, имеющих наибольшую экономическую значимость, наряду с острыми респираторными вирусными инфекциями, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека].

Вирус герпеса человека 6А и вирус герпеса человека 6В (Human Betaherpesvirus 6A/B, ВГЧ-6А/В) широко распространены в человеческой популяции и являются одними из возбудителей инфекционного мононуклеоза у детей [Flamand L., 2017, Agut H., 2016, Kawaguchi, Y, 2018, Исаков В.А., 2013, Боковой А.Г., 2016, Каражас Н.В., 2017, Калугина М.Ю., 2010]. ВГЧ-6А/В обладают широким тропизмом к клеткам человека в естественных условиях и, как и другие герпесвирусы, формируют пожизненную латентную инфекцию. К настоящему моменту установлено, что серологические маркеры инфекции ВГЧ-6А/В выявляются у 76,8% взрослых, что чаще, чем к другим герпесвирусам: ЦМВ - 58,8%, ВЭБ - 58,2%, ВПГ-2 - 23,8%, ВГЧ-8 - 28,2%, уступая только серопозитивности к ВПГ-1 - 82%, как у пациентов с клиническими проявлениями инфекции, так и у здоровых лиц [Rubicz R., 2011; Мюкке Н.И., 2006; Калугина М.Ю., 2010; Околышева Н.А., 2017].

К настоящему моменту разработаны различные прямые и косвенные методы диагностики инфекции ВГЧ-6А/В, как доступные для повседневной клинической практики (серологические методы, ПЦР-диагностика), так и являющиеся экспериментальными (быстрый культуральный метод) и трудновыполнимыми (полногеномное секвенирование) [Agut H., 2015, Flamand L., 2016, Домонова Э.А., 2018; Лысенкова М.Ю., 2018]. При этом отсутствует международная стандартизация применяемых методик, а также единые алгоритмы диагностики для различных групп пациентов. Диагностика инфекции ВГЧ-6А/В затруднена также тем, что с 2012 года зарубежные авторы выделяют два различных варианта: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, различающиеся по своей эпидемиологии, иммунопатогенезу, тропности к тканям хозяина, клиническим проявлениям и восприимчивости к противовирусной терапии [Agut H., 2015; Flamand L., 2017, Clark S. 2016]. Дифференциация ВГЧ-6А и ВГЧ-6В лабораторными методами возможна только с применением дорогостоящих молекулярно-биологических методов исследования [Свитич О.А., 2017; Никольский М.А., 2019; Шипулина О.Ю., 2018]. В России существуют только экспериментальные методики определения ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [Калугина М.Ю., 2015; Никольский М.А., 2019].

Важной отличительной особенностью ВГЧ-6А и ВГЧ-6В от других

герпесвирусных инфекций человека, затрудняющей диагностику и, как следствие, ведущее к неоправданной полипрагмазии в педиатрической практике - способность генома к ковалентной интеграции в субтеломерные области клеточных хромосом (хромосомно-интегрированный ВГЧ-6А/В) и передаче по наследству примерно у 1% населения [Clark S., 2016, Ablashi D., 2014; Collin V., 2017]. Публикации по диагностике хромосомно-интегрированной инфекции в отечественной литературе на сегодняшний день отсутствуют.

Для формирования той или иной формы инфекционного процесса имеет значение не только генетические особенности возбудителя заболевания, но и индивидуальные, генетически детерминированные особенности иммунного ответа организма хозяина [Waterer G.W., Wunderink R.G., 2003]. В последние годы проводятся исследования генетической предрасположенности к острым инфекционным заболеваниям и неблагоприятным их исходам [Бокова Н.О., 2013; Смелая Т.В., 2010, Corrales I., 2015; Maestri A., 2015; Kouhpayeh H.R., 2016; Toivonen L., 2017]. Учитывая высокую частоту встречаемости лабораторных маркеров ВГЧ-6А/В инфекции у здоровых лиц и выявление сходных лабораторных маркеров инфекции у пациентов с тяжелой соматической патологией, вопрос изучения генетической предрасположенности организма хозяина к развитию различных клинических форм заболевания становится актуальным.

Важным аспектом изучения инфекции ВГЧ-6А/В является разработка клинической классификации с учетом лабораторной формы инфекции. До сих пор существуют только зарубежные аналоги классификации инфекции ВГЧ-6А/В, разработанные для определенных групп пациентов [Flamand L., 2016; Agut H., 2018].

Рациональный подбор противовирусной терапии в зависимости от стадии заболевания является основополагающим для определения дальнейшего течения герпесвирусных инфекций, формирования соматической патологии и последующей реактивации инфекции [Исаков В.А., 2013; Боковой А.Г., 2016; Pantry SN., 2017]. Противовирусные препараты (ганцикловир, фоскарнет, цидофовир), по мнению большинства зарубежных авторов, эффективны только в отношении активной ВГЧ-6А/В инфекции, но показания к применению и режимы их дозирования до сих пор официально не утверждены [Flamand, 2016; Agut, 2015; Pantry SN., 2017]. Не проводился анализ различных схем противовирусной терапии у детей в зависимости от возраста при инфекции ВГЧ-6А/В. Не разработана профилактика реактивации инфекции.

Таким образом, инфекция ВГЧ-6А/В, благодаря особенностям патогенеза и существования вируса в двух различных вариантах, занимает особое место среди герпесвирусов. Остается много нерешенных вопросов, касающихся клинических особенностей течения различных форм инфекции ВГЧ-6А/В у детей в Российской Федерации, ее диагностики и терапии. Изучению этих вопросов посвящена настоящая работа.

Степень разработанности темы исследования

Актуальность и значимость герпесвирусных инфекций в детском возрасте послужили основанием для проведения данного исследования.

Существенный вклад в изучение этиологии, эпидемиологии, диагностики и лечения ГВИ у детей внесли отечественные исследователи: Боковой А.Г., Мартынова Г.П., Хмилевская С.А., Тимченко В.Н., Краснов В.В., Михайлова Е.В., Савенкова М.С., Кистенева Л.Б., Чешик С.Г., Харламова Ф.С., Исаков В.А., Каражас Н.В., Чеботарева Т.А.,

Крамарь Л.В., Мартынова Г.П., Домонова Э.А., Калугина М.Ю., Слепова О.С., Новосад Е.В., Шипулина О.Ю., Ярославцева С.Г., Никольский М.А. а также зарубежные исследователи: Flamand L; Agut H, De Bolle L, Pantry SN., Medveczky PG, Tesinia BL., Epstein LG., Caserta MT, Zerr DM., Yasushi Kawaguchi, Yasuko Mori, Huamin Tang, Yasuko Mori. В проведенных работах показано, что инфицированность герпесвирусными инфекциями на протяжении ряда лет достигает 96% среди различных групп населения, при этом исследования по частоте обнаружения лабораторных маркеров инфекции ВГЧ-6А/В осуществлялось преимущественно с позиций сероэпидемиологии [Калугина М.Ю., 2010, Rubicz R., 2011]. До сих пор не проводилось комплексного обследования групп российских пациентов на выявление ДНК ВГЧ-6А/В в различных средах в сопоставлении с культуральными методами выделения ВГЧ-6А/В для выявления частоты встречаемости различных форм инфекции у разных категорий пациентов.

Несмотря на то, что зарубежными учеными ВГЧ-6А/В инфекция с 2012 года разделяется на ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [Agut H., 2015, Flamand L., 2017, Clark S., 2016], в России проводились единичные пилотные работы по описанию особенностей инфекции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В без исследования клинически здоровых лиц [Калугина М.Ю., 2015, Никольский М.А., 2017, 2019].

В настоящий момент отсутствуют описанные в России клинические случаи и алгоритмы диагностики хромосомно-интегрированной инфекции ВГЧ-6А/В, выявляемой у 1% населения земного шара [Clark S., 2016, Ablashi D., 2014].

Не определены критерии оценки степени тяжести инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В для различных групп пациентов. Отсутствует универсальная классификация клинических форм инфекции ВГЧ-6А/В. Существуют лишь разработки зарубежных авторов для определенных групп пациентов [Flamand L., 2016; Agut H., 2018].

Важную роль в развитии клинических проявлений ВГЧ-6А/В инфекций, протекающих с тяжелым неврологическим дефицитом (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, эпилепсия) играют одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов CTSS, PTX3, CH3L1, MxA, CXCL16, BIRC3, BST2 [Reynaud J.M., 2014; Shao Q., 2016]. Другие, проводимые ранее исследования, касались цитомегаловирусной инфекции, для которой была показана роль SNP генов интерферон-индуцированных противовирусных белков и рецепторов к ним в развитии манифестации клинических проявлений герпесвирусных инфекций [Feng W., 2015; Gelemanović A., 2016; Studzińska M., 2017]. Изучения SNP клинически здоровых детей, переносящих бессимптомную форму инфекции ВГЧ-6А/В до сих пор не проводилось.

Вопросам оптимизации терапии инфекции ВГЧ-6А/В с использованием лекарственных средств с прямым противовирусным действием посвящены работы [Мюкке Н.И., 2006; Музыка А.Д., 2017; Flamand, 2016; Agut, 2018], существует ряд исследований по применению препаратов с непрямым противовирусным действием у детей с инфекцией ВГЧ-6А/В [Околышева Н.А., 2017; Бортникова Ю.Ю., 2015; Савенкова М.С., 2012; Вашура Л.И., 2016; Музыка А.Д., 2017].

В работах ученых показана эпидемиологическая значимость герпесвирусных инфекций, однако не определена роль инфекции ВГЧ-6А/В в структуре ГВИ в зависимости от возраста, возможности отдельных диагностических методов, тактика диагностики хромосомной интеграции ВГЧ-6А/В, принципиальные подходы к терапии ГВИ. Однако, научных исследований по изучению клинических особенностей течения

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В на территории РФ явно недостаточно. Не установлена взаимосвязь одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов хозяина с клиническими проявлениями инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В.

В связи с этим, учитывая результаты немногочисленных предыдущих исследований, проведенных преимущественно за рубежом, разработка инновационных подходов к комплексной диагностике инфекции, вызванной ВГЧ-6А и ВГЧ-6В у детей, в том числе и хромосомной интеграции, а также к терапии и профилактике реактивации в РФ приобретает большое научное и практическое значение.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и терапии инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей на основании изучения клиническо-патогенетических особенностей заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить частоту выявления лабораторных маркеров инфекции ВГЧ-6А/В у детей с инфекционной и соматической патологией.
2. Разработать алгоритм диагностики инфекции ВГЧ-6А/В у детей на основании сравнительного анализа современных методов лабораторной диагностики.
3. На основании описания клинических особенностей различных форм (острая первичная, реактивированная, латентная, хромосомная интеграция) инфекции ВГЧ-6А/В у детей разработать и обосновать классификацию данного заболевания.
4. Сравнить клинико-лабораторные особенности течения инфекции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В у детей.
5. Проанализировать взаимосвязь одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов клеточных рецепторов, противовирусных белков и рецепторов клеточной иммунорегуляции (TLR9, TLR3, NLRP3, MxA, IFITM3, CCR5) с характером манифестации и формой течения инфекции ВГЧ-6А/В.
6. Разработать и обосновать алгоритм ведения детей с инфекцией ВГЧ-6А/В (тактика терапии и профилактики реактивации).

Научная новизна исследования

Впервые представлена распространенность и структура инфекции ВГЧ-6А/В на основании комплексного обследования более 1500 детей, с соматической и инфекционной патологией, а также условно здоровых детей. Продемонстрирована доля активных, латентных и микст-ГВИ форм инфекции ВГЧ-6А/В в разных возрастных группах пациентов.

Впервые проведено сопоставление диагностической значимости современных методов выявления лабораторных маркеров ВГЧ-6А/В и предложен алгоритм лабораторной диагностики данной инфекции.

Впервые исследована роль одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов интерферон индуцированного белка MxA (MxA: -88 G>T и MxA: -123 C>A), C-С-рецептора хемокина 5 (CCR5:-2459 A>G) в патогенезе инфекции ВГЧ-6А/В и продемонстрировано их значение в характере манифестации и дальнейшем течении заболевания.

Впервые выявлены патогенетические особенности формирования литических и латентных форм инфекции ВГЧ-6А/В, обусловленные иммунологическим статусом и характером интерфероногенеза у детей различного возраста.

Впервые выделена респираторная форма инфекции, вызванная ВГЧ-6А/В, характеризующаяся изолированным поражением верхних дыхательных путей с развитием катаральных явлений со стороны слизистых оболочек ротоглотки, явлениями тонзиллофарингита, региональной лимфаденопатией.

Установлена возможность бессимптомного течения инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у клинически здоровых детей.

Впервые разработана и научно обоснована рабочая клиническая классификация инфекции ВГЧ-6А/В, продемонстрирована частота развития и тяжесть течения различных клинических форм (внезапная экзантема, фебрильные судорожные приступы, инфекционный мононуклеоз) у детей разного возраста с острой первичной и реактивированной инфекцией, вызванной ВГЧ-6А/В.

На основании комплексного обследования впервые в Российской Федерации диагностированы и описаны случаи наследуемой хромосомной интеграции ВГЧ-6А/В.

На основании комплексной оценки клинической и противовирусной эффективности различных схем терапии разработан и внедрен алгоритм терапевтической тактики и схема профилактики реактивации инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Усовершенствование и внедрение в практику патогенетически обоснованного алгоритма диагностики ВГЧ-6А и ВГЧ-6В инфекции в зависимости от клинического варианта течения заболевания, сопутствующего микст-инфицирования другими герпесвирусами, с учетом выявления наследуемой хромосомной интеграции ВГЧ-6А/В, позволило оптимизировать диагностику активных форм инфекции, снизить расходы на дополнительное обследование пациентов и уменьшить полипрагмазию.

Внедрение концепции зависимости варианта дебюта клинических проявлений инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В от возраста ребенка на момент инфицирования и носительства генотипов определенных полиморфизмов генов МхА белка и CCR5 в практическое здравоохранение позволяет оценить риск развития манифестных клинических форм инфекции ВГЧ-6А/В.

Данные, полученные в ходе анализа лабораторных и клинических особенностей течения микст-ГВИ с ВГЧ-6А/В инфекцией, позволяют дифференцировано подойти к постановке диагноза инфекции ВГЧ-6А/В, назначению необходимого обследования и терапии.

Научно обоснованная классификация клинических форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, позволит оптимизировать диагностику и прогнозирование течения заболевания у пациентов различных возрастных групп.

Внедрение в практику разработанной и научно обоснованной на основании изучения патогенетических особенностей, установленных в результате изучения иммунологических показателей и интерференогенеза, новой тактики терапии активных форм инфекции и профилактики реактивации ВГЧ-6А/В у детей в зависимости от возраста и формы инфекции позволяет повысить клиническую эффективность лечения и снизить экономические затраты на терапию.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области инфекционных болезней, клинической медицины и медицинской статистики.

Методология написания диссертационной работы согласно поставленной цели исследования включает последовательное применение методов исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом с целью решения поставленных задач. Исследование клинических особенностей

моноэтиологичных и сочетанных герпесвирусных ВГЧ-6А/В инфекций выполнено по принципу наблюдательного исследования, дизайн клинических исследований представляет собой сравнительный открытый рандомизированный характер с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации.

Положения выносимые на защиту

1. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6А/В, является доминирующей в структуре герпесвирусных инфекций у детей в возрасте от 1 года до 7 лет -67-80%, доля активных форм составляет не более 1/3 (6-36% с зависимости от клинической ситуации) и чаще протекает в виде микст-герпесвирусных инфекций.
2. Ключевым методом диагностики активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, является количественное определение ДНК ВГЧ-6А/В в крови, позволяющее диагностировать хромосомную интеграцию ВГЧ-6А/В, а также активные формы инфекции при наличии клинической манифестации и латентные - при ее отсутствии. В ряде случаев (низкий уровень вирусной нагрузки в крови при наличии клинически манифестных форм, установленный факт сочетанной герпесвирусной инфекции, неспецифические клинические формы течения заболевания) требуется подключение дополнительных, экспериментальных методов обследования для обнаружения антигенов ВГЧ-6А/В в крови (быстрый культуральный метод, непрямая реакция иммунофлюоресценции), определение специфических анти-ВГЧ-6 IgM и IgG.
3. При первичном инфицировании ВГЧ-6А/В манифестные формы в классических клинических вариантах (внезапная экзантема, фебрильный судорожный приступ, инфекционный мононуклеоз) развиваются у 22% пациентов, у 15% - заболевание протекает под маской ОРВИ, у 63% - бессимптомно. Развитие клинически манифестных форм инфекции ВГЧ-6А/В связано с возрастом ребенка на момент инфицирования ВГЧ-6, а также со структурными и функциональными характеристиками интерферон индуцированного белка МхА и С-С рецептора хемокина 5, детерминированными индивидуальными генетическими особенностями каждого конкретного индивидуума.
4. Острая первичная инфекция чаще возникает у детей младше 4 лет и клинически характеризуется специфическими симптомами – фебрильные судорожные приступы у 39%, внезапная экзантема у 11%, сочетанная форма внезапная экзантема и фебрильный судорожный приступ у 11%. Реактивация инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, характерна для детей старше 4 лет и реже протекает с «классическими» симптомами, из которых наиболее частым являются респираторные проявления и инфекционный мононуклеоз. Впервые описаны респираторная и бессимптомная форма инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В. У 42% клинически здоровых детей выявлена бессимптомная форма инфекции ВГЧ-6А/В, что подтверждено выделением у них в крови ДНК и/или антигенов ВГЧ-6А/В.
5. Научно обоснована классификация клинических форм, разработаны критерии оценки степени тяжести инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В.
6. Инфекция, вызванная ВГЧ-6А, встречается преимущественно у детей младше 4 лет и является более нейротропной, чем ВГЧ-6В. Инфекция, вызванная ВГЧ-6В, чаще выявляется у детей старше 4 лет и клинически здоровых, сопровождается более выраженным лимфопролиферативным синдромом и поражением небных миндалин.
7. С позиций доказательной медицины стартовая терапия манифестных активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей младше 3 лет должна базироваться на

применении препаратов рекомбинантного интерферона- $\alpha 2-\beta$ с таурином, у детей старше 3 лет на использовании инозина пранобекса. Для предотвращения реактивации инфекции ВГЧ-6А/В подтверждена необходимость профилактики комплексным препаратом релиз-активных антител в течение 3 месяцев.

Личное участие автора в получении результатов

Автором осуществлено планирование, организация и проведение исследований по всем разделам диссертации: отбор пациентов, динамическое наблюдение за пациентами, анализ данных клинического обследования, назначение и контроль терапии, забор биологического материала для исследования. Разработаны схемы и алгоритмы диагностики инфекции ВГЧ-6А/В, прогноза манифестных форм, дифференцированного подхода к терапии. Подготовлены материалы для публикаций, в том числе в англоязычной литературе. Проведены обобщение, анализ и статистическая обработка полученных данных, сформулированы научные положения работы, выводы, практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований внедрены в практику 10 инфекционного отделения ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДМЗ» г. Москвы (главный врач д.м.н., профессор Корсунский Анатолий Александрович), а также детского инфекционного отделения ГАОУЗ МО «Химкинская областная больница» (главный врач Мирзонов Владислав Александрович), используются во время подготовки интернов, ординаторов и аспирантов в клиническом отделе инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. Получен патент РФ на изобретение RU 2641609, 2018 «Способ определения показаний к проведению противогерпетической терапии при инфекции ВГЧ-6 у детей с острыми респираторными заболеваниями»; заявка на выдачу патента RU 2018122779 с приоритетом 22.06.2018, решение о выдаче патента от 17.05.2019 «Способ прогнозирования течения инфекции вируса герпеса человека 6 типа у детей». Опубликованы 3 пособия для врачей, 4 главы в учебниках для студентов медицинских ВУЗов, ординаторов и интернов.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов, достаточным объемом проведенных наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 28 конгрессах и научно-практических конференциях, в том числе на 3 за рубежом: на III-XI Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2012 – 2019 гг.); V-IX Всероссийских научно-практических конференциях «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Рязань, 2014; Обнинск, 2015; Великий Новгород, 2016; Нижний Новгород, 2017 Пенза, 2018); XI, XII, XV, XVII Ежегодных Российских Конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 19-21 октября 2011 г.; Москва, 19-21 октября 2012 г.; Москва, 22-24 октября 2015 г.; Москва, 21-24 октября 2018 г.); Ежегодных Всероссийских Конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (17-18 октября 2012 г., Санкт-Петербург; 8-9 октября 2013 г., Санкт-Петербург; 12-15 октября 2015 г., Санкт-Петербург); XVII и XXI Конгрессах Педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 13-15 февраля 2015 г.; Москва, 15-17 февраля 2019 г.); XII, XIII, XV

Ежегодных Российских Конгрессах «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 24-25 ноября 2015г.; Казань, 5-6 декабря 2016 г.; Казань, 4-5 декабря 2019 г.), 3, 5, 6, 7 Ежегодных межрегиональных, междисциплинарных научно-практических конференциях «Избранные вопросы инфекционной патологии у детей (Нижний Новгород, 12-13 марта 2014 г.; Нижний Новгород, 14-15 марта 2016; Нижний Новгород, 15-16 марта 2017 г.; Нижний Новгород, 14-15 марта 2018 г.; Нижний Новгород, 25-26 марта 2019 г.), 5-й Международной Конференции «Современные подходы совершенствования медицинской помощи детям» ОО «Ассоциация педиатров города Астаны» (Астаны, Казахстан, 6-7 апреля 2017), I, II и V Медицинских Конгрессах «Актуальные вопросы врачебной практики» (г. Ялта, 1-3 сентября 2014 г.; г. Ялта, 2-4 сентября 2015 г.; г. Ялта, 4-5 сентября 2018 г.); XVII международной конференции «Высокие медицинские технологии XXI века» 24-31 октября 2015 года, Бенидорм, Испания; 36th Annual meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Malmo Sweden, May 28-June 2, 2018; World Congress on Clinical Pediatrics, November 5-7, 2018 Lisbon, Portugal.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.09-инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта специальности «инфекционные болезни»

Публикации

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 52 печатных работах, в том числе 22 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций, 3 в зарубежных изданиях, оформлены 2 патента РФ на изобретение, 3 пособия для врачей, 4 главы в учебниках.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 381 странице, включая список использованной литературы, написана по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводы, практических рекомендаций. Список литературы состоит из 415 источников, в том числе 339 иностранных. Работа иллюстрирована 153 таблицами, 72 рисунками, 4 схемами, 3 клиническими примерами

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (руководитель д.м.н., профессор А.В. Горелов) в период с 2008 по 2018 гг. Для решения каждой из поставленных задач были сформированы соответствующие группы пациентов (таблица 1). Суммарно в настоящую работу включены данные о 1796 пациенте, 466 из которых имели лабораторно подтвержденную инфекцию ВГЧ-6А/В. Клиническое наблюдение за детьми с инфекционной патологией осуществлялось на базах ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы (главный врач доктор медицинских наук, профессор Корсунский А.А.) и детского инфекционного отделения Химкинской Центральной Клинической Больницы, 2014-2018 годы городской округ Химки (заведующий отделением Барыкин В.И.). Наблюдение за детьми с соматической патологией проходило амбулаторно на базе клиническо-диагностического медицинского центра «Финист» (главный врач профессор Снегирева А.Е.). Пациенты с воспалительными заболеваниями суставов наблюдались в детском ревматологическом на клинической базе (УДКБ №1, главный врач – Е.А. Пронина) кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.

Сеченова» (зав. кафедрой – д.м.н., проф. Н.А. Геппе). Набор группы здоровых детей осуществляли на базе Поликлинического отделения (Филиал 1) ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы 2012-2014 годы, включались в исследование пациенты, приходившие на плановый приём врача - педиатра и/или диспансеризацию.

Таблица 1 - Описание дизайна исследования, групп пациентов в соответствии с поставленными задачами

Дети с соматической и инфекционной патологией		Условно здоровые	Дизайн исследования
Анализ частоты встречаемости инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В (n=1796)			
1688 пациент обследован на герпесвирусные инфекции (567 госпитализированные с инфекционной патологией, 958 пациентов с соматической патологией, обследованных амбулаторно, 163 ребенка с ювенильными артритам)		108 пациентов	Наблюдательное исследование
Разработка алгоритма диагностики различных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В (n=670)			
286 детей, госпитализированных с инфекционной патологией	279 детей, с соматической патологией	105 условно здоровых	Наблюдательное исследование
Анализ клинико-лабораторных особенностей течения инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В (n=613)			
Активные формы ВГЧ-6А/В (n=269) 116 детей – госпитализированные с инфекционной патологией 153 ребенка с соматической патологией Дополнительно для описания суставной формы 81 ребенок с ювенильными артритам	Латентные формы ВГЧ-6А/В (n=152) 79 детей, госпитализированных с инфекционной патологией 73 ребенка с соматической патологией	Без ВГЧ-6А/В (n=144) 91 ребенок, госпитализированный с инфекционной патологией 53 ребенка с соматической патологией	48 условно здоровых детей с выделением ДНК ВГЧ-6А/В в крови
Анализ клинико-лабораторных особенностей течения инфекции, вызванной ВГЧ-6А и ВГЧ-6В (n=59)			
45 детей, с подтвержденной инфекцией, вызванной ВГЧ-6А/В, госпитализированных с инфекционной патологией		Условно здоровые (n=14)	Проспективное сравнительное исследование методом «случай-контроль»
Исследование SNP генов клеточных рецепторов, противовирусных белков и рецепторов клеточной иммунорегуляции: (TLR9, TLR3, NLRP3, Mx1, IFITM3, CCR5) (n=77)			
Дети с клинически манифестными формами активной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В госпитализированные с инфекционной патологией (n=40)		Условно здоровые, имевшие ДНК и/или антигены ВГЧ-6А/В в крови (n=37)	Проспективное сравнительное исследование методом «случай-контроль»
Оценка эффективности терапии инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В (n=231)			
116 детей ребенка с активными формами ВГЧ-6А/В инфекции, госпитализированные с с инфекционной патологией			Проспективное сравнительное рандомизированное исследование
115 детей от 3 лет и старше, с соматической патологией и реактивацией инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В			Проспективное сравнительное рандомизированное исследование
Оценка эффективности профилактики реактивации инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В			
35 пациентов, с подтвержденной инфекцией, вызванной ВГЧ-6А/В			Проспективное сравнительное рандомизированное исследование

Критериями включения пациентов в исследование явились: возраст от 1 года до 16 лет; наличие подтвержденной соматической и инфекционной патологии;

информированное согласие родителей (законных представителей) на участие в исследовании. Критерии невключения пациентов в исследование: возраст младше 1 года и старше 16 лет; отказ родителей (законных представителей) от подписания информированного согласия; наличие сопутствующей хронической патологии, влияющей на течение заболевания (туберкулез, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и пр.), подтвержденного иммунодефицита. Критериями включения в группу здоровых детей были: возраст от 1 года до 16 лет; отсутствие признаков острой респираторной инфекции на момент осмотра; отсутствие признаков хронической соматической патологии на момент осмотра; наблюдение в детской поликлинике по 1 группе здоровья; отсутствие эпизодов ОРИ за 3 месяца до осмотра; отсутствие установленных ГВИ (инфекционный мононуклеоз, внезапная экзантема, герпетический стоматит) в течение года до осмотра; прием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов не менее чем за 3 месяца до осмотра; подписание родителями (законными представителями) информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения в группу здоровых детей были: возраст младше 1 года и старше 16 лет; отказ родителей (законных представителей) от подписания информированного согласия; наличие эпизодов ОРИ и герпесвирусных инфекций в течение 3 месяцев до осмотра.

Острая первичная инфекция ВГЧ-6А/В диагностировалась при выявлении ДНК и/или антигенемии (быстрый культуральный метод) и/или анти-ВГЧ-6 IgM при отсутствии анти-ВГЧ-6 IgG. Реактивированная инфекция определялась при выявлении ДНК и/или антигенемии (быстрый культуральный метод) и выявлении анти-ВГЧ-6 IgG. При выявлении анти-ВГЧ-6 IgG и/или ДНК вируса в мазке из ротоглотки без виремии устанавливалась латентная форма инфекции. В соответствии с аналитической чувствительностью метода ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального времени», положительным результатом исследования был уровень ДНК Human betaherpesvirus 6 A/B в крови 5 и более копий/ 10^5 клеток, мазка из ротоглотки - 400 копий/мл.

Диагноз острой респираторной инфекции выставлялся по комплексу клинических и лабораторных данных в соответствии со стандартами, принятыми в Российской Федерации (Баранов А.А. 2015). При формировании групп больных с воспалительными заболеваниями суставов по нозологическим формам использовали критерии диагностики ЮА в соответствии с классификацией, разработанной на основе диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (ACR, 1997г), Берлинские диагностические критерии реактивного артрита (Берлин, 1996г), классификационные критерии ювенильного анкилозирующего спондилоартрита Гармиш-Партенкирхен (1987г).

При оценке эффективности различных подходов к терапии рандомизация пациентов осуществлялась случайным образом методом рандомизационных таблиц. Все группы сравнения были сопоставимы между собой (по полу, возрасту, этиологии и форме тяжести заболевания, срокам госпитализации, наличию сопутствующей патологии, а также все пациенты получали одинаковую базисную терапию). Для всех наблюдаемых пациентов было предусмотрено использование одних и тех же методов обследования во всех сравниваемых группах.

Описание методов исследования

Клиническое наблюдение за госпитализированными пациентами осуществляли с момента поступления больного в стационар и до его выписки. Сроки наблюдения детей,

обследованных амбулаторно составили от 1 месяца до 10 лет. На каждого больного заполнялась специальная разработанная учетная карта, в которой была предусмотрена фиксация состояния пациентов, динамики клинических симптомов заболевания, данных клинико-лабораторных и инструментальных обследований, а также в ней указывались данные эпидемиологического анамнеза, *anamnesis vitae*, *anamnesis morbi*.

Лабораторные исследования включали в себя этиологическую и клиническую диагностику. Клинико-лабораторные исследования включали в себя клинический анализ крови, общий анализ мочи, базовый биохимический анализ крови. Инструментальная диагностика включала в себя проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости по методике, адаптированной для педиатрии на приборах Aloka SSD-500 (Япония) и ACCUVIX XQ (производство «MEDISON», Корея) с использованием датчиков с частотой от 3,5 до 7,5 МГц. Рентгенографию органов грудной клетки и электроэнцефалографию проводили по показаниям. Этиологическая диагностика ОРИ осуществлялась путем определения нуклеиновых кислот основных возбудителей острых респираторных вирусных инфекций человека (РНК Human orthopneumovirus, Human Influenzavirus, Human metapneumovirus, Human parainfluenza virus 1-4, Human coronavirus, Human rhinovirus; ДНК Human adenovirus В, С, Е и Human bocavirus) методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального времени» при помощи наборов реагентов «Амплисенс», разработанных в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора); в образцах мазка из ротоглотки, взятого в первые 48 часов от начала острого заболевания и в группе условно здоровых.

Методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального времени» в образцах периферической крови, мазках из ротоглотки выявляли и количественно определяли ДНК ВГЧ-6, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-1 при помощи наборов реагентов, разработанных в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Экстракцию ДНК из биологических образцов проводили при помощи «Рибо-преп» (РУ №ФСР 2008/03147), амплификацию - с использованием наборов: «АмплиСенс® HHV6-скрин-титр-FL» (РУ №ФСР 2010/09506), «АмплиСенс® EBV-CMV-HHV6-скрин-FL» (РУ №ФСР 2010/09502). Постановку и анализ результатов амплификации осуществляли на «Rotor-Gene Q» («Qiagen», ФРГ). В сыворотке крови, клетках крови и мазках из ротоглотки определяли антигены ВГЧ-6А/В с использованием иммуногистохимических методов - ранние - быстрым культуральным методом (БКМ), на клеточной культуре vero, u937 и поздние антигены - методом иммунофлуоресценции (ИРИФ) с использованием экспериментальных тест-систем, созданных в ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Для определения ВГЧ-6А и ВГЧ-6В из образцов была выделена ДНК с использованием комплекта реагентов «РИБО-сорб» (ИнтерЛабСервис, РФ) затем проводили полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени с (ПЦР-РВ) на приборе ДТ-96 (ДНК-Технология, РФ). Реакция проводилась с использованием «Комплекта реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR GreenI» (Синтол, РФ) в присутствии TaqMan зондов. Методом иммуно-ферментного анализа определяли вирусспецифические Ig М и G к белкам ВПГ-1, ВЭБ, ЦМВ с помощью наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Выявление анти-ВГЧ-6 IgM и IgG проводили методом ИФА с использованием набора реагентов «ВектоHHV-6-IgG» (РУ № ФСР

2011/09853 2166, ЗАО «Вектор–Бест», РФ) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Freedom EVOlyzer 200» («TECAN Schweiz AG», Швейцария).

Видовую идентификацию хВГЧ-6 в образцах тотальной ДНК проводили путем ПЦР–обогащения вирусной ДНК с использованием ранее разработанной панели праймеров и последующим массовым параллельным секвенированием полученных образцов на платформе Miseq (Illumina, США), используя наборы MiSeq Reagent Kit v2 или v3 (Illumina, США). Анализ полученных нуклеотидных последовательностей вирусной ДНК проводился в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI) совместно с сотрудниками ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАН.

Определение замен одиночных нуклеотидов проводили с применением модифицированного метода «примыкающих проб». Определение генотипа по SNP производилось после ПЦР и гибридизации путем измерения уровня флуоресценции в ходе температурной денатурации дуплексов олигонуклеотидов и полученных матриц. ПЦР и определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТпрайм (тест-системы производства ООО «НПФ ДНК-Технология», Российской Федерации) совместно с сотрудниками ООО «НПФ ДНК-Технология».

Методы статистической обработки материала

Статистическую обработку полученных данных проводили на основании ГОСТ Р 50779.21-96 с помощью методов вариационной статистики на компьютере с использованием лицензионных программ средств Microsoft Excel. Статистический анализ включал в себя анализ количественных и порядковых данных с расчетом значений среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), ошибки среднего (m), медианы (Me). Оценка качественных переменных проводилась путем расчета значений выборочной доли (W), ее стандартной ошибки (SE). Сравнение достоверности различий количественных и порядковых переменных между группами проводили после проверки допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа с последующим расчетом достигнутых уровней значимости по t-критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическими критериями. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными - при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного двухстороннего критерия Фишера для частот менее 5. Расчет показателей чувствительности и специфичности диагностических тестов проводились по общепринятым формулам [А. Петри, 2003].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости маркеров инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей с соматический и инфекционной патологией и условно здоровых.

Для решения поставленных задач исследования были обследованы 1633 ребенка, из них 567 детей поступили в детские инфекционные отделения с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания, 958 детей с соматической патологией (патология ЛОР-органов, аллергическая патология, воспалительный заболевания суставов, неиммунная нейтропения) и 108 детей обратившихся на

амбулаторный прием врача-педиатра для осмотра перед проведением плановой вакцинации и не имевшие жалоб на момент осмотра и обследования. У 93% обследованных пациентов (1514 из 1633) выявлены маркеры герпесвирусных инфекций. При этом, достоверно чаще маркеры герпесвирусных инфекций обнаружены у детей, поступивших в детское инфекционное отделение с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания 96%, по сравнению с детьми, имевшими рецидивирующие инфекции органов респираторного тракта – 91% ($p<0,05$; критерий χ^2) и с группой условно здоровых – 91% ($p<0,05$; критерий χ^2). Лабораторные маркеры инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, были выявлены у 70% обследованных детей, что было наиболее часто среди всех верифицированных герпесвирусных инфекций. При этом достоверно чаще маркеры ВГЧ-6А/В были выделены у детей, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРИ – 81%: от 71% до 88% в разных возрастных группах, ($p<0,01$; критерий $\chi^2=38,831$, по сравнению с детьми с соматической патологией и условно здоровыми), в которых доля пациентов, положительных на ВГЧ-6А/В инфекцию, составила 65% в обеих группах. Вторыми по частоте обнаружения были лабораторные маркеры ВЭБ инфекции – 58%: от 54% до 65% в зависимости от группы, третьими – маркеры ЦМВ инфекции – 43%: от 39% до 53% по группам).

Доля пациентов, с выявленными маркерами инфекции ВГЧ-6А/В, была достоверно выше в возрастной группе от 1 года до 4 лет – 80%, по сравнению с более старшими возрастными группами (67% и 66%, $p<0,01$, критерий χ^2) (рис.1).

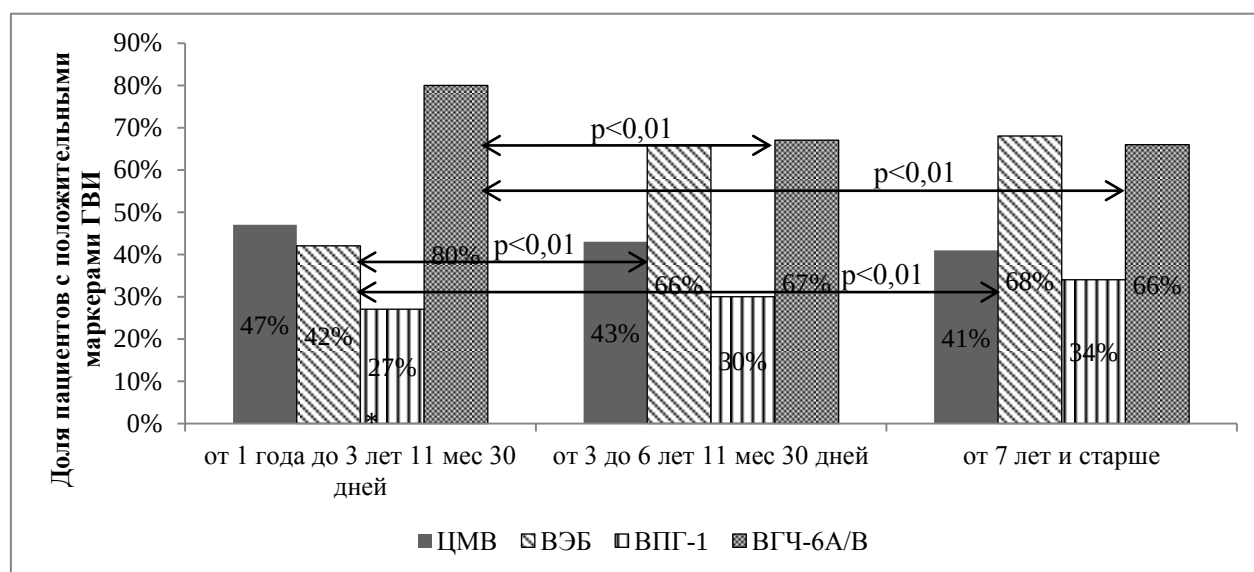


Рисунок 1. Частота выявления маркеров герпесвирусных инфекций у обследованных детей в зависимости от возраста.

Наиболее четко эта тенденция прослеживалась в группе детей, госпитализированных с инфекционной патологией (рис.2). Во всех возрастных категориях именно в этой группе инфекция ВГЧ-6А/В встречалась достоверно чаще, чем среди условно здоровых детей и пациентов с соматической патологией и рецидивирующими респираторными инфекциями. У детей с острыми инфекционными состояниями максимальное количество маркеров инфекции ВГЧ-6А/В было выявлено в группе младше 4 лет.

Доля активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В составила 30% от всех обследованных и 45% от всех случаев инфекции ВГЧ-6А/В.

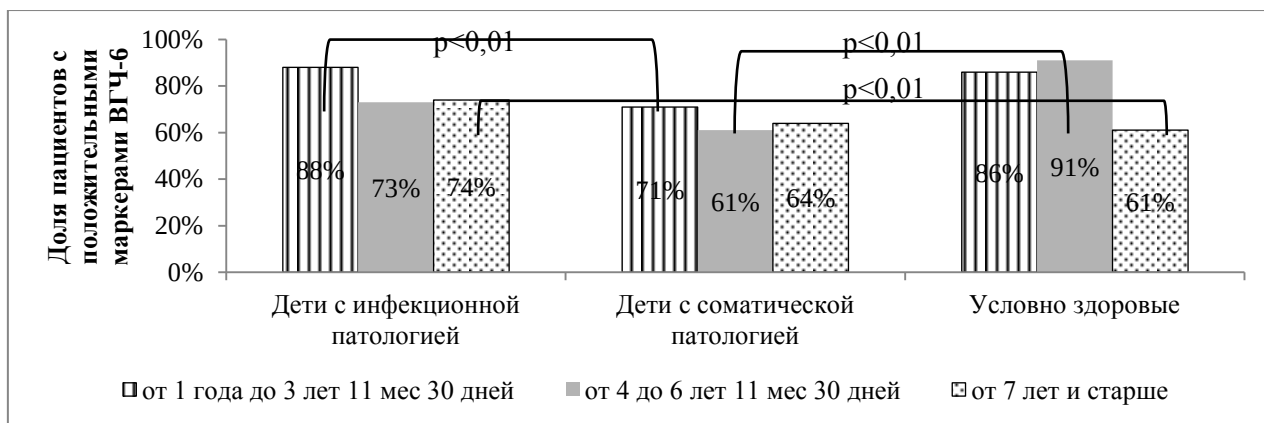


Рисунок 2. Доля пациентов с положительными маркерами инфекции ВГЧ-6А/В в зависимости от возраста.

Маркеры инфекции ВГЧ-6А/В выявлены у 80% (454/567) обследованных пациентов, госпитализированных с инфекционной патологией, 65% (623/958) детей с соматической патологией и 65% (70/108) условно здоровых (рис.3).

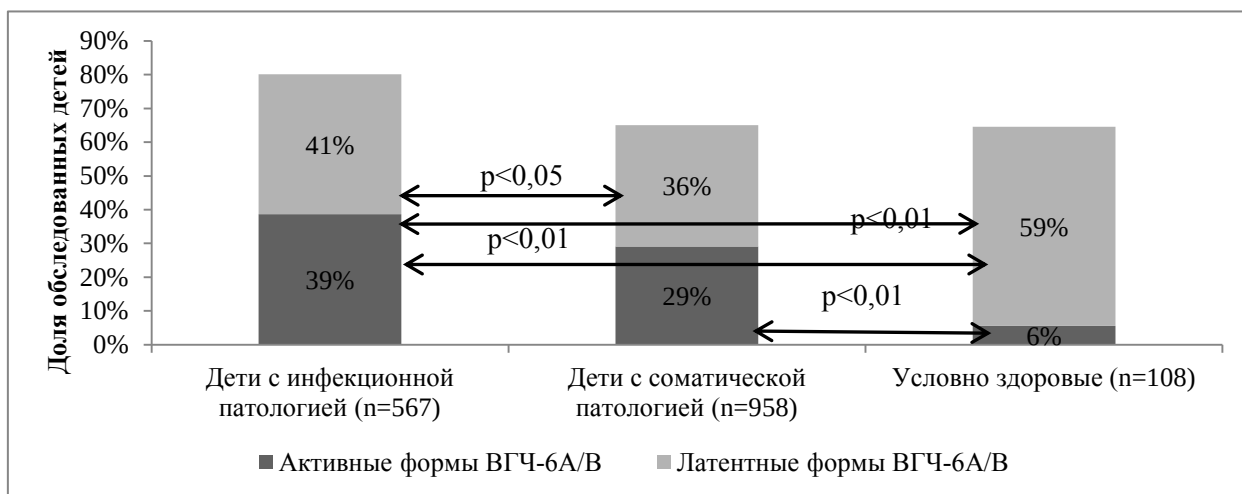


Рисунок 3. Частоты выявления различных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, в сравниваемых группах обследованных детей.

Наибольшая доля активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, установлена у детей, госпитализированных в стационар с клиническими проявлениями ОРИ – 39% от всех обследованных и 48% от всех диагностированных случаев инфекции ВГЧ-6А/В, в данной группе. Второй по частоте встречаемости активных форм ВГЧ-6А/В была группа детей с соматической патологией и рецидивирующими заболеваниями органов респираторного тракта – у 29% всех обследованных детей установлены активные формы ВГЧ-6А/В инфекции, что составило 45% от всех пациентов с ВГЧ-6А/В в этой группе. Среди детей с ювенильными артритами (ЮА) только у 1/5 (19%) были установлены активные формы ВГЧ-6А/В инфекции. Долю латентных форм ВГЧ-6А/В инфекции в этой группе установить не удалось, так как серологическое обследование на ГВИ детям с ЮА не проводилось. При анализе латентных форм инфекции ВГЧ-6А/В по группам было показано, что наибольшая доля латентных форм статистически достоверно встречается в группе условно здоровых (59% от всех обследованных и 91% всех случаев инфекции ВГЧ-6А/В), по сравнению с детьми, с острой инфекционной патологией ($p < 0,01$; по критерию χ^2) и детьми с соматической патологией ($p < 0,01$; по критерию χ^2).

Анализ частоты встречаемости активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В достоверно более частую регистрацию активных форм инфекции у детей в возрасте от 1 до 3 лет 11 мес 30 дней – 39%, по сравнению с детьми от 4 до 6 лет 11 мес 30 дней – 31% ($p<0,05$; по критерию χ^2) и по сравнению с детьми от 7 лет и старше – 24% ($p<0,01$; по критерию χ^2). Частота встречаемости моноформ инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, достоверно снижалась по мере взросления детей от 21% в возрасте до 4 лет до 7% всех обследованных детей в возрасте от 7 лет и старше ($p<0,01$; по критерию χ^2), рис 4.

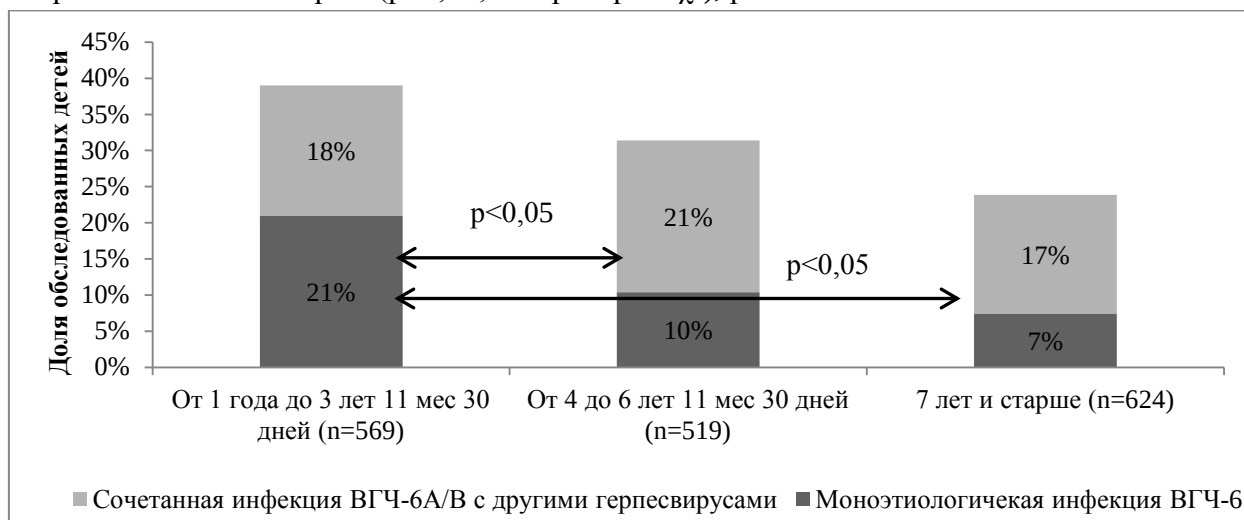


Рисунок 4. Частота активных форм ВГЧ-6А/В инфекции у обследованных детей в зависимости от возраста (n=1796).

В группе детей, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРИ наиболее часто инфекция ВГЧ-6А/В сочеталась с другими герпесвирусами и с возрастом доля сочетания ВГЧ-6А/В сразу с несколькими герпесвирусами достоверно нарастала: у детей младше 4 лет ВГЧ-6А/В – в 20,6%, что достоверно реже, чем в возрастной группе от 4 до 6 лет – 40,6% ($p<0,05$) и от 7 лет и старше – 41,3% ($p<0,05$). Наиболее частым являлось сочетание ВГЧ-6А/В инфекции с ВЭБ – до 45%.

С возрастом эта цифра нарастала от 30% до 50%. В группе пациентов с ежемесячными респираторными заболеваниями сочетание ВГЧ-6А/В с инфекцией ВЭБ регистрировали у 24,5% детей в возрастной группе старше 4 лет, что достоверно чаще, чем у детей младше 4 лет – 11% ($p<0,05$). Сочетанные герпесвирусные инфекции достоверно чаще обнаруживали у детей старше 7 лет, по сравнению с детьми более младшего возраста – 29% против 13% ($p<0,05$). У детей с ювенильными артритам наиболее частым сочетанием с активными формами других герпесвирусных инфекций была микст-инфекция ВГЧ-6А/В и ВЭБ – 1/3 всех форм ВГЧ-6А/В инфекции и 1/2 всех микст вариантов. Инфекция ВГЧ-6А/В у клинически здоровых детей преимущественно встречалась в виде сочетанных инфекций с другими герпесвирусами – 83% (58 детей). Частота выявления микст-инфекций достоверно увеличивалась с возрастом от 58% до 81% ($p<0,05$). Моно-инфекции ВГЧ-6А/В достоверно чаще фиксировали в группе детей младше 4 лет ($p<0,05$). В структуре микст-герпесвирусных инфекций у детей старше 4 лет преобладали сочетания ВГЧ-6А/В с двумя и более ГВИ ($p<0,01$). В группе условно здоровых детей наиболее часто инфекция ВГЧ-6А/В сочеталась с ВЭБ (от 25% до 60% случаев в разном возрасте). Этиологическая структура моноэтиологичной и сочетанной с другими герпесвирусами инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В представлена на рис 5.

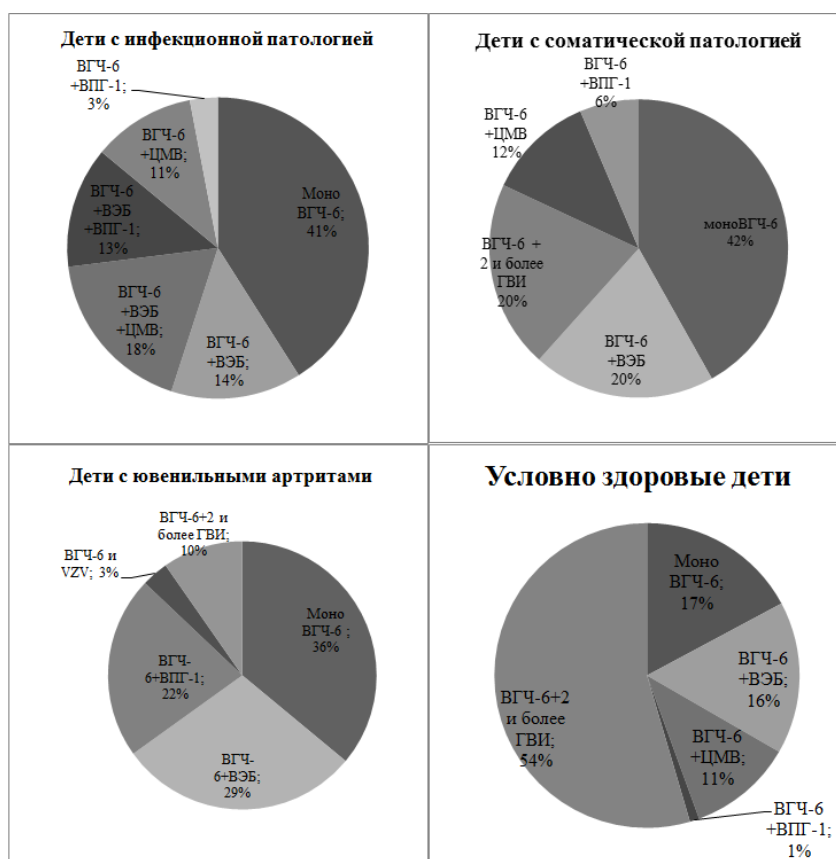


Рисунок 5. Структура инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей обследованных групп

Инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В, является доминирующей в структуре герпесвирусных инфекций у детей в возрасте от 1 года до 7 лет - 67-80%. Доля активных форм составила не более 1/3, главным образом в сочетании с другими герпесвирусными инфекциями.

Разработка и научное обоснование алгоритма диагностики инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей

С целью отработки диагностического алгоритма для выявления активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6, был произведен расчет показателей чувствительности и специфичности для каждого использованного метода диагностики.

Для оценки чувствительности и специфичности были отобраны 113 детей (от 1 года до 12 лет; 58М/55Д), госпитализированных в детское инфекционное отделение с лихорадочными состояниями и классическими клиническими формами подтвержденной ВГЧ-6А/В инфекции: 20 детей – с внезапной экзантемой, 22- с инфекционным мононуклеозом, 71 – с фебрильными судорожными приступами. Для расчета специфичности использовались результаты обследования 100 клинически здоровых детей, сопоставимых с детьми основной группы по полу и возрасту.

Как видно из представленных в таблица 2 данных, наибольший показатель общей точности метода для диагностики инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей, установлен для выделения ДНК ВГЧ-6А/В в количестве более $1,86 \lg$ копий/ 10^5 клеток и поздних антигенов ВГЧ-6А/В в крови методом НРИФ, а также высокую диагностическую значимость имели определение ранних антигенов (БКМ) и анти-ВГЧ-6 IgM в крови. Однако, ни один из сравниваемых методов не имел показателя общей точности метода более 80%, что позволило сделать вывод о необходимости комплексного обследования пациентов с одновременным использованием сразу нескольких методов.

Таблица 2 - Диагностическая чувствительность и специфичность определения маркеров инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей (n=213)

Лабораторные маркеры инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В	Достоверно положительные результаты,	Ложно отрицательные результаты	Ложно положительные результаты	Достоверно отрицательные результаты	Чувствительность метода	Специфичность метода	Диагностическая точность метода
ДНК ВГЧ-6А/В, мазок из ротоглотки (ПЦР)	78	35	30	70	69%	70%	69%
Ранние АГ ВГЧ-6А/В, мазок из ротоглотки (БKM)	18	95	2	98	16%	98%	54%
Поздние АГ ВГЧ-6А/В, мазок из ротоглотки (НРИФ)	27	86	6	94	24%	94%	57%
ДНК ВГЧ-6А/В, кровь (ПЦР)	101	12	48	52	90%	52%	72%
ДНК ВГЧ-6, кровь (ПЦР) более 1, 86 lg копий/10 ⁵ кл	31	82	0	100	27%	100%	61%
Ранние АГ, кровь (БKM)	39	74	3	97	35%	97%	64%
Поздние АГ, кровь (НРИФ)	65	48	11	89	57%	89%	72%
Анти-ВГЧ-6 IgM (ИФА)	33	80	2	98	29%	98%	62%
Анти-ВГЧ-6 IgG (ИФА)	73	40	47	53	65%	53%	59%

Для разработки алгоритма диагностики инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей, был проведен сравнительный анализ современных методов лабораторной диагностики у 565 детей, сопоставимых по возрасту (286 детей, поступивших в детское инфекционное отделение с клинической картиной острого респираторного заболевания, протекающего с поражением верхних дыхательных путей; 279 детей, обратившихся в поликлинику с жалобами на ежемесячные инфекции органов респираторного тракта в течение последних 6 мес; 105 детей условно здоровых детей). Была проанализирована доля положительных ответов каждого из проведенных диагностических методов среди всех обследованных детей, полученные результаты представлены на рис.6.

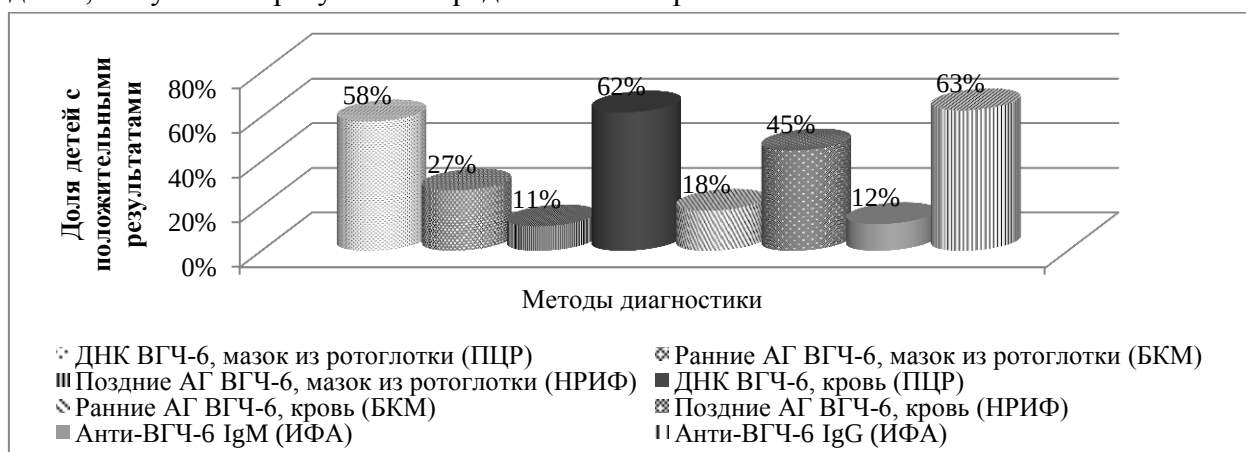


Рисунок 6. Доля положительных ответов, полученных различными методами диагностики при обследовании детей.

Как видно из представленных на рисунке 6 данных, наиболее часто (у половины детей и более) во всех группах детей выделяли ДНК ВГЧ-6А/В в мазках из ротоглотки и цельной крови, а также IgG к белкам ВГЧ-6А/В и поздние антигены методом НРИФ в крови.

При анализе частоты выявления различных лабораторных маркеров инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, было показано, что хотя бы один из маркеров обнаруживали более, чем в половине наблюдений детей всех групп, включая здоровых (таблица 3).

Таблица 3 - Сравнительная характеристика лабораторных маркеров инфекции ВГЧ-6А/В, выявленных у всех обследованных детей

Лабораторные маркеры инфекции ВГЧ-6А/В	Дети с инфекционной патологией (n=286)		Дети с соматической патологией (n=279)		Условно здоровые дети (n=105)		p (критерий χ^2)
	n	%	n	%	n	%	
ДНК ВГЧ-6, мазок из ротоглотки (ПЦР)	200	70%*	181	65%**	33	31%* **	*p<0,01 (6,8) **p<0,01 (5,4)
Ранние АГ, мазок из ротоглотки (БКМ)	20	7%*	86	31%* **	2	2%**	*p<0,01 (-6,3) **p<0,01 (7,3)
Поздние АГ, мазок из ротоглотки (НРИФ)	34	12%	45	16%	6	6%	p>0,05
Все методы "+", ротоглотка	20	7%	42	15%	2	2%	p>0,05
ДНК ВГЧ-6, кровь (ПЦР)	202	71%* **	131	47%*	48	46%**	*p<0,01 (5,3) **p<0,01 (5,2)
ДНК ВГЧ-6, кровь <i>более 1,86 lg коп/10⁵ кл</i>	57	20%* **	11	4%*	0	0%**	*p<0,01 (4,1) **p<0,01 (6,5)
Ранние АГ, кровь (БКМ)	52	18%*	84	30%* **	3	3%**	*p<0,05 (-2,1) **p<0,01 (6,1)
Поздние АГ, кровь (НРИФ)	86	30%*	190	68%* **	13	12%**	*p<0,01 (-7,7) **p<0,01 (12,5)
Все методы "+", кровь	43	15%	45	16%**	2	2%* **	*p<0,01 (3,9) **p<0,01 (3,2)
Анти-ВГЧ-6 IgM (ИФА) ВСЕГО	49	17%*	36	13%**	2	2%* **	*p<0,01 (4,4) **p<0,01 (3,8)
Анти-ВГЧ-6 IgG (ИФА)	129	45%*	243	87%* **	49	47%**	*p<0,01 (-9,2) **p<0,01 (7,4)
Анти-ВГЧ-6 IgM и IgG (ИФА)	29	10%*	36	13%**	1	1%* **	*p<0,01 (3,4) **p<0,01 (4,6)
Только анти-ВГЧ-6 IgM (ИФА)	20	40%*	0	0%	1	50%*	*p<0,05 (2,5) **p<0,01 (3,3)
Только анти-ВГЧ-6 IgG (ИФА)	100	33%*	207	71%* **	48	46%**	*p<0,01 (-7,5) **p<0,01 (4,2)
Анти-ВГЧ-6 IgG (ИФА), диагн. титры	85	58%	221	91%	24	47%	*p<0,01 (-7,5) **p<0,01 (4,2)
ВСЕГО МАРКЕРОВ	265	92,5%*	259	92,9%**	81	77,1%* **	*p<0,01 (-5,1) **p<0,01 (-5,8)

У клинически здоровых детей маркеры инфекции ВГЧ-6А/В выявляли достоверно реже – в 77,1% наблюдений против 92,5% (p< 0,01) у детей с клиническими проявлениями ОРИ и у 92,9 % детей с соматической патологией (p< 0,01, по критерию χ^2).

Суммарно наиболее часто у обследованных детей определяли ДНК ВГЧ-6А/В в мазках из ротоглотки, при этом у детей с инфекционной патологией и соматической патологией этот показатель достоверно чаще встречался, чем у клинически здоровых детей: 70% и 65% соответственно, против 31% (p<0,01). Для детей с соматической патологией было характерно выделение в мазках из ротоглотки не только ДНК ВГЧ-6, но и его ранних (31%) и поздних (16%) антигенов, что было достоверно чаще, чем с других групп.

Средние значения вирусной нагрузки в материале мазков из ротоглотки у клинически здоровых детей были в 3 раза меньше ($528,9 \pm 177,6$ копий/мл), чем у детей с соматической патологией ($15454,6 \pm 7152,1$ копий/мл) и в 4 раза меньше, чем у детей, госпитализированных с инфекционной патологией ($20833,4 \pm 6937,4$ копий/мл), различия статистически достоверны: $p < 0,05$ и $p < 0,05$ по критерию χ^2 , соответственно.

Применение прямых методов диагностики инфекции ВГЧ-6А/В в крови показало, что выделение ДНК ВГЧ-6А/В в титрах более $1,86 \lg$ копий/ 10^5 клеток достоверно чаще регистрируется у детей с инфекционной патологией, чем в других группах (таблица 3). Средние значения вирусной нагрузки в цельной крови у детей с острыми респираторными заболеваниями были достоверно выше ($1,16 \pm 0,07 \lg$ копий/ 10^5 клеток), чем у детей с соматической патологией ($0,44 \pm 0,098 \lg$ копий/ 10^5 клеток) и условно здоровых ($0,45 \pm 0,069 \lg$ копий/ 10^5 клеток), $p < 0,01$; по критерию χ^2 .

У детей с соматической патологией средний уровень ДНК ВГЧ-6А/В в крови не имел достоверных различий с группой здоровых детей. Однако, у детей данной группы наиболее часто, по сравнению с другими группами, определяли ранние антигены ВГЧ-6А/В в крови (БКМ) (30% против 18% у детей с ОРИ, $p < 0,05$; и 3% у здоровых, $p < 0,01$) и поздние антигены ВГЧ-6А/В в крови методом НРИФ (68% против 30% детей с ОРИ и 22% у здоровых, $p < 0,01$). Полученные данные позволяют рекомендовать использование методов выделения ранних (БКМ) и поздних (НРИФ) антигенов ВГЧ-6А/В в качестве дополнительных для диагностики активных форм инфекции ВГЧ-6А/В в группе детей с ежемесячными ОРИ.

Высокие уровни анти-ВГЧ-6А/В IgM достоверно чаще обнаруживали у детей с острыми состояниями (17%) и с ежемесячными инфекциями органов респираторного тракта (13%), по сравнению с клинически здоровыми детьми ($p < 0,01$, по критерию χ^2). При этом изолированное выявление IgM (без IgG) зафиксировано только в группе детей с ОРИ (7%) и клинически здоровых (1%).

Доля пациентов, у которых была выделена ДНК ВГЧ-6А/В в материале мазков из ротоглотки и в крови достоверно снижалась с возрастом - от 76% и 86%, у детей младше 4 лет до 37% и 36% - у детей 7 лет и старше, соответственно (рис.7).

Средние значения вирусной нагрузки ДНК ВГЧ-6А/В в крови у детей младше 4 лет были достоверно выше ($1,32 \pm 0,08 \lg$ копий/ 10^5 клеток), чем у детей от 4 до 7 лет ($0,46 \pm 0,05 \lg$ копий/ 10^5 клеток) и от 7 лет и старше ($0,32 \pm 0,07 \lg$ копий/ 10^5 клеток), $p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента. Динамика вирусной нагрузки в слюне имела сходные тенденции, но статистического подтверждения эти тенденции не получили.

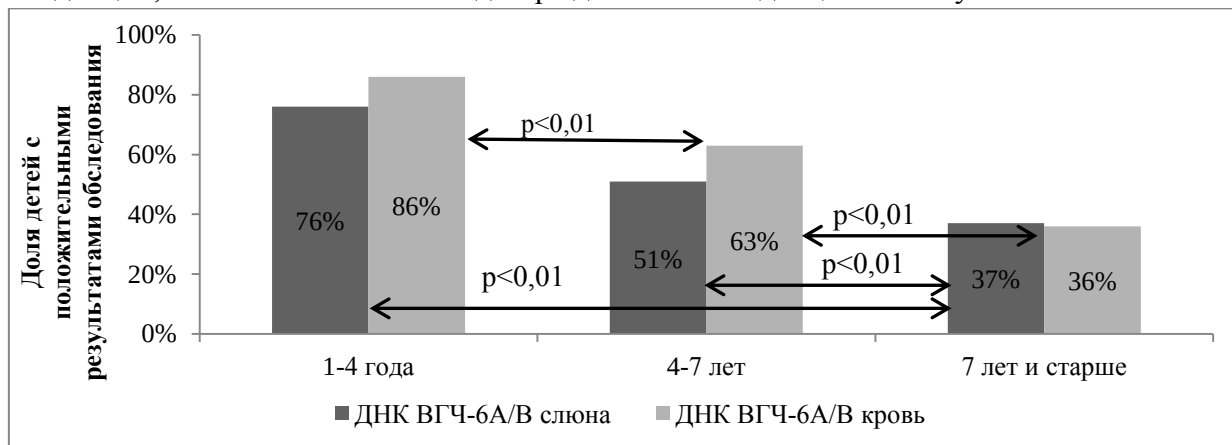


Рисунок 7. Выделение ДНК ВГЧ-6А/В в различных материалах в зависимости от возраста (p по критерию χ^2).

При ранжировании уровня вирусной нагрузки у детей различных клинических групп установлено, что ни одного условно здорового ребенка вирусная нагрузка в крови не превышала $1,86 \lg$ копий/ 10^5 клеток. Это позволило утверждать, что вирусная нагрузка в крови от $1,86 \lg$ копий/ 10^5 клеток и выше свидетельствует о течении активной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В (рис.8).

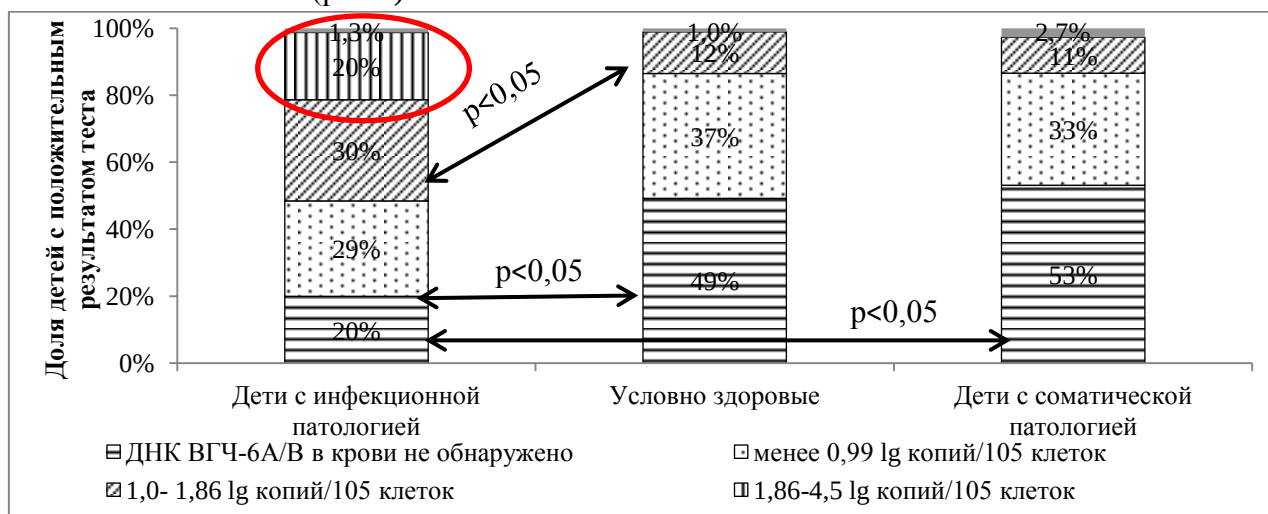


Рисунок 8. Уровни ДНК ВГЧ-6А/В в крови обследованных детей (р по критерию χ^2).

Мы проанализировали спектр лабораторных маркеров инфекции ВГЧ-6А/В, выделенных от пациентов, у которых вирусная нагрузка в крови составила $4,0 \lg/10^5$ копий и выше с целью диагностики хромосомной интеграции ВГЧ-6А/В. В разработку были отобраны материалы от 10 пациентов (3М/7Ж). Из них 7– пациенты с лихорадочными состояниями; 2 ребенка с неиммунной нейтропенией, направленные гематологом для исключения герпесвирусных инфекцией, 1 девочка из группы условно здоровых. У 7 из 10 обследованных дополнительно пациентов была обнаружена ДНК ВГЧ-6А/В в ногтевых пластинках и волосяных фолликулах. Что позволило подтвердить хромосомную интеграцию ВГЧ-6А/В в этой группе. У всех пациентов, с выделением ДНК ВГЧ-6А/В в ногтевых пластинках и волосяных фолликулах вирусная нагрузка в крови была не менее $4,6 \lg/10^5$ клеток. У детей, не имевших хи-статуса с ВГЧ-6А/В вирусная нагрузка в крови по ВГЧ-6А/В составила от 4,0 до $4,3 \lg/10^5$ клеток. Через месяц проводимой терапии и динамического наблюдения состояния большинства пациентов (8 из 10) улучшилось, самочувствие клинически здоровой девочки не страдало, только у детей с неиммунной нейтропенией показатели лейкоцитарной формулы оставались без динамики. При этом у тех детей, у которых не была обнаружена ДНК ВГЧ-6А/В в волосяных фолликулах и ногтевых пластинках при первом обследовании, вирусная нагрузка в крови и материале мазка из ротоглотки снизилась, при повторном исследовании не выявлены ранние и поздние белки ВГЧ-6А/В (быстрым культуральным методом и непрямой реакцией иммунофлюоресценции) и увеличились уровни анти-ВГЧ-6 IgG в крови при исчезновении анти-ВГЧ-6 IgM. Тогда как у пациентов с хромосомной интеграцией ВГЧ-6А/В динамики вирусной нагрузки в различных средах, а также серологических показателей зафиксировано не было (рис.9).



Рисунок 9. Диагностика хромосомной интеграции ВГЧ-6А/В.

Для подтверждения наследуемого характера хромосомной интеграции ВГЧ-6А/В проводили обследование ближайших родственников (родителей, сибсов, дедушек и бабушек) для выделения ДНК ВГЧ-6А/В в ногтевых пластинах и волосяных фолликулах. Дополнительно обследовано еще 11 человек в возрасте от 32 до 65 лет, 5 мужчин и 6 женщин из 5 семей. Хромосомная интеграция ВГЧ-6А/В была подтверждена у 5 человек – 3 мужчин и 2 женщин. Таким образом, была установлена передача хромосомно-интегрированного ВГЧ-6А/В в 5 семьях от отца к сыну – 3 случая, от отца дочери – 3 случая, в 1 семье от матери сыну и в 1 семье от матери к дочери. Суммарное количество пациентов с подтвержденной наследуемой хромосомной интеграцией составило 12 человек (7 детей – 3 мальчика и 4 девочки и 5 взрослых – 3 мужчин и 2 женщины), что составило 0,9% от все обследованных и полностью согласуется с международными данными.

Актуальность поиска дополнительных методов подтверждения активности инфекции ВГЧ-6А/В, кроме определения ДНК ВГЧ-6А/В в крови, обусловлена тем, что почти у 1/3 детей с классическими клиническими проявлениями острой инфекции ВГЧ-6А/В и у 1/3 детей с ежемесячными ОРИ, уровень ДНК ВГЧ-6А/В в крови соответствовал уровню, выявленному у клинически здоровых детей.

Углубленный анализ лабораторных маркеров инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей с вирусной нагрузкой менее $1,86 \lg$ копий/ 10^5 клеток, позволил выделить методики, которые целесообразно использовать у пациентов с клиническими проявлениями респираторной инфекции, госпитализированных в стационар и у детей с ежемесячными ОРИ при выявлении низких ДНК ВГЧ-6А/В в крови, для подтверждения диагноза активных форм инфекции ВГЧ-6 А/В (таблица 4).

Таблица 4 - Сравнительная характеристика лабораторных маркеров инфекции ВГЧ-6А/В у детей обследованных групп с установленным уровнем ДНК ВГЧ-6А/В в крови менее 1,86 Ig копий/10⁵ клеток

Лабораторные маркеры инфекции ВГЧ-6А/В	Дети с инфекционной патологией (n=78)		Дети с соматической патологией (n=31)		Условно здоровые дети (n=45)		p (критерий χ^2)
	n	%	n	%	n	%	
ДНК ВГЧ-6, мазок из ротоглотки (ПЦР)	65	81%*	24	78%**	21	46%* **	*p<0,01 (4,3) **p<0,05 (2,4)
Ранние АГ, кровь (БКМ)	11	14%	12	39%*	2	4%*	*p<0,01 (3,7)
Поздние АГ, кровь (НРИФ)	21	28%	17	55%*	7	16%*	*p<0,01 (3,8)
Анти-ВГЧ-6 IgM (ИФА)	10	13%*	1	3%	0	0%*	*p<0,01 (3,4)
Анти-ВГЧ-6 IgG (ИФА)	38	49%*	29	94%**	32	71%** *	**p<0,05 (2,5) *p<0,01 (-2,5)
Анти-ВГЧ-6 IgM и IgG (ИФА)	7	9%*	1	3%	0	0%*	*p<0,05 (2,5)
Только анти-ВГЧ-6 IgM (ИФА)	3	4%	0	0%	0	0%	
Только анти-ВГЧ-6 IgG (ИФА)	31	40%*	29	94%**	32	71%* **	*p<0,01 (-3,4) **p<0,05 (2,8)
Анти-ВГЧ-6 IgG (ИФА), диагностические титры	25	32%	28	90%*	17	38%*	*p<0,01 (5,9)

Таким образом, при выявлении ДНК ВГЧ-6А/В менее 1,86 Ig копий/10⁵ клеток крови у пациентов с лихорадкой, лимфопролиферативным синдромом, тонзиллофарингитом подтверждающими тестами являются выделение ДНК ВГЧ-6А/В в материале мазка из ротоглотки более 10³ копий/мл и анти-ВГЧ-6 IgM (ИФА). Исследование уровней анти-ВГЧ-6 IgG в этой группе детей имеет значение только при одновременном определении анти-ВГЧ-6 IgM.

Для пациентов с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта с субфебрильной или нормальной температурой, лимфопролиферативным синдромом, нейтропенией важным тестом для подтверждения активности инфекции ВГЧ-6А/В, кроме определения ДНК ВГЧ-6А/В в материале мазков из ротоглотки более 10³ копий/мл, является выделение ранних (БКМ) и поздних антигенов (НРИФ) ВГЧ-6А/В в крови, а также анти-ВГЧ-6 IgG в диагностических титрах (ИФА). Повышение уровня анти-ВГЧ-6 IgM в этой группе детей в наших наблюдениях не встречалось, поэтому мы считаем возможным не включать этот тест в перечень необходимых для диагностики в этой группе детей.

Уровень вирусной нагрузки различался в зависимости от клинической формы инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В: высокая вирусная нагрузка в крови характерна для внезапной экзантемы, фебрильных судорожных приступов, сочетанной формы (внезапная экзантема и судорожный приступ). Диагностика этих форм в первую очередь клиническая, а этиологический диагноз может быть подтвержден единственным методом исследования – обнаружением ДНК ВГЧ-6А/В при исследовании крови пациента. Наибольшую сложность для диагностики представляют неспецифические формы инфекции ВГЧ-6А/В, у детей более старшего возраста: лимфаденит, тонзиллофарингит, инфекционный мононуклеоз, которые часто являются следствием реактивированной инфекции ВГЧ-6А/В или сочетанной герпесвирусной инфекции. Именно эти формы

сопровождаются выделением низких уровней ДНК ВГЧ-6А/В и требуют подключения дополнительных методов диагностики

При сочетанных герпесвирусных инфекциях (82% - ВЭБ, 7% - ВПГ-1; 11% - ВЭБ, ВПГ-1, ЦМВ) вирусная нагрузка в крови пациентов с инфекцией ВГЧ-6А/В была достоверно ниже ($0,6 \pm 0,06$ lg копий/ 10^5 клеток) по сравнению с детьми, переносящими моно-инфекцию ВГЧ-6А/В ($0,9 \pm 0,1$ lg копий/ 10^5 клеток), $p < 0,05$ по критерию Стьюдента.

Данные полученные в ходе исследования позволили впервые в Российской Федерации сформулировать новый алгоритм диагностики инфекции ВГЧ-6А/В с учетом хромосомной интеграции ВГЧ-6А/В (рис.10).

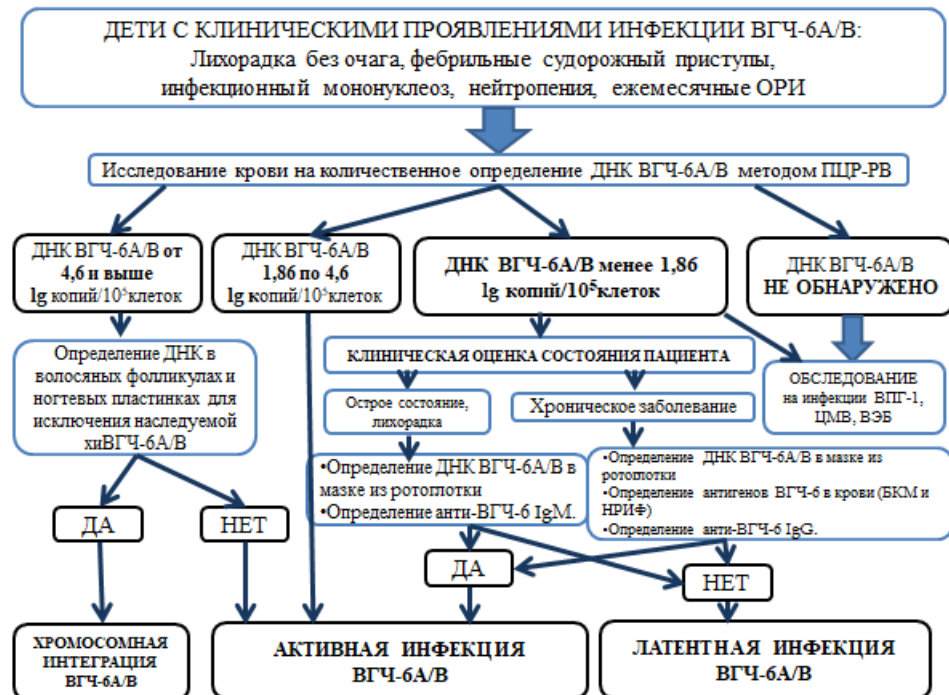


Рисунок 10. Алгоритм диагностики различных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей

Таким образом, ключевым методом диагностики активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, является количественное определение ДНК ВГЧ-6А/В в крови, позволяющее диагностировать хромосомную интеграцию ВГЧ-6А/В, а также активные формы инфекции при наличии клинической манифестации и латентные при ее отсутствии. В ряде случаев (низкий уровень вирусной нагрузки в крови при наличии клинически манифестных форм, установленный факт сочетанной герпесвирусной инфекции, характер течения заболевания) требуется подключение дополнительных, экспериментальных методов обследования для обнаружения антигенов ВГЧ-6А/В в крови (быстрый культуральный метод, непрямая реакция иммунофлюоресценции), определение специфических анти-ВГЧ-6 IgM и IgG.

Особенности формирования манифестных формы инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей

С целью определения частоты развития клинически манифестных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей был проведен анализ данных анамнеза детей, с различной соматической патологией и подтвержденной инфекцией ВГЧ-6А/В (реактивация и латентные формы).

При анализе данных анамнеза 264 детей с подтвержденной реактивированной и латентной инфекцией ВГЧ-6А/В было установлено, что только у 22% - в анамнезе были четкие указания на перенесенные специфические формы: из них внезапная экзантема (8%), фебрильный судорожный приступ (3%), менингит и менингоэнцефалит (1%), инфекционный

мононуклеоз – 11%. У 15% детей в анамнезе были указания на неспецифические формы: у 5% детей инфекция ВГЧ-6А/В манифестировала с проявлений изолированного шейного лимфаденита; у 8% - в виде острого респираторного заболевания с лихорадкой до 39,5С и поражением верхних отделов респираторного тракта; у 5% детей – с проявлений стоматита. У остальных 63% детей (66% в группе реактивированной и 51% в группе латентных инфекций), в анамнезе не было указания на перенесенные ранее клинически манифестные формы инфекции ВГЧ-6. У детей, развивших в последствие реактивацию инфекции ВГЧ-6, в 2 раза чаще в виде манифестных форм возникали фебрильный судорожный приступ, изолированный лимфаденит по сравнению с детьми, сформировавшими латентные формы (различия статистически недостоверны). Манифестная форма в виде внезапной экзантемы и стоматита достоверно чаще встречалась в анамнезе у детей с латентными формами ВГЧ-6А/В (критерий χ^2 5.328, $p=0,0221$).

На основании полученных данных анамнеза детей с различными формами инфекции ВГЧ-6А/В, а также установленный факт выявления ДНК и/или антигенов ВГЧ-6А/В и/или анти-ВГЧ-6 IgM у 48 условно здоровых детей была сформулирована гипотеза взаимосвязи манифестных проявлений инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В и индивидуальных, генетически детерминированных особенностей распознавания вируса иммунной системой хозяина. Для подтверждения гипотезы были изучены одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов клеточных рецепторов и их сигнальных молекул для взаимодействия с вирусом – TLR9: -1486 T>C, TLR3 908T>C, NLRP3 2107C>A; противовирусных белков – MxA G-88T, MxA C-123A, IFITM3 rs12252; генов цитокинов – TNF: -238 G>A, TNFG-308A; генов рецепторов клеточной иммунорегуляции CCR5delta32, CCR5 -2554G>T, CCR5 -2459A>G. В основе анализа лежал расчет относительных рисков развития манифестных клинических проявлений инфекции ВГЧ-6А/В у носителей неблагоприятных аллелей исследованных генов. При величине показателя выше 1,0 риск развития ВГЧ-6А/В инфекции у носителей данной аллели считался высоким. В ходе проведенного анализа было показано, что у детей в возрасте младше 4 лет с клиническими проявлениями ВГЧ-6А/В инфекции достоверно чаще встречаются генотип GT для MxA: -88 G>T (коэффициент относительного риска RR=5,0; $p=0,04$, критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие Йейтса) и генотип CT для MxA: -123 C>A (коэффициент относительного риска RR=4,38; $p<0,05$, критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие Йейтса). Дети, развернувших неспецифические клинические проявления ВГЧ-6А/В инфекции, достоверно чаще являлись носителями генотипа GT для MxA: -88 G>T (коэффициент относительного риска RR=2,96; $p=0,04$, критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие Йейтса=4,23). В группе детей 4 лет и старше с манифестными формами ВГЧ-6А/В инфекции достоверно чаще встречался генотип GG для полиморфизма CCR5:-2554 G>T (коэффициент относительного риска RR=1,89; $p=0,047$, критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие Йейтса=3,963).

Таким образом, при первичном инфицировании ВГЧ-6А/В манифестные формы в вариантах классических клинических форм (внезапная экзантема, фебрильный судорожный приступ, инфекционный мононуклеоз) развиваются у 22% пациентов, у 15% - заболевание протекает под маской ОРВИ, у 63% - бессимптомно. Развитие клинически манифестных форм инфекции ВГЧ-6А/В связано с возрастом ребенка на момент инфицирования ВГЧ-6А/В, а также со структурными и функциональными характеристиками интерферон индуцированного белка MxA и рецептора хемокина C5, детерминированными индивидуальными генетическими особенностями каждого конкретного индивидуума.

Клинико-лабораторная характеристика инфекции ВГЧ6-А и ВГЧ6-В.

Для изучения клинических проявлений инфекции, вызванной ВГЧ-6А и ВГЧ-6В был дополнительно исследован материал от 59 детей в возрасте от 1 до 10 лет, у которых была выделена ДНК ВГЧ-6А/В в крови, из них условно здоровыми были 14 человек.

Группы были сопоставимы по гендерному и возрастному составу. В наших наблюдениях по данным молекулярно-генетических методов исследования ВГЧ-6А был выявлен у 47% (27 детей), ВГЧ-6В – у 53% (31). Несмотря на то, что у всех обследованных детей была обнаружена ДНК ВГЧ-6А/В в крови, у 1 больного ОРИ (2%) не удалось установить вариант вируса. У пациентов с манифестными формами инфекции преобладал ВГЧ-6А – 55,5% (25), ВГЧ-6В – у 42,2% (19) и у одного ребенка вариант вируса был не установлен. У клинически здоровых преобладал ВГЧ-6В (12 из 14 обследованных). Среди пациентов в возрасте от 1 года до 3 лет 11 мес 30 дней преобладал ВГЧ-6А – 58% (18), ВГЧ-6В выявлен у 39% (12). В группе детей 4 лет и старше ВГЧ-6В встречался чаще, чем ВГЧ-6А – у 68,7% (19) и 31,3% (9) соответственно. Различия по группам статистически достоверны ($p < 0,05$; точный двусторонний критерий Фишера). При сопоставлении данных анамнеза и клинических проявлений ВГЧ-6А и ВГЧ-6В инфекции на момент включения пациентов в исследование установлено, что при инфекции ВГЧ-6А достоверно чаще, чем при инфекции ВГЧ-6В, развиваются такие формы заболевания как внезапная экзантема (48% против 8%, $p < 0,05$) и фебрильные судорожные приступы (64% против 31%, $p < 0,05$). Анализ гематологических показателей продемонстрировал, что для инфекции ВГЧ-6А характерна более выраженная нейтропения (у 40% против 5%) и тромбоцитопения (у 40% против 10%) ($p = 0,04$ и $p = 0,01260$; точный двусторонний критерий Фишера).

Для выявления клинических особенностей течения инфекции ВГЧ-6, вызванной различными типами вируса, было проведено сравнения частоты встречаемости основных симптомов заболевания (рис.11).

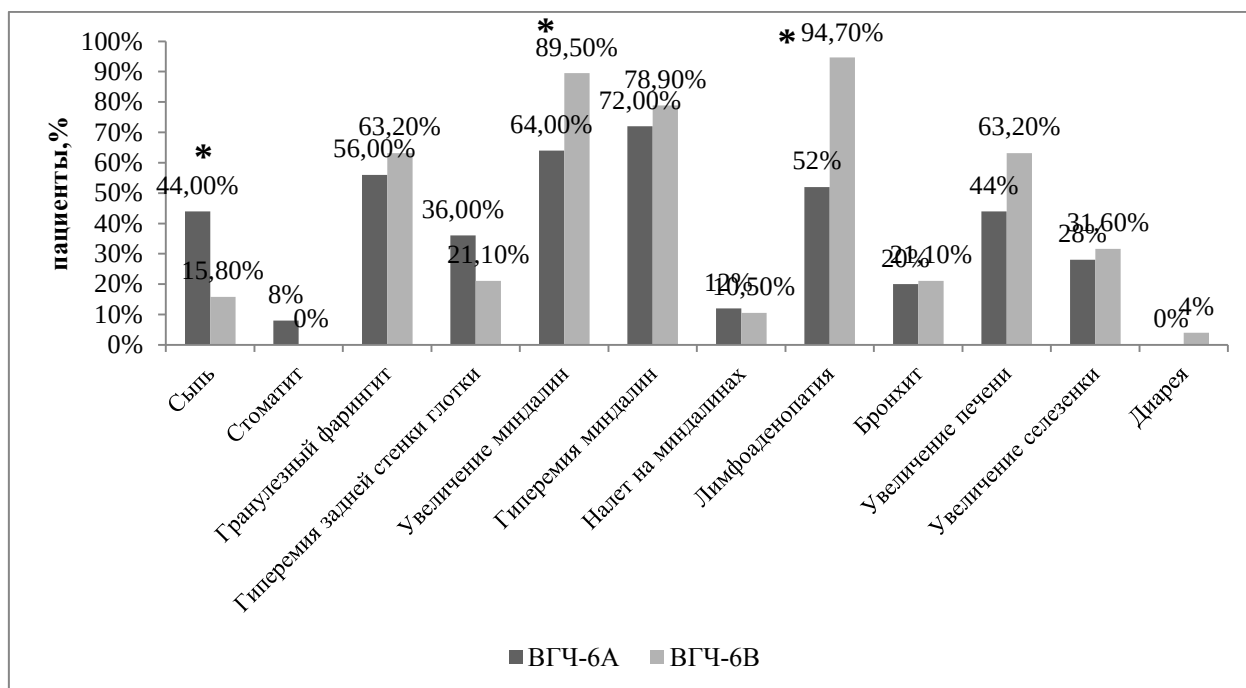


Рисунок 11. Клинические проявления инфекции ВГЧ-6А и ВГЧ-В, *-статистически значимая разница ($p < 0,05$, критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие)

В ходе проведенного анализа было установлено, что при инфекции ВГЧ-6А достоверно чаще встречается инфекционно-аллергическая сыпь – 44% против 15% ($p < 0,05$), а при инфекции ВГЧ-6В – лимфопролиферативный синдром в виде увеличения небных миндалин – у 89,5% против 64% ($p < 0,05$) и периферических лимфоузлов – у 94% против 52% ($p < 0,01$). Также было отмечено, что более характерными симптомами для инфекции ВГЧ-6В является увеличение печени (63%), а для инфекции ВГЧ-6А – выраженный катаральный синдром (78%).

У детей в возрасте от 1 года до 3 лет 11 мес 30 дней инфекция ВГЧ-6А чаще проявляется инфекционно-аллергической сыпью (50%), стоматитом (11%), фебрильными судорожными приступами (44%). В то время как инфекция ВГЧ-6В у детей младше 4 лет достоверно чаще проявлялась конъюнктивитом - 25% ($p<0,05$) и увеличением периферических лимфоузлов - 92% ($p<0,05$). У детей 4 лет и старше - явлениями гранулезного фарингита - 79%, гипертрофией небных миндалин – 100%, увеличением периферических лимфоузлов – 100% ($p<0,01$; критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие) и селезенки – 21% ($p<0,05$; критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие) и фебрильные судорожные приступы были чаще связаны с инфекцией ВГЧ-6В (5% против 0%). В то время, как симптомокомплекс инфекционного мононуклеоза в этой возрастной группе чаще вызывался ВГЧ-6А. Проведенный анализ позволил сформулировать клинко-лабораторные особенности инфекции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, представленные в таблица 5.

Таблица 5 - Характеристика инфекции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В

ПРИЗНАК		ВГЧ-6А	ВГЧ-6В
Возраст пациентов		Выявляется у пациентов разного возраста	Преобладает в возрастной группе детей 4 лет и старше
Клинические формы течения инфекции	<i>Фебрильные приступы</i>	++	+
	<i>Внезапная экзантема</i>	+++	+
	<i>Инфекционный мононуклеоз</i>	+	+
Стоматит		младше 4 лет	-
Конъюнктивит		-	младше 4 лет
Катаральный синдром		младше 4 лет +++	4 года и старше ++
Гипертрофия небных миндалин		+	+++
Региональная лимфаденопатия		+	+++
Гепатолиенальный синдром		младше 4 лет	Во всех возрастных группах+
Тромбоцитопения		++	+
Нейтропения		+++	++

Итак, инфекция ВГЧ-6А и ВГЧ-6В отличаются как по лабораторным, так и по клиническим параметрам. ВГЧ-6А регистрируется чаще, чем ВГЧ-6В и преобладает в возрастной группе детей от 1 года до 3 лет 11 мес 30 дней. Фебрильные судорожные приступы наиболее часто выявлены у пациентов с инфекцией ВГЧ-6А. В то время как инфекция ВГЧ-6В сопровождается более выраженным лимфопролиферативным синдромом.

Клинические особенности течения острой первичной, реактивированной и латентной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей с различной соматической и инфекционной патологией

Для выявления особенностей клинического течения различных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, нами проведен анализ течения заболевания у 613 детей из них 286 детей, госпитализированных в детское инфекционное отделение с клиническими проявлениями ОРИ (у 84 - острая первичная инфекция ВГЧ-6, у 32 - реактивированная форма, у 79 – латентная, у 91 – маркеров инфекции ВГЧ-6А/В и других герпесвирусов)

инфекций выявлено не было), 279 детей, с различной соматической патологией прошедших комплексное обследование амбулаторно (у 2 детей – острая первичная инфекции ВГЧ-6А/В, у 151 пациентов - реактивированная форма, у 73 – латентная, у 53 – маркеров инфекции ВГЧ-6А/В и других герпесвирусных инфекций выявлено не было), 163 ребенка с воспалительными заболеваниями суставов (у 81 пациента установлена активная ГВИ, у 82 – маркеры активной ГВИ не выявлены) и 48 условно здоровых детей с выявленной ДНК ВГЧ-6А/В в крови. Показано, что острая первичная инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В, достоверно чаще встречалась у пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРИ, реактивированная у детей с хронической соматической патологией, латентная – у клинически здоровых ($p < 0,01$, по критерию χ^2 , рис.12).

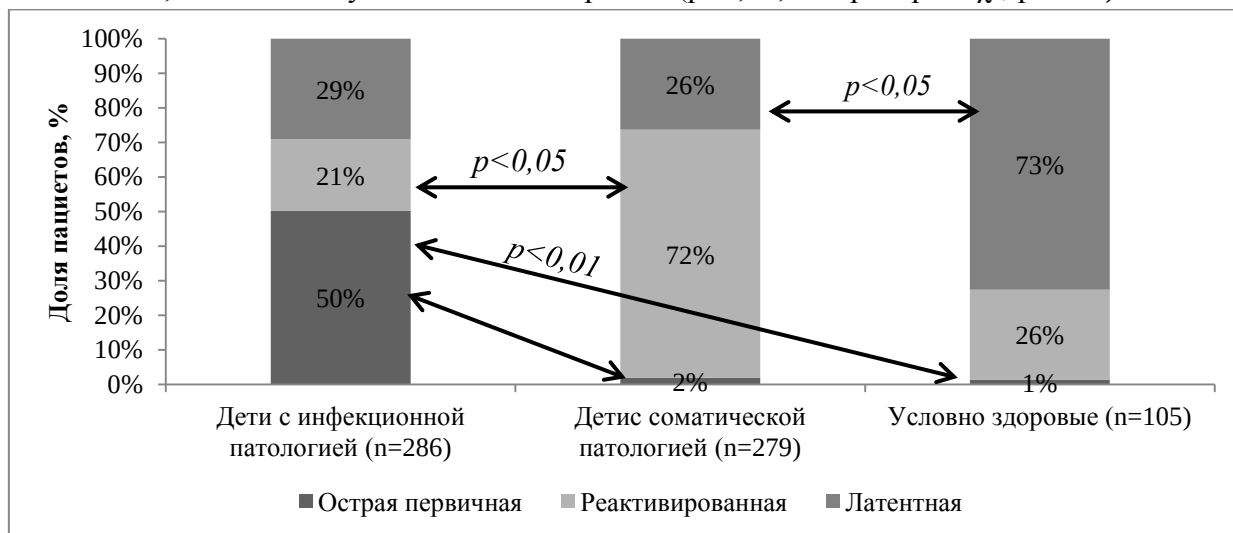


Рисунок 12. Формы инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у обследованных детей.

Для описания клинических особенностей течения острых первичных и реактивированных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, был проведен анализ клинических форм у детей, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРИ (рис.13).

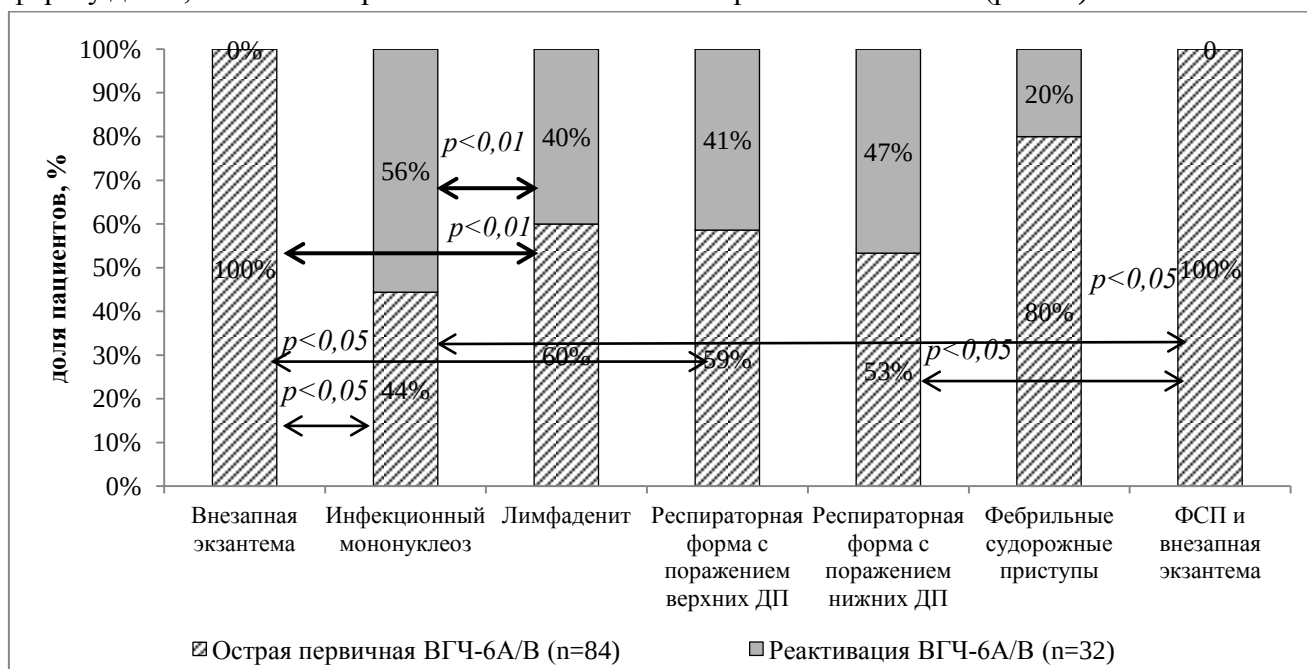


Рисунок 13. Доля острой первичной и реактивированной инфекции ВГЧ-6А/В у детей с зависимости от клинической формы.

Внезапная экзантема и сочетанная форма (внезапная экзантема и фебрильные судорожные приступы) диагностирована только в виде острой первичной инфекции. Частота выявления респираторной формы и инфекционного мононуклеоза в группе детей с реактивированными формами инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, была достоверно выше, чем в группе с острыми первичными вариантами. Только инфекционный мононуклеоз чаще встречался в виде реактивированной инфекции ВГЧ-6А/В, чем острой первичной. При всех остальных клинических вариантах инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, преобладали острые первичные варианты. В ходе анализа гематологических показателей при поступлении и при выписке пациентов с острой первичной и реактивированной инфекцией, вызванной ВГЧ-6А/В, установлено, что острая первичная инфекция по сравнению с реактивированной достоверно чаще сопровождается относительной тромбоцитопенией (в 34% случаев против 18% при поступлении, $p < 0,05$ по критерию χ^2 и в 27% случаев против 12% при выписке, $p < 0,05$ по критерию χ^2) и снижением абсолютного количества нейтрофилов по возрасту (в 18% случаев против 6% при поступлении, $p < 0,05$ по критерию χ^2 и в 49% случаев против 12% при выписке, $p < 0,01$ по критерию χ^2).

При анализе клинических симптомов заболевания у пациентов с острой первичной, реактивированной и латентной формами (рис.14) показано, что у детей с активными формами достоверно чаще встречался и был более выражен лимфопролиферативный синдром: явления гранулезного фарингита, увеличение небных миндалин, региональная лимфоаденопатия.

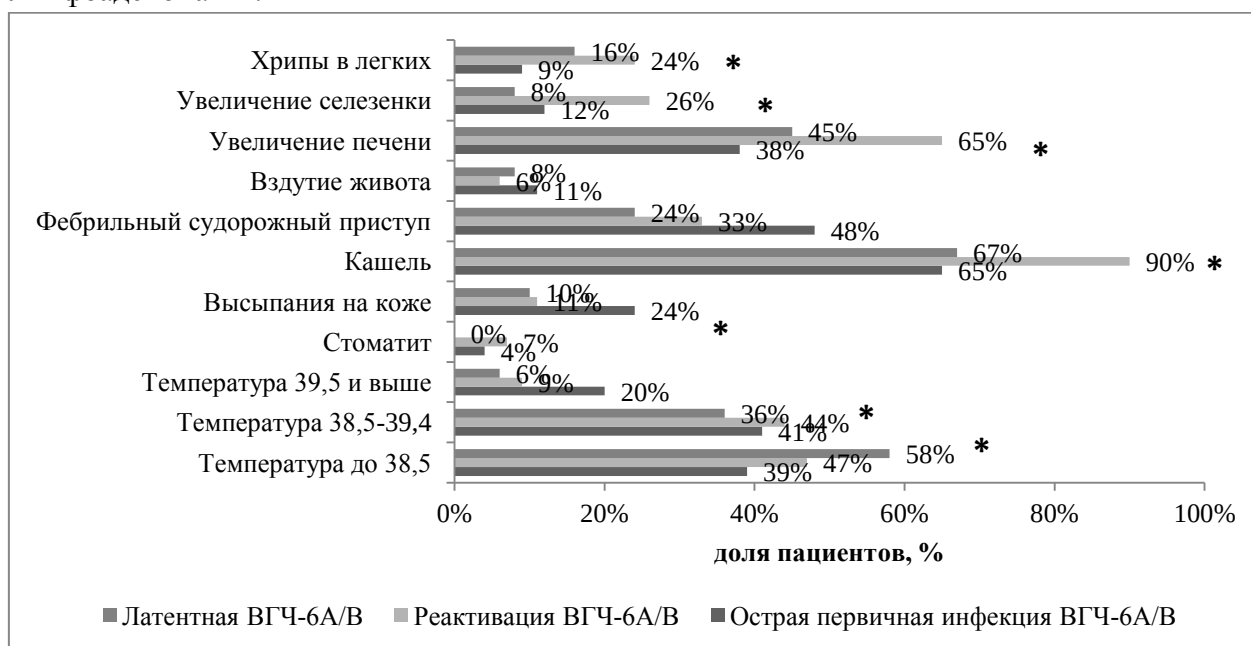


Рисунок 14. Симптомы, выявленные у пациентов с острой первичной, реактивированной и латентной инфекцией ВГЧ-6А/В.

У детей с латентной инфекцией ВГЧ-6А/В достоверно чаще выявлены симптомы поражения нижних дыхательных путей: жесткое дыхание и хрипы в легких (47%). У детей младше 4 лет лихорадочный синдром более выражен у пациентов с активными формами ВГЧ-6А/В (62%), чем с латентными - 36% ($p < 0,05$ по критерию χ^2). Гипертрофия небных миндалин наиболее выражена у детей возрастной группы от 4 до 7 лет с активными формами ВГЧ-6А/В, по сравнению другими группами (70% против 30% $p < 0,05$ по критерию χ^2). Региональная лимфоаденопатия у пациентов с активными формами ВГЧ-6А/В наиболее часто встречается и более выражена в возрасте от 4 лет и старше (62%), по

сравнению с латентными формами ВГЧ-6А/В -21% ($p<0,05$ по критерию χ^2). Симптомы дисфункции ЖКТ регистрировали у 12% пациентов с активными формами ВГЧ-6А/В только в возрасте младше 4 лет. Гепатолиенальный синдром встречался в 63% случаев и был наиболее выражен у пациентов с активными формами ВГЧ-6А/В в возрастной группе от 4 до 7 лет. Симптомы поражения нижних отделов органов респираторного тракта не были характерны для детей с активными формами инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В (20%) и чаще выявлены у пациентов младше 4 лет (60%).

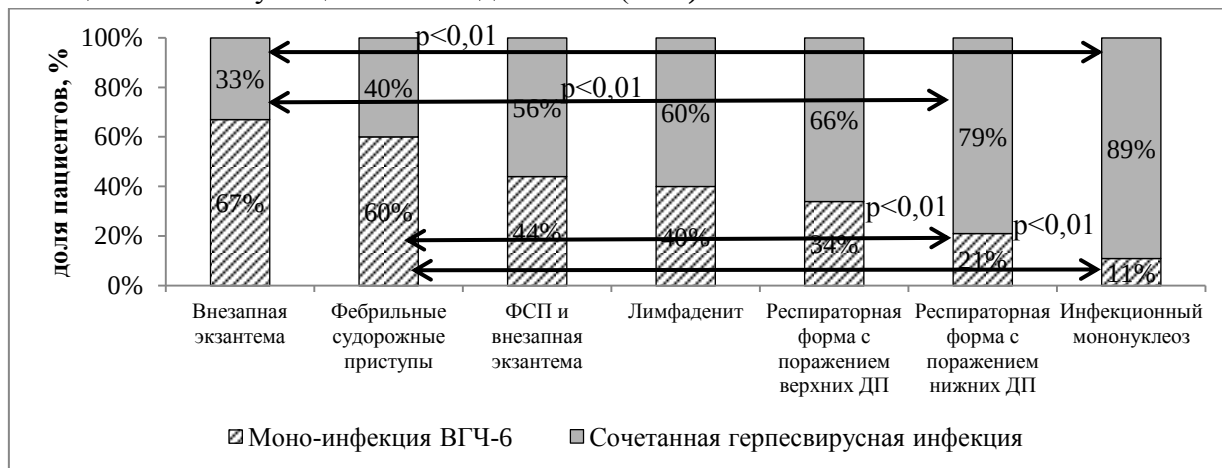


Рисунок 15. Доля моноэтиологичной инфекции ВГЧ-6А/В и сочетанных инфекций с другими герпесвирусами у детей с зависимости от клинической формы заболевания.

Доля активных моно-ВГЧ-6А/В инфекций с возрастом уменьшалась с 47% до 33%, доля сочетанных инфекций ВГЧ-6А/В с латентными формами других герпесвирусных инфекций - увеличивалась. Доля сочетанных активных форм инфекции ВГЧ-6А/В с активными формами других герпесвирусных инфекций во все возрастные периоды занимали среднее положение и составляли 25%-44%. Различия между группами статистически не достоверны.

При анализе клинических форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В показано, что наиболее часто моноинфекция ВГЧ-6А/В протекала в форме внезапной экзантемы и фебрильных судорожных приступов (рис.15).

Выявлена тенденция, свидетельствующая о том, что при тяжелых и сочетанных формах инфекции (внезапная экзантема и фебрильные судорожные приступы) доля микст-инфекций увеличивалась по сравнению с моно-формами – от 33% до 56%. Такая же тенденция обнаружена при анализе клинических проявлений респираторной формы: при поражении верхних дыхательных путей доля микст инфекций была 66%, при поражении нижних дыхательных путей – увеличивалась почти до 80%

У 1/3 пациентов с острой первичной инфекцией ВГЧ-6А/В и у 1/2 с реактивацией инфекции ВГЧ-6А/В регистрировали острое лихорадочное состояние с неспецифическими симптомами поражения органов респираторного тракта воспалительного характера с поражением верхних дыхательных путей (68%) и нижних дыхательных путей (32%). Эти данные навели нас на мысль о возможности существования клинической формы инфекции ВГЧ-6А/В, протекающей под маской острого респираторного заболевания.

Для подтверждения данной гипотезы было проведено исследование методом ПЦР материала мазка из ротоглотки в первые 48 часов от начала заболевания у 171 ребенка – 63 пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРВИ и подтвержденной инфекцией ВГЧ-6А/В и 108 клинически здоровых в тот же период времени на наличие ДНК и РНК респираторных вирусов и бактериальных возбудителей в (*Streptococcus.supp.*, *Staphylococcus supp.*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus*

parainfluenzae, микоплазмы пневмония, хламидофиллы пневмония). Среди них лишь у 15 детей не было обнаружено ДНК и РНК тестируемых возбудителей респираторных инфекций. Из них у 5 в материале мазков из ротоглотки были обнаружены НК бактериальных возбудителей: пиогенного стрептококка группы А, стафилококков, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*. У 10 детей оставшихся детей в возрасте от 1 года 7 месяцев до 7 лет (5 девочек и 5 мальчиков) из всех исследуемых возбудителей были определены только маркеры герпесвирусных инфекций. У 3 из 10 детей диагностированы специфические проявления герпесвирусных инфекций – внезапная экзантема, фебрильный судорожный приступ, инфекционный мононуклеоз. У оставшихся 7 пациентов ведущими клиническими проявлениями заболевания были: лихорадка до 38,5°C – у 2 и выше 38,5°C – у 5 детей. Кашель выявлен у 5 детей. При осмотре поражение верхних дыхательных путей – у всех 7 пациентов (явления тонзиллофарингита у 7, конъюнктивит у 1), кашель – у 4 детей; увеличение миндалин 2 степени – у 6 детей, 3 степени – у 1; гепатомегалия – у 4 детей; вздутие живота – у 1. При анализе лабораторных маркеров у 7 обследованных детей установлены следующие клинко-лабораторные формы ВГЧ-6А/В инфекции: острая первичная инфекция - у 4, реактивация - у 3; у 4 - микст формы: 2 латентные ВПГ-1 и ЦМВ и реактивация ВЭБ. Исключив пациентов с лабораторными маркерами других герпесвирусных инфекций, мы можем говорить о наличии у 4 детей (2 мальчика и 2 девочки от 1 года 3 месяцев до 3 лет) лабораторно-подтвержденной респираторной моно-инфекции ВГЧ-6: 2 острый первичный вариант и 2 - реактивированный. Единственный ребенок, у которого был расшифрован генетический вариант ВГЧ-6А/В, переносил инфекцию, вызванную ВГЧ-6В. Таким образом, нами описано существование новой клинической формы инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, протекающей с поражением органов респираторного тракта, то есть острого респираторного заболевания.

Для описания особенностей инфекции ВГЧ-6А/В у детей с патологией центральной нервной системы было дополнительно обследовано 34 ребенка (19М/15Д) от 1 до 8 лет с тяжелой патологией ЦНС: детский церебральный паралич, тетрапарез – 16, детский церебральный паралич, парапарез - 4, гидроцефалия – 4, задержкой психо-речевого развития – 10. Судорожный синдром наблюдался у 17 детей, из них только у 4 в виде фебрильных судорожных приступов. Ежемесячные ОРИ переносили 8 детей. Маркеры герпесвирусных инфекций выявлены у 30 пациентов (88% обследованных), из них маркеры инфекции ВГЧ-6А/В – у 17 детей (56% от всех ГВИ). Активные формы (реактивация инфекции ВГЧ-6А/В) установлены у 5 пациентов (1/3 пациентов с установленной инфекцией ВГЧ-6, 15% от всех обследованных), из которых 4 предъявляли жалобы на частые ОРИ. Среди детей с активными формами инфекции ВГЧ-6А/В судорожный синдром установлен только у 1. Также было проанализировано наличие инфекции ВГЧ-6А/В у 95 детей с ФСП. У детей с тяжелой органической патологией ЦНС достоверно чаще определились маркеры ЦМВ (58% против 23% у группы ФСП $p < 0,05$, критерий χ^2) и ВПГ-1 инфекции (42% против 8% у группы ФСП $p < 0,05$, критерий χ^2), тогда, как у пациентов с ФСП – маркеры ВГЧ-6А/В инфекции (98% против 67% $p < 0,05$, критерий χ^2). Активные формы герпесвирусных инфекций, требующие подключения противовирусной терапии были выявлены у 85% детей с ФСП и только у 1 ребенка с судорожным синдромом на фоне органической патологии ЦНС. Среди активных форм герпесвирусных инфекций у пациентов с ФСП ведущая роль принадлежала ВГЧ-6А/В – 79%, протекавшей в моно-варианте (62%) и в 38% в различных сочетаниях, чаще всего с ВЭБ и ЦМВ.

При анализе клинической картины течения инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей, госпитализированных в стационар с клиническими проявлениями ОРИ не было

выявлено случаев инфекции ВГЧ-6А/В, протекавшей с изолированным поражением суставов. Среди пациентов, обследованных амбулаторно, только у 2 была обнаружена суставная форма инфекции ВГЧ-6А/В. При этом у одного из них инфекция ВГЧ-6А/В на момент обследования была в форме реактивации, а у другого – в латентной. Учитывая имеющиеся в литературе данные о возможном участии ВГЧ-6А/В в формировании острой и хронической патологии суставного аппарата, нами было проведено дополнительное обследование 163 детей, находившихся наблюдавшиеся в детском ревматологическом отделении УДКБ №1, ПГМУ им.Сеченова с диагнозом ювенильный артрит (ЮА). У 31 ребенка (13 мальчиков/18 девочек) – 38% выявлены активные формы инфекции ВГЧ-6А/В – 11 – моно-ВГЧ-6А/В и 20 сочетанная инфекция с ВЭБ. Инфекция ВГЧ-6А/В у детей с ЮА была второй по частоте выявления после инфекции ВПГ-1. Активная инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В, была диагностирована преимущественно у детей до 6 лет – 74%, по сравнению со всеми другими возрастными группами. Показано, что ВГЧ-6А/В реже встречается при тяжелых системных формах артрита по сравнению с другими ГВИ. У 33% детей с суставными формами ЮА были выявлены маркеры ВГЧ-6А/В. Таким образом, для суставной формы инфекции ВГЧ-6А/В характерно развитие заболевания в возрасте до 6 лет, преимущественно в виде суставных форм ЮА у девочек. Суставная форма инфекции ВГЧ-6А/В чаще вызвана сочетанной инфекцией ВГЧ-6А/В с другими герпесвирусами (наиболее часто с ВЭБ), доля которых увеличивается с возрастом.

При обследовании 108 клинически здоровых детей была выделена группа из 48 детей в крови которых была обнаружена ДНК ВГЧ-6А/В и/или ранние и поздние антигены ВГЧ-6А/В (БКМ, НРИФ). На приеме дети не предъявляли каких-либо жалоб. Большинство детей с бессимптомной формой латентной инфекции ВГЧ-6А/В были младше 4 лет – до 64% обследованных в данной возрастной группе. У 12 детей установлена инфекция ВГЧ-6В, у 2 – ВГЧ-6А. Для сравнения данных осмотра и показателей клинического анализа крови из группы условно здоровых детей были отобраны 35 пациентов, у которых не было выделено ни одного лабораторного маркера инфекции ВГЧ-6А/В. Достоверных различий по частоте встречаемости отдельных симптомов лимфопролиферативного синдрома и степени их выраженности получено не было. У 1 ребенка с бессимптомной формой инфекции ВГЧ-6А/В выявлена умеренная нейтро- и лейко-пения, также у 9 детей установлен относительный лимфоцитоз и 3 - моноцитоз. В группе детей без маркеров инфекции ВГЧ-6А/В у 5 пациентов также зафиксирован относительный лимфоцитоз. Других изменений гематологических показателей у детей без маркеров ГВИ не выявлено. Наблюдение за детьми с бессимптомной формой в течение 3 месяцев показало, что из 48 пациентов заболели 17 детей (10 мальчиков и 7 девочек) с проявлениями острого респираторного заболевания с преимущественным поражением верхних дыхательных путей. Симптомов заболевания, характерных для герпесвирусных инфекция у заболевших детей выявлено не было. Таким образом, данные предыдущих наблюдений, описанные выше – до 44% с установленной реактивацией ВГЧ-6А/В не имели в анамнезе указаний на перенесенные острые первичные формы инфекции ВГЧ-6А/В, а также наблюдение в течение месяца за клинически здоровыми детьми, у которых в крови были выявлены ДНК и антигены ВГЧ-6А/В позволило нам выделить бессимптомную форму инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В.

На основании литературных данных и собственных наблюдений нами была разработана и предложена классификация клинических форм, а также критерии разделения по степени тяжести инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей, представленная в таблицах 5 и 6.

Таблица 6 - Рабочая классификация клинических форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В

Стадия	Формы	Степень тяжести	Течение
Острая первичная	• Лихорадочная экзантемная • Лихорадочная судорожная • Лихорадочная судорожная и экзантемная • Респираторная • Лимфонодулярная • Мононуклеозоподобная • С поражением сердечно-сосудистой системы • Суставная • Сочетанная • Бессимптомная	• Легкая • Средней тяжести • Тяжелая	• Гладкое • Осложненное: – Развитие бактериальных осложнений – Агранулоцитоз
	Реактивированная		
Латентная	• Бессимптомная		
Хромосомная интеграция ВГЧ-6			

Таблица 7 - Критерии оценки степени тяжести форм инфекции, вызванной ВГЧ-А/В

ПРИЗНАК	Характеристика признака		
	Легкая степень	Средней тяжести	Тяжелая
Выраженность и длительность интоксикации	Отсутствует или легкая выраженность 1-3 дня	Умеренной выраженности 3 -5 дней	Ярко выражен 5 дней и более
Выраженность и продолжительность лихорадки	Повышение температуры до 38°C 1-3 дня	Повышение температуры от 38°C до 39°C 3-5 дней	Повышение температуры выше 39°C 5 дней и более
Лимфо-пролиферативный синдром	• Гипертрофия небных миндалин 1ст • Региональная ЛАП 1 группа лимфоузлов • Гепатолиенальный синдром отсутствует	• Гипертрофия небных миндалин 2ст • Региональная ЛАП 2 группы лимфоузлов • Изолированное увеличение печени или селезенки	• Гипертрофия небных миндалин до 3ст • Региональная ЛАП 3 группы лимфоузлов • Гепатолиенальный синдром
Судорожный синдром	нет	Однократный ФСП	Рецидивирующий судорожный синдром
Нейтропения	нет	Относительный лимфоцитоз	Снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже 1000 кл/мкл до 1 года, ниже 1500 кл/мкл старше 1 года

При анализе степеней тяжести инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у обследованных детей в соответствии с разработанной классификацией показано, что 90 детей имели легкую степень тяжести заболевания, вызванной ВГЧ-6А/В, у 95 – среднетяжелую, у 84 – тяжелую. Зависимости степени тяжести инфекции ВГЧ-6А/В от гендерных признаков различий получено не было. При этом, с увеличением возраста детей с инфекцией ВГЧ-6А/В степень тяжести заболевания достоверно снижалась. Так легкие формы инфекции ВГЧ-6А/В достоверно чаще встречались у детей от 7 лет и старше, по сравнению с детьми от 1 года до 3 лет 11 месяцев 30 дней ($p < 0,05$; критерий $\chi^2 = 22.922$) и от 4 до 6 лет 11 месяцев 30 дней ($p = 0.002$; критерий $\chi^2 = 9.771$). Среднетяжелые формы инфекции ВГЧ-6А/В достоверно чаще встречались у детей от 1 года до 3 лет 11 месяцев 30 дней, по сравнению с пациентами от 7 лет и старше ($p = 0.011$, критерий $\chi^2 = 6.563$).

Степень тяжести острой первичной инфекции ВГЧ-6А/В достоверно чаще была среднетяжелой ($p < 0,01$; критерий $\chi^2 = 18.032$), тогда как степень тяжести реактивированной инфекции ВГЧ-6А/В – легкой ($p < 0,01$, критерий $\chi^2 = 17.790$).

У детей, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРИ, и имевших различные аллергические заболевания, инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В достоверно чаще протекала в тяжелой форме по сравнению с детьми без аллергических проявлений (55% против 35%, $p < 0,05$, по критерию χ^2). Для детей без аллергической патологии были характерны легкие формы течения инфекции, ВГЧ-6А/В (17% против 4%, $p = 0.028$ по критерию χ^2).

Статистически значимой зависимости степени тяжести заболевания от формы (моно- или микст-ГВИ) инфекции ВГЧ-6А/В получено не было. Также, как при анализе степени тяжести инфекции ВГЧ-6А и степени тяжести инфекции ВГЧ-6В.

Таким образом, степень тяжести инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, зависит от возраста ребенка, варианта инфекции (острая первичная и реактивированная), наличия сопутствующей аллергической патологии.

Возможности противовирусной терапии и профилактики реактивации у детей с инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В

Отсутствие единых подходов к терапии герпесвирусных инфекций и фрагментарные данные по отдельным ее аспектам к началу работы обусловили необходимость проведения сравнительных исследований и определения наиболее оптимальных схем терапии инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В.

Анализ схем терапии пациентов с активными формами инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В проводился в 4 этапа.

На первом этапе исследования была проанализирована эффективность включения препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ -бета с таурином в комплексную терапию 74 детей младше 4 лет с активными формами ВГЧ-6А/В инфекции (острой первичной – 58 пациентов и реактивированной – 16 пациентов). Дети были рандомизированы случайным образом на основную группу, получавших препарат рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ -бета с таурином в свечах (39 детей; 20М/19Д) и группу сравнения (35 детей; 19М/16Д), получавших симптоматическую терапию риносинусита, тонзиллофарингита, противокашлевые препараты. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и клиническим вариантам течения инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, (41 ребенка – респираторная форма инфекции).

На фоне включения препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ -бета с таурином отмечалась тенденция к более быстрому купированию лихорадки ($3,38 \pm 0,25$ против $3,87 \pm 0,53$; $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента) и кашлевого синдрома ($1,42 \pm 0,22$ и $3,2 \pm 0,63$ суток, соответственно, $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента). Катаральные явления (экссудативные явления и гиперемия ротоглотки) сохранялись достоверно дольше у пациентов группы сравнения ($6,3 \pm 0,73$ и $4,15 \pm 0,73$ суток, соответственно, $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента). Подключение к комплексной терапии препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ -бета с таурином в основной группе способствовало снижению частоты встречаемости тромбоцитопении и нейтропении (52% против 21%, $p = 0.00365$, точный критерий Фишера). Минимальная продолжительность пребывания в стационаре наблюдалась у пациентов основной группы и составила $6,7 \pm 0,26$ суток, что было достоверно меньше, чем в группе сравнения - $7,5 \pm 0,16$ суток ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента).

Контрольное обследование пациентов производилось двукратно: перед выпиской на 7 ± 2 дня терапии, а также амбулаторно через 30 ± 7 дней от начала противовирусной терапии. Исследование включало прямые методы диагностики для выявления ДНК и антигенов ВГЧ-6А/В в крови и материале мазка из ротоглотки. Результаты изучения динамики вирусологической эффективности проводимой терапии представлены на рис. 16.

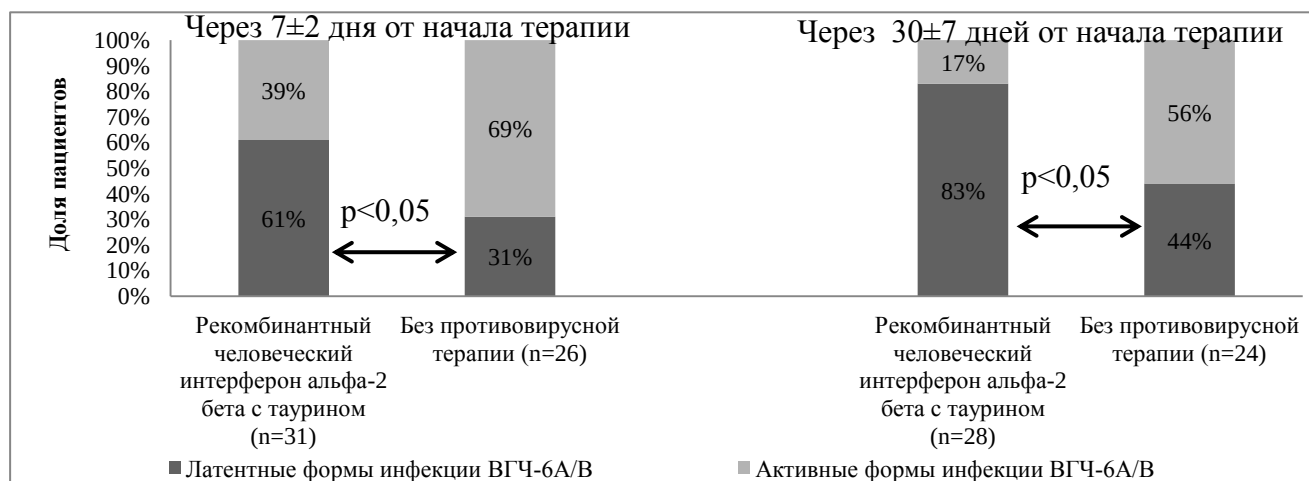


Рисунок 16. Доля пациентов с активными формами инфекции в динамике.

Обследование на 7 ± 2 суток от начала терапии выявило отсутствие лабораторных маркеров активной ВГЧ-6А/В инфекции в крови у 19 пациентов, получавших терапию рекомбинантным интерфероном. В группе сравнения только 8 детей не выделяли ДНК и антигены ВГЧ-6, что было достоверно ниже по сравнению с группами детей, получавших противовирусное лечение ($p=0.03305$, точный критерий Фишера). При обследовании через 1 месяц (30 ± 7 дней) от начала лечения доля детей основной группы с латентными формами ВГЧ-6А/В инфекции увеличилась до 83%. В группе сравнения доля пациентов с латентными формами инфекции ВГЧ-6А/В составила 44%, что достоверно ниже по сравнению с основной группой ($p<0.05$, точный критерий Фишера).

На втором этапе проведена сравнительная оценка эффективности применения препарата меглумина акридоацетат (15 детей; 9М/6Д) в таблетках (1 таб-150 мг) и препарата ацикловир (14 детей; 8М/6Д) в таблетках (1 таб – 200 мг) в комплексной терапии детей 4 лет и старше с активными формами ВГЧ-6А/В инфекции (острой первичной – 15 пациентов и реактивированной – 27 пациентов). Группу сравнения составили 13 детей (6М/7Д), получавших симптоматическую терапию. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и форме инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В. Моно-инфекция ВГЧ-6А/В установлена у 36% детей, сочетанная инфекция с другими герпесвирусами в активной форме – у 64%. У 13 детей был установлен инфекционный мононуклеоз, у 20 детей – респираторная форма инфекции, у 2 – лимфаденит, у 7 – фебрильные судорожные приступы. Продемонстрировано достоверно более быстрое купирование основных клинических симптомов заболевания в группе, получавшей препарат меглумина акридоацетат по сравнению с группой симптоматической терапии: лихорадка ($4,6 \pm 0,5$ против $7,5 \pm 1,5$ дней, $p<0,05$, t-критерий Стьюдента), катаральные явления в ротоглотке ($5,2 \pm 0,5$ против $8,2 \pm 1,3$ дней; $p<0,05$, t-критерий Стьюдента), нарушение носового дыхания ($4,9 \pm 0,7$ против $7,9 \pm 0,9$ дней; $p<0,05$, t-критерий Стьюдента) и гепатолиенальный синдром ($4,3 \pm 0,7$ против $7,2 \pm 0,9$ дней; $p<0,05$, t-критерий Стьюдента). Ни по одному из анализируемых параметров не было получено достоверных различий между группой получавшей ацикловир и группой сравнения. При оценке противовирусной эффективности проводимых схем терапии у обследованных пациентов через 30 ± 7 дней после начала противовирусной терапии, у 73% детей на фоне терапии препаратом меглумина акридоацетат не выявлены лабораторные признаки активной ВГЧ-6А/В инфекции. В группе сравнения, а также у детей, получавших ацикловир, доля пациентов с латентными формами инфекции составила не более 28%, что достоверно ниже по сравнению с основной группой ($p<0.05$, критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие).

На третьем этапе исследования была проанализирована эффективность различных схем противовирусной терапии реактивированной инфекции ВГЧ-6А/В у 115 детей с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта (47 М/68Д – 38 младше 4 лет; 29 – от 4 до 6 лет 11 мес 30 дней; 48 – от 7 лет и старше). Критерии включения в исследуемую группу были: возраст от 3 лет и старше; ежемесячные ОРВИ в течение последних 6 месяцев, лабораторно подтвержденная реактивация инфекции, вызванная ВГЧ-6А/В, подписание родителями информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие подтвержденных первичных иммунодефицитных состояний и генетической патологии.

Проводилось сравнение эффективности следующих схем терапии: группа 1 - монотерапия препаратом Инозина пранобекса (2 курса по 10 дней с интервалом 10 дней) получили 18 детей; группа 2 - монотерапия препаратом меглумина акридоацетат в соответствии с инструкцией формы производителя № 10 – 20 детей; группа 3 – препараты рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ - β ректально 10 дней ежедневно, затем 10 дней через день в возрастной дозе – 13 детей; группа 4 –

препарат Инозина пранобекса курсом 10 дней затем препарат рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ - β ректально 10 дней ежедневно затем препарат Инозина пранобекса курсом 10 дней – 22 пациента; группа 5 - препарат Инозина пранобекса курсом 10 дней затем препарат меглумина акридоната в соответствии с инструкцией формы производителя № 10 - 21 пациент. Группу сравнения составил 21 пациент, которые получали только местную терапию.

Оценка эффективности проводилась по каждому клиническому симптому, выраженному в баллах, активности вирусной инфекции, количеству и тяжести перенесенных ОРИ за истекший период, а также активности герпесвирусных инфекций (в соответствии со специально разработанными критериями эффективности) по данным контрольного обследования через 80 ± 14 дней от начала терапии. Эффективность проводимой терапии оценивали как полную при отсутствии острых респираторных заболеваний в течение периода от начала терапии (3мес) и отсутствии лабораторных маркеров реактивации ГВИ после окончания курса терапии; неполную – при уменьшении числа острых респираторных заболеваний и/или снижении их тяжести течения, а также при снижении активности одной из прежде активных герпесвирусных инфекций; отсутствие – при сохраняющихся ежемесячных ОРИ и отсутствии изменения активности герпесвирусных инфекций до и после терапии. Полученные данные представлены на рис. 17 и рис. 18.

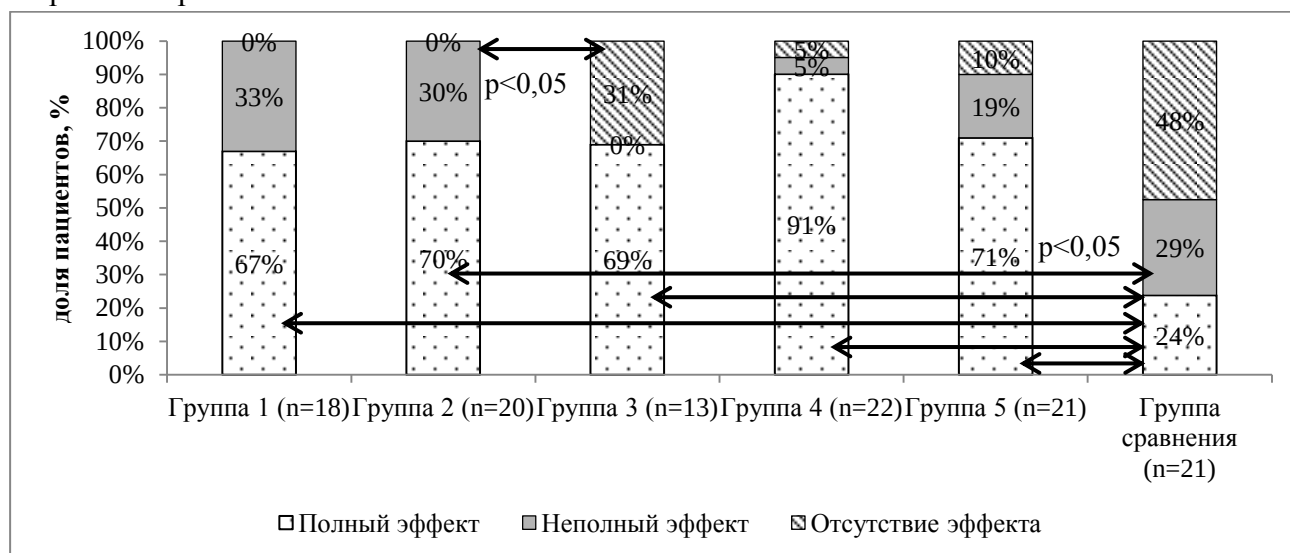


Рисунок 17. Клиническая эффективность различных схем противовирусной терапии у детей с реактивацией инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В.

Показано, что дети получавшие противовирусную терапию достоверно реже болели по сравнению с пациентами, получавшими только местное лечение ($p < 0,05$ по сравнению с группой ИФН; $p < 0,01$ по сравнению со всеми остальными группами, точный критерий Фишера). Наиболее часто отмечали отсутствие респираторных заболеваний от начала проводимого курса терапии пациенты, находившиеся на схеме сочетанной терапии Инозин пранобекс и препарат рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ - β с таурином - 91%, наиболее редко полный эффект от проводимой терапии отмечали пациенты, получавшие моно-терапию препаратами рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ - β в возрастных дозах согласно инструкции в течение 1 месяца – 69%, различия статистически недостоверны. В группах, получавших монотерапию препаратами Инозина пранобекса и монотерапию препаратом меглумина акридоната, пациентов, отметивших отсутствие клинического эффекта от проводимой терапии, не было.

При оценки активности герпесвирусных инфекций через 80 ± 14 дней от начала терапии у детей, получавших только местные средства более, чем в половине случаев сохранялась активность

герпесвирусных инфекций (62%), что достоверно чаще, чем после любой из схем терапии с подключением этиотропных средств – от 0% до 31% ($p < 0,05$, точный критерий Фишера).

После окончания курса моно-терапии препаратом инозина пранобекс и курса терапии препаратом инозин пранобекс в сочетании препаратами рекомбинантного интерферона- $\alpha 2-\beta$ ни у одного из обследованных пациентов не было зафиксировано активных форм герпесвирусных инфекций. Тогда как в группе монотерапии препаратами рекомбинантного интерферона- $\alpha 2-\beta$ сохраняющаяся реактивация ГВИ после окончания курса терапии была зафиксирована 31% детей ($p < 0,05$, точный критерий Фишера).

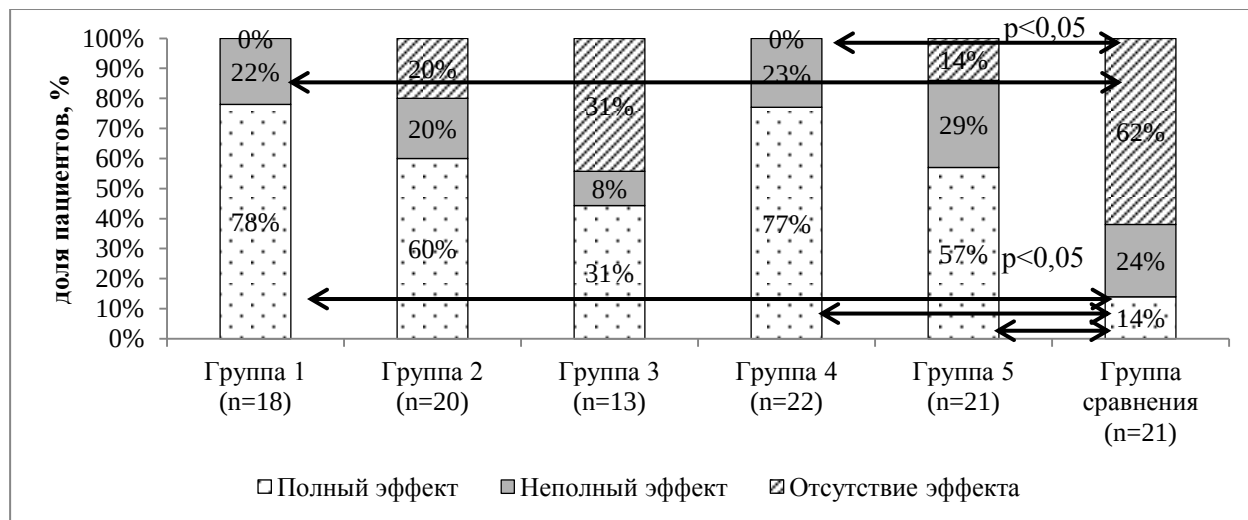


Рисунок 18. Противовирусная эффективность различных схем противовирусной терапии у детей с реактивацией инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В.

Таким образом, у детей с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта и реактивацией инфекции ВГЧ-6А/В, применение препаратов с противовирусным эффектом снижало активность инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В более, чем у половины пациентов ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). Наибольшую клиническую и противовирусную эффективность имели схемы с применением препаратов инозина пранобекс.

Данные, полученные по результатам первых трех этапов исследования продемонстрировали, что подключение к комплексной терапии острой первичной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей от 1 года до 3 лет 11 месяцев 30 дней, препарата ректального интерферона- $\alpha 2-\beta$ с таурином приводит к снижению доли реактивации через 30 ± 7 дней от начала терапии в 1,8 раза. Подключение к комплексной терапии острой первичной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей 4 лет и старше, препарата меглумина акридоацетата приводит к снижению доли реактивации через 30 ± 7 дней от начала терапии в 1,5 раза. Проведение противовирусной терапии у детей с ежемесячными ОРИ и подтвержденной реактивацией ВГЧ-6А/В приводит к снижению доли реактивации через 80 ± 14 дней от начала терапии в 2 раза.

Полученные нами данные при изучении уровня индуцированной продукции интерферона- α и интерферона- γ у детей с активными формами инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В свидетельствовали о дефиците их продукции в остром периоде заболевания - ИФН- α ($19,5 \pm 2,1$ пг/л) и ИФН- γ ($11,7 \pm 1,8$ пг/л). При переходе инфекции в латентную форму и нормализации большинства клинических и лабораторных показателей, средние значения индуцированной продукции ИФН- α имели тенденцию к нормализации ($27,2 \pm 3,2$ пг/л), в то время как средние значения индуцированной продукции ИФН- γ ($6,1 \pm 1,72$ пг/л) достоверно снижались по сравнению с показателями острого периода инфекции ($p < 0,05$; t-коэффициент Стьюдента).

На основании изучения интерфероногенеза, а также высокой частоты фоновой аллергической патологии у обследованных детей (69%), нами была проведена оценка эффективности применения комплексного препарата релиз-активных антител к ИФН-гамма, CD4 и гистамину для профилактики реактивации инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей с клиническим улучшением после 1, 2 и 3 этапа терапии в соответствии с инструкцией производителя на 3 месяца по 1 таб 1 раз в день.

Для большинства детей (15 – 88,2%), получавших препарат релиз-активных антител с профилактической целью, эффект после проведенного курса противовирусной терапии сохранялся достоверно чаще (рис. 19), чем в группе сравнения – 15/88% и 10/55%, соответственно (критерий χ^2 4.575, $p=0.033$; критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие 4.833, $p=0.028$).

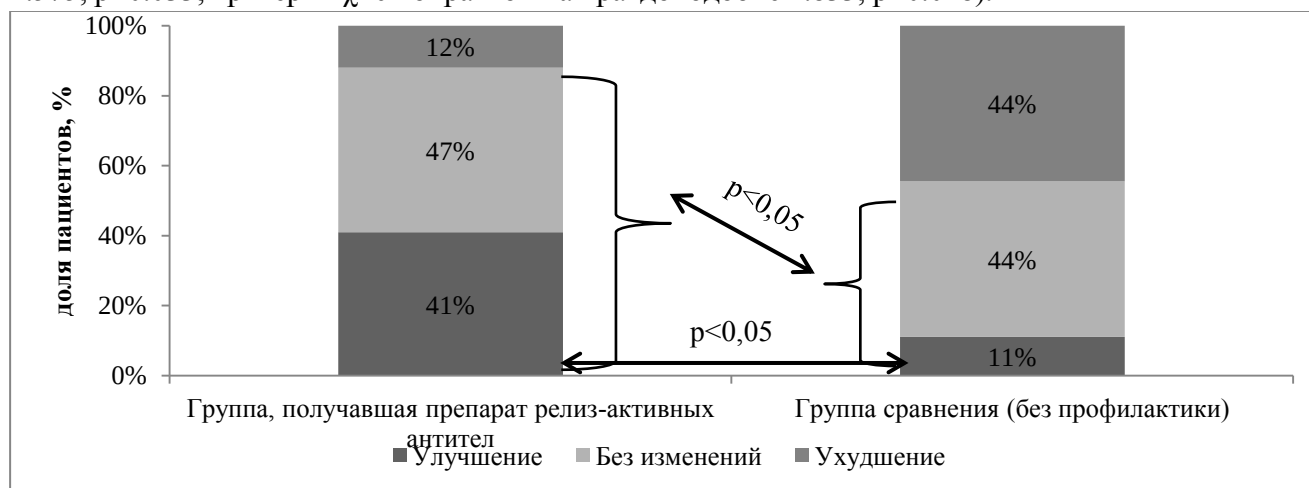


Рисунок 19. Клиническая эффективность курса проводимой терапии через 3 месяца.

Клиническое улучшение - сокращение числа заболеваний и/или их тяжести - отмечено достоверно чаще у пациентов основной группы (критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие $p=0,038$; критерий χ^2 $p=0,042$), 41% случаев против 11% в группе сравнения. В плане отдельных симптомов заболевания были получены достоверные различия. Так, более чем, у половины детей, не получавших профилактическую терапию (55,5%) через 3 месяца было выявлено увеличение небных миндалин 2 и более степени, тогда как в основной группе таких пациентов было только трое - 17,6% ($p<0,05$; точный критерий Фишера 0.00273,). Показано, что через 3 месяца наблюдения детей с выраженностью шейной лимфаденопатии 2 и более баллов в основной группе было в 7,5 раз меньше, чем в группе сравнения - 15,6% и 44,4% соответственно ($p<0,05$; точный критерий Фишера (двусторонний) 0.04075).

Оценка активности герпесвирусных инфекций через 3 месяца от начала наблюдения показала, что у детей, получавших профилактический курс препаратом релиз-активных антител в 2 раза реже наблюдалась реактивация ВГЧ-6А/В и ВПГ-1 инфекции и не наблюдалась реактивации инфекции ВЭБ по сравнению с детьми, не получавшими профилактику ($p<0,05$; точный критерий Фишера (двусторонний) 0.03664).

Суммарно через 3 месяца от начала наблюдения у 35% пациентов, получавших препарат релиз-активных антител была зафиксирована реактивация ГВИ, что было в 1,9 раза меньше, чем в группе сравнения (67%), не получавшей профилактического курса.

Полученные в ходе 4 этапов исследования эффективности различных схем противовирусной терапии у детей с активными формами инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, данные позволили разработать и обосновать алгоритм тактики терапии и профилактики реактивации инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей, представленный на рис.20.



Рисунок 20. Алгоритм тактики терапии активных форм и профилактики реактивации инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей.

Таким образом, противовирусная терапия активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В должна быть начата с момента установления острой первичной манифестной формы заболевания и базироваться на назначении препаратов рекомбинантного интерферона-α2-β с таурином или меглумина акридоацетата (в зависимости от возраста пациента), проведении обязательного повторного обследования через 30 ± 7 дней от начала терапии (с использованием прямых методов диагностики ГВИ). При установленной реактивации инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, проявляющейся ежемесячными ОРИ, необходимо применение схем терапии с использованием препаратов инозина пранобекса, сроком до 1 месяца с обязательным повторным обследованием через 80 ± 14 дней от начала терапии (с использованием прямых методов диагностики ГВИ). При улучшении клинических показателей после проведения основного курса противовирусной терапии для профилактики реактивации целесообразно использование препарата релиз-активных антител в профилактической дозе сроком до 3 месяцев. Применение данных подходов к терапии инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей позволило снизить реактивацию инфекции через 3 месяца от начала терапии в 2 раза.

ВЫВОДЫ

1. Маркеры инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, являются наиболее распространенными среди всех герпесвирусных инфекций и выделены у 61-91 % детей с различной инфекционной и соматической патологией, включая условно здоровых. Активные формы инфекции ВГЧ-6А/В установлены только у 1/3 детей обследованных групп (от 6% до 39%) преимущественно в виде микст-герпесвирусных инфекций (60% от всех активных форм ВГЧ-6А/В инфекции). Наиболее частой формой микст-инфекции ВГЧ-6А/В является сочетание с ВЭБ (до 45% от всех вариантов инфекции ВГЧ-6А/В).
2. Количественное определение уровня ДНК ВГЧ-6А/В в крови играет ключевую роль для определения формы инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В. На основе анализа общей точности каждого из использованных методов, доказана необходимость комплексной диагностики при выявлении ДНК ВГЧ-6А/В в крови менее $1,86 \lg/10^5$ клеток.
3. Сочетание ВГЧ-6А/В с другими герпесвирусными инфекциями характеризуются более выраженным лимфопролиферативным и гепатолиенальным синдромами, а также низким уровнем ДНК ВГЧ-6А/В в различных средах.
4. Первичная манифестация инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, в 22% протекает в вариантах классических клинических форм (из них фебрильный судорожный приступ - 39%, внезапная экзантема - 22%, респираторная форма - 11%, инфекционный мононуклеоз - 5%), в 15% - под маской острого респираторного заболевания и в 63% - в виде бессимптомных форм. Реактивация инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, чаще возникает у детей старше 4 лет и протекает в вариантах респираторной формы более половины случаев и инфекционного мононуклеоза (11%). Латентные формы инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В как правило протекают бессимптомно, в ряде случаев могут осложняться неиммунной нейтропенией.
5. При обнаружении высокой вирусной нагрузки ДНК ВГЧ-6А/В от $4,6 \lg$ копий/105 и более в крови, волосных фолликулах и ногтевых пластинках, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания, устанавливается хромосомная интеграция ВГЧ-6А/В (1%).
6. Инфекция, вызванная ВГЧ-6А, чаще встречается у детей младше 4 лет и протекает с поражением центральной нервной системы. Инфекция, вызванная ВГЧ-6В, чаще встречается у детей старше 4 лет и клинически здоровых, сопровождается более выраженным лимфопролиферативным синдромом и поражением небных миндалин.
7. Развитие клинически манифестных форм инфекции ВГЧ-6А/В определяется возрастом ребенка на момент инфицирования ВГЧ-6А/В, а также структурными и функциональными характеристиками интерферон индуцированного белка МхА и С-С-рецептора хемокина 5.
8. Доказано, что носительство генотипа GT для МхА: -88 G>T и/или варианта СА полиморфизма МхА: -123 С>А при инфицировании ВГЧ-6А/В в возрасте младше 4 лет, а также носительство генотипа GG для CCR5:-2459 А>G при инфицировании ВГЧ-6А/В в возрасте 4 лет и старше повышает риск развития манифестных форм заболевания.
9. Стартовая терапия активных манифестных форм острой первичной и реактивированной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей младше 4 лет с применением препарата рекомбинантного интерферона-альфа2-бета по схеме до 1 месяца уменьшает количество активных форм инфекции в 2 раза по сравнению с детьми, не получавшими противовирусную терапию. Стартовая терапия активных манифестных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей 3 лет и старше с применением препаратов инозина пранобекс, сокращает сроки выздоровления, и репликации вируса, способствует более быстрому купированию лимфопролиферативного синдрома. Доказано отсутствие эффективности применения препарата ацикловир в лечении детей 3 лет и старше с манифестными формами острой первичной и реактивированной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В.
10. Применение препарата на основе релиз-активных антител к интерферону- γ , гистамину и рецептору CD4 в профилактической схеме снижает риск реактивации инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, в 2 раза через 3 месяца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для установления формы инфекции вызванной ВГЧ-6А/В (острая первичная, реактивированная, латентная, хромосомная интеграция), амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях рекомендуется использовать разработанный в ходе исследования алгоритм клинико-лабораторной диагностики с учетом возраста пациента, клинических проявлений инфекции и наличия сочетанных герпесвирусных инфекций.
2. При выявлении ДНК ВГЧ-6А/В в крови высокой вирусной нагрузки от 4,6 и выше lg копий/10⁵ клеток, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания у пациента, необходимо дополнительное исследование волосных фолликулов и ногтевых пластин для подтверждения или опровержения факта наличия наследуемой хромосомной интеграции ВГЧ-6А/В.
3. Выявление ДНК ВГЧ-6А/В в крови от 1,86 до 4,6 lg копий /10⁵ клеток при наличии клинических проявлений заболевания у пациента, свидетельствует о течении активной формы инфекции ВГЧ-6А/В.
4. При выявлении ДНК ВГЧ-6А/В в крови менее 1,86 lg копий/10⁵ клеток необходимо дополнительное обследование пациента с применением серологических и иммуно-гистохимических методов (НРИФ, БКМ) исследования крови в зависимости от характера клинических проявлений заболевания для подтверждения активности ВГЧ-6А/В.
5. Для постановки диагноза респираторной формы инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, необходимо проводить дифференциальную диагностику с острыми респираторными инфекциями и комплексное лабораторное обследование, включающее определение ДНК и РНК респираторных вирусов методом ПЦР в материале мазков из ротоглотки, а также исследование крови прямыми методами диагностики (ПЦР, БКМ, НРИФ) активных форм инфекции ВГЧ-6А/В.
6. Применение клинической классификации, оценка степени тяжести позволяют определить и прогноз течения инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, а также тактику дальнейшего ведения пациента.
7. Стартовая терапия при диагностике манифестных форм активной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей младше 4 лет должна включать препараты рекомбинантного интерферона- $\alpha 2-\beta$ с таурином сроком до 1 месяца; у детей 3 лет и старше – препараты инозина пранобекса. Использование ацикловира для лечения манифестных форм активной инфекции ВГЧ-6А/В не эффективно.
8. Профилактику реактивации инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, после перенесенных активных манифестных форм, необходимо проводить с использованием комплексного препарата на основе релиз-активных антител к интерферону- γ , рецепторам CD4 и гистамину в течение 3 месяцев.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Изучение эпидемиологических и клинических особенностей инфекции, вызванной ВГЧ-6А и ВГЧ-6В у детей в условиях соматических стационаров и амбулаторно-поликлинического звена.
- Установление распространенности, эпидемиологических особенностей, патоморфологических и генетических характеристик хромосомной интеграции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В.
- Изучение и накопление фактических данных по сочетанным инфекциям ВГЧ-6А и ВГЧ-6В,
- Изучение клинических особенностей инфекции, вызванной «дикиими» штаммами ВГЧ-6А/В у пациентов с установленной хромосомной интеграцией ВГЧ-6А/В.
- Разработка диетических программ по профилактике реактивации инфекции ВГЧ-6А/В в условиях лечебных учреждений санаторного типа.

Список опубликованных по теме диссертации работ

1. **Мелехина, Е.В.** К вопросу о вирусной этиологии хронических циститов у детей/ О.Л. Чугунова, А.В. Филипов, М.Б.Сагалович, В.Д. Кулаев, Е.А.Филипова // Детские инфекции.-2006. – №4. – т. 12).- С. 191-192. *
2. Мелехина, Е.В. Дифференцированный подход к этиотропной терапии хронических циститов у детей /О.Л. Чугунова, А.В. Филипов, М.Б.Сагалович, В.Д. Кулаев // Материалы 14 Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей-2007». – 2007. – С. 324-328.
3. Мелехина, Е.В. Роль вирусов в развитии инфекции мочевой системы у детей / Е.В. Мелехина, О.Л. Чугунова, А.В. Филипов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей-2008». – 2008. – С. 82-83.
4. Мелехина, Е.В. Клинические формы инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей старше одного года / Е.В. Мелехина, О.Л. Чугунова, Н.В. Каражас // Материалы X Российского Конгресса с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии-2011», 2011. – С. 115.
5. Мелехина, Е.В. Варианты течения инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей из группы часто длительно болеющих / Е.В. Мелёхина, А.Д. Николич // Материалы Всероссийской студенческой научной конференции «Студенческая наука – 2011». – 2011. – С. 17.
6. Течение острых респираторных заболеваний у детей с активными формами герпесвирусных инфекций (в том числе вируса герпеса человека 6 типа) / Е.В. Мелёхина, А.Д. Николич, О.С. Фомина-Нилова, О.Л. Чугунова // Вестник РГМУ. – 2012. - №1. С. 437.
7. Мелёхина, Е.В. Течение инфекции вируса герпеса человека 6 типа у детей / Е.В. Мелёхина, О.Л. Чугунова, А.Д. Николич // Материалы XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – 2012. - С. 32-33.
8. Влияние активных форм герпесвирусных инфекций на течение ОРЗ у детей / Е.В. Мелёхина, О.Л. Чугунова, А.Д. Николич, О.С. Фомина-Нилова // Материалы XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – 2012. - С. 21-22.
9. **Мелёхина, Е.В.** К вопросу о роли вирусов в формировании хронических инфекций органов мочевой системы / Е.В. Мелехина, О.Л. Чугунова, А.В. Филипов // Российский медицинский журнал. – 2013. - № 2. - С. 27-30. *
10. **Мелёхина, Е.В.** Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей / Е.В. Мелёхина, О.Л. Чугунова, А.Д. Николич, П.В. Шумилов, А.С. Акопян, М.Ю. Калугина // Детская больница. – 2013. - № 4. – С. 3-8. *
11. Мелёхина, Е.В. Клинические особенности течения острых форм инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса 6-го типа у детей раннего возраста / Веселова Е.И., Чугунова О.Л., Любезнова И.Г.// Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России, 11-13 декабря 2013 «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – 2013. – С. 18.
12. Мелёхина, Е.В. Этиологическая роль вируса герпеса человека 6-го типа в развитии инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе / Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Бошьян Р.Е., Корниенко М.Н., Мелёхина Е.В., Кан Н.Ю. // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2013. – С. 145.
13. Роль герпесвирусных инфекций в формировании патологии у детей. Методические рекомендации / Е.В. Мелёхина, О.Л. Чугунова, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина, А.С. Акопян, И.Г. Любезнова, Е.Ю. Веселова, П.В. Шумилов. М.: 2014. – 50 с.
14. Роль изолятов ВГЧ-6 (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В) в формировании первичных активных форм инфекции у детей. М.Ю. Калугина, **Е.В. Мелехина**, О.А. Свитич, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, М.Н. Корниенко, А.Д. Музыка, Д.А. Воспенников, Н.Д. Рассказова, Р.Е. Бошьян // TERRA MEDICA. – 2015. - №1-2. – С. 81-82. *
15. Проблемы диагностики и лечения заболеваний, вызванных β-герпесвирусами на современном этапе / Калугина М.Ю., Каражас Н.В., **Е.В. Мелёхина**, Бошьян Р.Е., Рыбалкина Т.Н., Феклисова

- Л.В., Репина И.Б., Лебедева Т.М., Кан Н.Ю. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, М. — 2015. — №1. — т. 17. — С. 11-17. *
16. Роль изолятов ВГЧ-6 (ВГЧ-6А И ВГЧ-6В) в формировании первичных активных форм инфекций у детей // Калугина М.Ю., Мелёхина Е.В., Свитич О.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Музыка А.Д., Воспенников Д.А., Рассказова Н.Д., Бошьян Р.Е., Бурмистров / Материалы четырнадцатой международной конференции «высокие медицинские технологии ххi века» 24-31 октября 2015 года, Бенидорм, Испания. — С. 27.
 17. Особенности течения острых форм ВГЧ-6-инфекции А и А типов у детей / А.Д. Музыка, Е.В. Мелёхина, М.Ю. Калугина, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов, О.А. Свитич, А.С. Акопян, А.С. Ильинская // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра». – 2015. – С. 42-44.
 18. Как часто встречаются герпесвирусные инфекции у детей с лимфоаденопатией и инфекционным мононуклеозом? / М.Ю. Калугина, Е.В. Мелёхина, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, Р.Е. Бошьян, Т.Н. Корниенко, П.А. Савинков, О.В. Кладова, Н.Ю. Кан // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра». – 2015. – С. 23-24.
 19. Маркеры герпесвирусных инфекций у детей / Е.В. Мелёхина, Е.В. Петухова, А.В. Горелов, А.В. Рудык, О.Ю. Сильвейстрова, М.Ю. Калугина, О.Ю. Шипулина // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра». – 2015. – С. 49-50.
 20. Выявление различных форм инфекции вируса герпеса человека 6-го типа у детей с ОРВИ / А.Д. Музыка, Е.В. Мелёхина, М.Ю. Калугина, А.В. Горелов, О.Л. Чугунова, А.С. Акопян, А.С. Ильинская // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2016. – С. 198-199.
 21. К вопросу о диагностике герпесвирусных инфекций у детей / Е.В. Мелёхина, Петухова Е.В., Горелов А.В., Плоскирева А.А., Усенко Д.В. // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2016. – С. 227.
 22. Клинические особенности герпесвирусной инфекции у детей с ювенильным ревматоидным артритом / Солдатова Е.Ю., Е.В. Мелёхина, Горелов А.В., Жолобова Е.С. // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2016. – С. 264.
 23. Структура герпесвирусных инфекций у детей с острой респираторной патологией / Е.В. Мелёхина, М.Ю. Калугина, О.Ю. Сильвейстрова, Е.В. Петухова, А.Г. Цварава, А.В. Рудык, А.В. Горелов, Д.В. Усенко, В.И. Барыкин // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2016. – С. 378.
 24. Мелёхина, Е.В. Вирус герпеса человека 6 типа у детей с ОРВИ: клинкоэпидемиологические аспекты / Е.В. Мелёхина, А.Д. Музыка, О.Л. Чугунова // Материалы XIII Российского конгресса «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе. – 2016. – С.15.
 25. **Мелёхина, Е.В.** Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е.В. Мелёхина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина, А.В. Горелов, О.Л. Чугунова // Архивъ внутренней медицины. - 2016. - № 1. – т.27. – С. 13-19. *
 26. **Мелёхина, Е.В.** Течение инфекции, обусловленной вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.В. Мелёхина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов, А.С. Акопян, А.С. Ильинская // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. - №2. - т.95. – С. 30-37. *
 27. **Мелехина, Е.В.** Рациональный подход к терапии ОРВИ у детей с рекуррентными инфекциями органов респираторного тракта: сравнительное исследование эффективности и безопасности лечебных и профилактических схем терапии препаратами Генферон®Лайт и Арбидол® / Е.В. Мелехина, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов, А.Д. Музыка, Е.В. Петухова, Т.И. Антонова, Е.В. Михайлова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. - №5. - т.95. – С. 134-140. *

28. Особенности ювенильных артритов у детей с герпесвирусной инфекцией / Е.Ю.Солдатова, **Е.В.Мелехина**, Е.С. Жолобова, А.В.Горелов // Инфекционные болезни. – 2017. – №1. – т. 15. с.16-22. *
29. Вирус герпеса человека 6 типа у детей с ОРВИ: клинико-эпидемиологические аспекты / Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, О.Л. Чугунова // Материалы XIII Российского конгресса «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе. – 2016. – С. 147.
30. Методы этиологической диагностики инфекции вируса герпеса человека 6 типа у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.В. Мелёхина, А.Д. Музыка, Е.В. Петухова, М.Ю. Лысенкова, О.Ю. Сильвейстрова, О.В. Ракчеева, Э.А. Домонова, О.Ю. Шипулина, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов, В.И. Барыкин //Молекулярная диагностика. Сб. трудов / колл. авт., под ред. В.И. Покровского. – Т.1. – Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017. – С. 222–223.
31. **Мелехина, Е.В.** Рациональный подход к терапии детей с ОРВИ, протекающей на фоне активных форм герпесвирусных инфекций / Е.В. Мелёхина, Е.В. Петухова, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов // Вопросы практической педиатрии. -2016. - № 6. 11– С. 36–44. *
32. Герпесвирусная инфекция у больных ювенильным артритом / Е.Ю.Солдатова, А.В.Горелов, **Е.В.Мелехина**, Е.С. Жолобова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. -2017. - №1. – С. 46-53. *
33. Распространенность герпесвирусной инфекции у больных с различными формами и вариантами ювенильного артрита / Е.Ю.Солдатова, А.В.Горелов, **Е.В.Мелехина**, Е.С. Жолобова // Лечащий врач – 2017. - № 6. – С. 28-32. *
34. Фебрильные судорожные приступы у детей с активной инфекцией вируса герпеса человека 6 типа / Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, А.В. Горелов, О.Л. Чугунова, М.Ю. Лысенкова // В сборнике научных статей участников Международной научно-практической конференции (г. Уфа, 3-5 октября 2018 г.). Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии: Ф94 В 2-х томах / отв. ред. Г.М. Хасанова. – Уфа: НИЦ «НИКА», 2018. Том 1. – 256 с.
35. Характеристика клинических проявлений инфекции ВГЧ-6 А и В у детей / Е.В. Мелехина, М.Ю.Лысенкова, О.А. Свитич, А.Д. Музыка, Н.В. Каражас, Е.В. Петухова, А.В. Горелов, О.Л. Чугунова, В.В. Зверев, В.И. Барыкин // Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2018. – С. 142.
36. Роль вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В) в формировании первичных активных форм инфекции у детей / Е.В. Мелехина, М.Ю.Лысенкова, Каражас Н.В., , Бошнян Р.Е., Свитич О.А. // Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2018. – С. 140.
37. Клинико-лабораторные особенности и критерии прогноза ювенильного артрита у детей на фоне инфицирования вирусами герпеса / Е.Ю.Солдатова, , Е.В.Мелехина,А.В.Горелов Е.С. Жолобова // Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2018. – С. 256.
38. The HHV-6 genotypes in children with acute respiratory tract infection in Moscow, Russia / Е. Melekhina М.Lysenkova, О.Svitich ,А.Muzyka, А.Gorelov, О.Chugunova // Материалы международной конференции 36th Annual meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Malmo Sweden, May 28-June 2, 2018
39. Герпесвирусные инфекции у детей рецидивирующими респираторными заболеваниями / М.Ю. Лысенкова, **Е.В. Мелехина**, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина // Детские инфекции.-2018.-17(2). – С 17-21. *
40. Патент на изобретение № RU 2641609 С1 Способ определения показаний к проведению противогерпетической терапии при инфекции ВГЧ-6 у детей с острыми респираторными заболеваниями [электронный ресурс]/ Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Петухова Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В., Шипулина О.Ю. – 2018.- режим доступа : http://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. Вход : 19.06.2019*
41. Методы этиологической диагностики инфекции вируса герпеса человека 6 типа у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, Е.В. Петухова, М.Ю.

- Лысенкова, О.Ю. Сильвейстрова, О.В. Ракчеева, Э.А. Домонова, О.Ю. Шипулина, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов, В.И. Барыкин // Молекулярная диагностика 2017 сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2017. – С. 222-223.
42. **Мелехина, Е.В.** Особенности течения инфекции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В у детей, проживающих в Московском регионе / Е.В. Мелехина, М.Ю. Лысенкова, А.Д. Музыка, О.А. Свитич, Е.В. Петухова, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. – 2018. - №2. – С. 42–49. *
 43. Возможности молекулярно-биологических методов при выявлении и подтверждении хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6 типа / Э.А.Домонова, Е.В. Мелехина, И.А. Гоптарь, И.Л.Пасхина, О.Ю.Шипулина, М.Л.Маркелов, А.В.Горелов, Г.А.Шипулин // Лабораторная служба. – 2018. -№ 3, т. 7(2). – с. 32-33.
 44. Использование рекомбинантного интерферона альфа с таурином у детей, госпитализированных с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания и активными формами инфекции вируса герпеса человека 6 типа/ **Е.В. Мелехина**, А.Д. Музыка, А.В. Горелов, О.Л. Чугунова // Русский Медицинский журнал. «Медицинское обозрение». – 2018. - №82. – С. 67-73. *
 45. Особенности течения фебрильных судорожных приступов у детей с активной инфекцией вируса герпеса человека 6А/В (Human betaherpesvirus 6А/В). Возможности терапии/ **Е.В. Мелехина**, А. Д. Музыка, А. В. Горелов, О. Л. Чугунова, М. Ю. Лысенкова // Лечащий врач. – 2018. - № 11. – С. 40-43. *
 46. Cases of inherited chromosomally integrated Human herpesvirus 6 in Russia / Melekhina E.V., Domonova E.A., Silveystrova O.J., Shipulina O.J., Gorelov A.V.// *Pediatr Ther* 2018, Volum 8, p.48.
 47. **Мелехина, Е.В.** Роль генетических полиморфизмов в формировании манифестных форм инфекции вируса герпеса человека 6 типа у детей / Е.В. Мелехина, Д.Д. Абрамов, А.Д. Музыка, А.В. Горелов, В.В. Кадочникова// *Инфекционные болезни*. - 2018. - №3. – т.16.– С. 51-59. *
 48. **Мелехина, Е.В.** Сравнительный анализ схем терапии у детей с ежемесячными респираторными заболеваниями и реактивацией инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа / Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, М.Ю. Лысенкова, А.В. Горелов // *Вопросы практической педиатрии*. – 2018. - 13(5). С. 74–82. *
 49. Первый российский опыт выявления наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6В от отца сыну и дочери (Москва, 2017) / **Е.В. Мелехина**, Э.А.Домонова, И.А. Гоптарь, О.Ю.Шипулина, А.В.Горелов// *Детские инфекции*. - 2018. - т 17. - С.72. *
 50. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций, вызванных ВГЧ-6А и ВГЧ-6В / **Е.В. Мелехина**, М.Ю. Лысенкова, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, А.Д. Музыка, О.А. Свитич, Е.В. Петухова, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов // *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*. – 2018. - №3. – т.20. – С. 239-243. *
 51. Влияние Эпштейна–Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекции на состояние противoinфекционной резистентности детей. Возможности медикаментозной коррекции / Н.О. Постановова, Л.В. Софронова, **Е.В. Мелехина**, Д.В. Усенко// *Вопросы практической педиатрии*. – 2018. - №6. - т. 13. - С. 24–30. *
 52. **Мелехина, Е.В.** Первый в России случай наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6В (Human betaherpesvirus 6В) / Е.В. Мелехина, Э.А. Домонова, И.А. Гоптарь, О.Ю. Шипулина, А.В. Горелов // *Вопросы практической педиатрии*. – 2019. - №1. - т. 14. - С. 33–40. *
 53. **Мелехина, Е.В.** Наследуемая хромосомная интеграция Human betaherpesvirus 6В у недоношенных новорожденных / Е.В. Мелехина, С.В. Черкасова, Э.А. Домонова, О.Ю. Сильвейстрова, К.В. Кулешов, И.А. Гоптарь, О.Ю. Шипулина, А.В. Горелов, О.Л. Чугунова// *Педиатрия*. – 2019. – № 2.- т.98. – С. 28-34. *

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

IgG - иммуноглобулин G
IgM - иммуноглобулин M
SNP – одиночные нуклеотидные полиморфизмы
АГ - антиген
БКМ – быстрый культуральный метод
ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6
ВГЧ-8 – вирус герпеса человека 8
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВПГ-1 - вирус простого герпеса 1 типа
ВПГ-2 - вирус простого герпеса 2 типа
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
ГВИ – герпесвирусная инфекция
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН–интерферон
ЛАП - лимфаденопатия
М/Д (М/Ж) – распределение пациентов по полу
НРИФ – непрямая реакция иммунофлуоресценции
ОРИ - острая респираторная инфекция
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК - рибонуклеиновая кислота
ССС – сердечно-сосудистая система
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСП – фебрильный судорожный приступ
хи – хромосомная интеграция
ЦМВ - цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
ЮА- ювенильный артрит