elevation of intra-abdominal pressure in rabbits. Paediatr. Anaesth. 2006; 16: 1262–1267.
19. *Дронов А.Ф.* Лапароскопия в лечении кишечной инвагинации у детей. Анналы хирургии. 1996; 1: 77.
20. *Ron O, De Coppi P, Pierro A.* The surgical approach to esophageal atresia repair and the management of long-gap atresia: results of a survey. Semin. Pediatr. Surg. 2009; 18: 44–49. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2008.10.009.
21. *Tsao K, Lally PA, Lally KP.* Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. J. Pediatr. Surg. 2011; 46: 1158–1161. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.050.
22. *Разумовский А.Ю., Мокрушина О.Г.* Эндохирургические операции у новорожденных. М.: МИА, 2015: 344.
23. *Козлов Ю.А.* Минимально инвазивная хирургия новорожденных и детей раннего грудного возраста: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Иркутск: ИГМАПО, 2014.
24. *Georgeson K.* Pioneers, cowboys, and desperados: a brief history of pediatric surgical innovation. J. Pediatr. Surg. 2011; 46: 1–7.
25. *Lai D, Miyano G, Juang D, Sharp N, St Peter S.* Current patterns of practice and technique in the repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: an IPEG survey. J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. 2013; 7: 635–638.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-28-34
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-28-34

Е.В. Мелехина[1], С.В. Черкасова[2], Э.А. Домонова[1], О.Ю. Сильвейстрова[1], К.В. Кулешов[1], И.А. Гоптарь[1], О.Ю. Шипулина[1], А.В. Горелов[1], О.Л. Чугунова[2]

НАСЛЕДУЕМАЯ ХРОМОСОМНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ *HUMAN BETA-HERPESVIRUS* 6B У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

[1]ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, [2]ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

В настоящее время инфекционная патология является ведущей причиной как заболеваемости, так и смертности новорожденных. Инфекция, специфичная для перинатального периода, занимает лидирующую позицию в структуре неонатальной летальности, несмотря на постоянное совершенствование прегравидарной подготовки, оптимизацию тактики ведения беременности, внедрение более современных и информативных методов антенатальной диагностики врожденной инфекции (ВИ), протоколов ее лечения и ряда других мероприятий. На современном этапе особенно актуальны вопросы профилактики, своевременной ранней диагностики и эффективной терапии инфекционной патологии в период новорожденности. Однако необходимо также избегать гипердиагностики ВИ, и, как следствие, ее полипрагмазии. Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), с одной стороны, способен вызывать серьезные инфекционные осложнения у новорожденных, с другой стороны, обладает уникальной для герпесвирусов способностью к интеграции в теломерную область хромосомы человека, что не требует противовирусной терапии. Хромосомная интеграция характеризуется выделением ДНК ВГЧ-6 во всех средах организма в высоких концентрациях и может быть принята за активную инфекцию. Целью данной работы является демонстрация клинического случая диагностики наследуемой хромосомной интеграции ВГЧ-6В у новорожденных детей в момент заболевания, схожего по клиническим проявлениям с ВИ, вызванной ВГЧ-6. Своевременное дополнительное обследование и установление факта хромосомной интеграции у детей на фоне положительной клинической динамики позволили скорректировать проводимую терапию и уменьшить ее побочные эффекты.

Ключевые слова: *новорожденный, вирус герпеса человека 6А/В, врожденная инфекция, хромосомная интеграция.*

Цит.: *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. Наследуемая хромосомная интеграция Human beta-herpesvirus 6B у недоношенных новорожденных. Педиатрия. 2019; 98 (2): 28–34.*

Контактная информация:
Мелехина Елена Валериевна – к.м.н., доц. по специальности педиатрия, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Тел.: (495) 672-11-58, **E-mail:** e.melekhina@mail.ru
Статья поступила 18.02.19, принята к печати 22.03.19.

Contact Information:
Melekhina Elena Valerievna – Ph.D., associate prof. on pediatrics specialty, senior researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology
Address: Russia, 111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3a
Tel.: (495) 672-11-58, **E-mail:** e.melekhina@mail.ru
Received on Feb. 18, 2019, submitted for publication on Mar. 22, 2019.

E.V. Melekhina[1], S.V. Cherkasova[2], E.A. Domonova[1], O.Yu. Silveystrova[1], K.V. Kuleshov[1], I.A. Goptar[1], O.Yu. Shipulina[1], A.V. Gorelov[1], O.L. Chugunova[2]

INHERITED *HUMAN BETA-HERPESVIRUS* 6B CHROMOSOMAL INTEGRATION IN PRETERM INFANTS

[1]Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; [2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Currently, infectious pathology is the leading cause of both morbidity and mortality in newborns. Infection specific to perinatal period holds a leading position in the structure of neonatal mortality, despite continuous improvement of pregravid preparation, optimization of pregnancy management tactics, introduction of more modern and informative methods for antenatal diagnosis of congenital infection (CI), its treatment protocols and a number of other measures. At the present stage, issues of prevention, timely early diagnostics and effective treatment of infectious diseases in the neonatal period are particularly relevant. However, it is also necessary to avoid over diagnosis of CI, and, as a result, its polypragmasia. Human herpes virus type 6 (HHV-6), on the one hand, can cause serious infectious complications in newborns, on the other hand, it has a unique for herpes viruses ability to integrate into the telomeric region of a human chromosome, which does not require antiviral therapy. Chromosomal integration is characterized by the release of HHV-6 DNA in all body in high concentrations and can be mistaken for active infection. Objective of this work is to demonstrate the clinical case of diagnosing HHV-6B inherited chromosomal integration in newborns at the time of the disease, similar in clinical manifestations to the CI caused by HHV-6. Timely additional examination and revealing the chromosomal integration in children combined with positive clinical dynamics allowed to correct the therapy and reduce its side effects.

Keywords: *newborn, human herpes virus 6A/B, congenital infection, chromosomal integration.*

Quote: *E.V. Melekhina, S.V. Cherkasova, E.A. Domonova, O.Yu. Silveystrova, K.V. Kuleshov, I.A. Goptar, O.Yu. Shipulina, A.V. Gorelov, O.L. Chugunova. Inherited Human beta-herpesvirus 6B chromosomal integration in preterm infants. Pediatria. 2019; 98 (2): 28–34.*

Герпесвирусы (ГВ) широко распространены в человеческой популяции, пантропны, способны поражать все органы и системы. Инфекционные заболевания, вызываемые вирусами семейства герпеса, являются одними из наиболее распространенных и обусловливают развитие чрезвычайно широкого спектра клинических проявлений [1, 2].

В настоящее время доказана роль 8 типов (9 видов) ГВ в патологии человека [2, 3]. Все ГВ, патогенные для человека, подразделяются на 3 основных подсемейства, которые отличаются по структуре генома, тропизму к клеткам хозяина, спектру активности и способности к латенции. Альфа-ГВ включают вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) и вирус ветряной оспы, они инфицируют нейроны и сохраняются в них, в то время как гамма-ГВ (вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8)) способны инфицировать моноциты и приводить к нарушению апоптоза клеток хозяина при латентной инфекции. Бета-ГВ отличаются патогенностью, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации и пожизненной персистенцией в клетках хозяина. Они вызывают манифестную и латентную инфекции в слюнных железах, почках и других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных, детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях. Патогенные для человека представители данной группы – ВГЧ-6, ВГЧ-7 и цитомегаловирус (ЦМВ) характеризуются способностью к латентной инфекции в клетках моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитах. Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) является одним из самых распространенных вирусов этой группы семейства ГВ [4]. С 2012 г. изменена таксономия этой группы ГВ, в соответствии с чем выделяют два различных вида: *Human betaherpesvirus* 6A и *Human betaherpesvirus* 6B. Однако в большинстве стран, в т.ч. и России, лабораторные методики, позволяющие разделить ВГЧ-6 на ВГЧ-6A и ВГЧ-6B, недоступны. Несмотря на то, что инфицированность ВГЧ-6 достигает 90% [5, 6], диагностика различных форм инфекции затруднена. Не разработаны критерии, позволяющие определить необходимый набор маркеров для установления активности инфекции и не определены показания для назначения противовирусной терапии. ГВ относят к группе TORCH-инфекций (toxoplasmosis, others, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus), представляющих особую опасность для плода и новорожденного [3–5]. Отнесение ВГЧ-6 к группе TORCH – спорный вопрос, так как одна из главных особенностей патогенов данной группы – тератогены. Несмотря на многочисленные исследования, проблема ГВ-инфекций (ГВИ) не теряет актуальности, приобретая со временем новое звучание [6–9].

Основными методами диагностики на современном этапе являются выделение ДНК вируса методом ПЦР и специфических антител (АТ) иммунохимическим методом [1–4, 9]. Разработаны методики выделения вируса в культурах клеток. Обнаружение вирусных белков (ранних и поздних антигенов (АГ) проводят быстрым культуральным методом и непрямой реакцией иммунофлюоресценции [1, 2], которые синтезируются на разных этапах цикла репликации) доказывает наличие вируса [3, 7, 9, 10].

ГВИ являются одной из актуальных проблем и в неонатологии, так как они занимают ведущее место в причине мертворождаемости, преждевременных родов, младенческой смертности, заболеваемости новорожденных и ранней инвалидизации [4]. Врожденная инфекция (ВИ) развивается у 27–36,6% детей, рожденных живыми у матерей группы высокого инфекционного риска, обусловливая от 11 до 45% перинатальных потерь, достигая, по данным разных авторов, 65,6%. Сложной задачей остается выявление конкретной этиопатогенетической причины заболевания, несмотря на широкий арсенал современных методов диагностики, включающих ПЦР, серодиагностику.

Ведущими ГВ с доказанной ролью в формировании тяжелой перинатальной патологии считаются *Human alphaherpesvirus* 1 (вирус простого герпеса 1-го типа) и *Human betaherpesvirus* 5 (цитомегаловирус человека, ЦМВ) [1]. Известно, что данные возбудители являются причиной перинатального поражения нервной системы, в т.ч. нейроинфекций у новорожденных детей [4–5].

В связи с тем, что ВГЧ-6 является близким по своему строению и свойствам к ЦМВ, играющему важную роль в формировании перинатальной патологии, обсуждается его вклад в заболеваемость плода и новорожденного. Так, М.Ю. Калугиной в 2009 г. исследованы образцы биологического материала 105 детей, умерших от тяжелой неонатальной патологии [4]. В органах и тканях обнаружены маркеры ВГЧ-6, ВЭБ, ЦМВ, вируса краснухи. ВГЧ-6-инфекцию как моноинфекцию наблюдали в 5 (4,8%) случаях, ВЭБ диагностировали в 3 (2,8%), ЦМВ удалось зафиксировать в 5 (4,8%) случаях, антигены вируса краснухи без АГ всех исследуемых ГВ не выявляли. Во всех остальных случаях наблюдалась сочетанная ГВИ (87,6%). АГ ВГЧ-6 определялись значительно чаще, чем АГ других ГВ, в сердечной мышце, печени и головном мозге. Проведенные исследования показали роль ВГЧ-6 и других ГВ в неонатальной патологии детей. Передача вирусов от матери к ребенку возможна как за счет реализации трансплацентарного пути распространения инфекции, так и при прохождении плода по родовым путям. Полученные данные позволяют предположить этиологическую роль указанных вирусных агентов в тяжелой неонатальной патологии, завершившейся летальными исходами.

По данным зарубежных авторов, врожденная инфекция ВГЧ-6 обнаруживается у 1% новорожденных [10] и часто протекает бессимптомно. Согласно некоторым работам, среди пациентов с ВИ преобладает хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6) [11]. В 2014 г. американскими педиатрами было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по наблюдению за 299 новорожденными детьми в течение 30 месяцев (у 57 из них в пуповинной крови выделена ДНК ВГЧ-6 и у 242 – не выделена). Исходно различий в клинических характеристиках между младенцами с врожденной инфекцией ВГЧ-6 и контрольной группой не было. Через 12 месяцев у детей обеих групп не было выявлено различий по интеллектуальному тесту Fagan. Однако дети с врожденной инфекцией ВГЧ-6 (в т.ч. и с хромосомной интеграцией) в возрасте 12 месяцев имели более низкие показатели по шкале Бэйли младенческого развития II MDI. Авторы сделали вывод о том, что врожденная инфекция ВГЧ-6 требует дальнейшего изучения, так как может оказать отрицательное влияние на развитие нервной системы в возрасте 12 месяцев [10]. Однако за последние 5 лет подобных работ в доступной литературе нами найдено не было.

Кроме характерных для всех ГВ вариантов течения: острая первичная с виремией, латентная без виремии и реактивация с продукцией вируса, для ВГЧ-6 существует уникальный механизм латенции – хромосомая интеграция. Описано два варианта депонирования вирусной ДНК при латентном состоянии ВГЧ-6: эписомальный и интегрированный в геном хозяина. Наиболее часто встречаемым вариантом латентной ВГЧ-6-инфекции является первый вариант. Несколько линейных молекул ДНК ВГЧ-6 в ядре клетки образуют кольцевую ДНК в виде конкатемерной эписомы, способной к репликации [10]. Однако в 1993 г. Luppi и соавт. продемонстрировали присутствие полноразмерного интегрального генома ВГЧ-6 или его части в ДНК свеже-изолированных мононуклеаров периферической крови. Данное состояние было обозначено как хромосомная интеграция ВГЧ-6. Интеграция генома ВГЧ-6 в хромосомы человека была первоначально описана для трансформированных клеточных линий. В дальнейшем это явление было установлено для клеток человека in vivo. Данный феномен описан в контексте инфекции de novo и рассматривается некоторыми авторами как основной путь латенции ВГЧ-6, в т.ч. в зародышевой линии клеток, и предшествует персистенции вирусной ДНК. ВГЧ-6-инфекция de novo может привести к накоплению вируса в организме хозяина, интеграции в его герминативные (половые) клетки и передаче потомству. За 25 лет изучения хромосомной интеграции на сегодняшний день в литературе представлен только один случай реактивации хиВГЧ-6 – у мальчика с первичным Т-клеточным иммунодефицитом [4]. Передача вируса в случае

интеграции может осуществляться как вертикально [7], так и горизонтально, например, при пересадке органов и тканей, в т.ч. стволовых гемопоэтических клеток [8]. При реактивации вирус может инфицировать пермиссивные клетки, наивные в отношении ВГЧ-6, вызывая их лизис [2, 7]. По данным исследований, проведенных на материале доноров крови и костного мозга [11], при интеграции вируса характерной особенностью является высокая вирусная нагрузка в цельной крови, достигающая 1–5 копий вирусного генома на клетку, или более $3{,}3 \times 10^6$ копий/10^6 ядросодержащих клеток (мононуклеаров) периферической крови. Однако хромосомная интеграция ВГЧ-6 в геном человека – редкое событие. Оно встречается приблизительно в 1–3% случаев: у 0,8% доноров крови и 2,9% пациентов больниц в Великобритании; у 0,21% от общей популяции в Японии; у 0,9% больных после трансплантации костного мозга в Италии [6].

У пациентов, находящихся в состоянии иммуносупрессии, в частности у реципиентов аллогенных стволовых гемопоэтических клеток, концентрация вирусной ДНК может достигать 10^7 копий/10^6 ядросодержащих клеток [8–11]. Это в большинстве случаев не связано с хиВГЧ-6, что затрудняет верификацию диагноза в данной группе пациентов.

При нейроинфекциях, вызванных ГВИ, уровень вирусной нагрузки в цереброспинальной жидкости является основанием для установления этиологического диагноза и назначения препаратов с прямым противовирусным действием. Для инфекции ВГЧ-6, протекающей с поражением ЦНС, общепризнанными в мире обязательными этиотропными препаратами являются ганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Помимо высокой стоимости и наличия лекарственно-устойчивых форм, применение этиотропной терапии ограничено из-за того, что она обладает определенной степенью токсичности для тканей и органов человека.

При выявлении у пациента клинической картины, сходной с активными формами инфекции ВГЧ-6, протекающей с поражением ЦНС, при получении положительной клинической динамики на фоне проведения терапии и отсутствии положительной динамики в плане уровня вирусной нагрузки в крови и ликворе необходимо помнить о возможности хромосомной интеграции ВГЧ-6 и проводить дополнительные методы диагностики – выделение ДНК ВГЧ-6 в ногтевых пластинах и волосяных фолликулах [5, 8].

Высокая частота регистрации сочетанных ГВИ (для детей раннего возраста это ЦМВ и ВГЧ-6), неспецифичность и полиэтиологичность клинической картины перинатального поражения ЦНС могут приводить к гипердиагностике, полипрагмазии и лекарственному поражению органов и систем у новорожденных.

Иллюстрацией проблем диагностики хромосомной интеграции ВГЧ-6 у детей служит следующий клинический случай.

Новорожденные дети из двойни, мальчик и девочка, находились в отделение патологии новорожденных ГДКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова в течение 42 дней летом 2018 г. со следующими диагнозами.

У девочки: врожденная пневмония, церебральная ишемия, гемолитическая болезнь новорожденного, резус-конфликт, желтушная форма, тяжелое течение. Недоношенность 29 недель. 1-я из двойни. Инфекция ВГЧ-6. В анамнезе: желудочное кровотечение (купировано).

У мальчика: врожденная инфекция, вызванная ВПГ (*herpes simplex*), бронхолегочная дисплазия, дыхательная недостаточность, церебральная ишемия, перивентрикулярная лейкомаляция. Недоношенность 29 недель. 2-й из двойни. Анемия недоношенных. В анамнезе: врожденная пневмония, гемолитическая болезнь новорожденного, резус-конфликт, желтушная форма, тяжелое течение, неонатальные судороги.

Из анамнеза известно, что дети от III многоплодной самопроизвольной беременности, протекавшей у матери 35 лет с угрозой прерывания с нарастанием титра антирезусных АТ, что потребовало внутриутробного переливания крови обоим плодам в 27 недель гестации. В 29 недель после отхождения околоплодных вод путем операции кесарево сечения были извлечены в тяжелом состоянии мальчик и девочка с массой тела 980 и 1240 г соответственно. Тяжесть состояния при рождении обоих новорожденных была обусловлена дыхательной недостаточностью, вводился сурфактант с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома, проводилась неинвазивная респираторная поддержка, однако состояние обоих детей постепенно ухудшалось за счет нарастания дыхательной недостаточности, потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Состояние обоих детей осложнялось течением некротизирующего энтероколита, повторными желудочными кровотечениями на фоне нормальных показателей коагулограммы.

Кроме того, на 2-е сутки отмечалось нарастание уровня непрямого билирубина, что было расценено как проявление гемолитической болезни, Rh-изоиммунизация, тяжелой степени. По этому поводу оба ребенка получали консервативное лечение в виде фототерапии.

Из данных лабораторных обследований обращали на себя внимание лейкопения до $3{,}1 \times 10^9$/л у мальчика и $3{,}2 \times 10^9$/л у девочки, тромбоцитопения до 50×10^9/л, тяжелая анемия до 98 г/л, потребовавшая коррекции эритроцитарной взвесью. Проявления были расценены как течение ВИ, принято решение о проведении иммунологического обследования, в ходе которого были выявлены высокие титры специфических анти-ЦМВ и анти-HSV-1,2 IgG.

У обоих детей проводились практически идентичные схемы терапии, включавшие инфузионную терапию и парентеральное питание, внутривенную антибактериальную терапию (амоклициллина клавуланат 60 мг/кг/сут, гентамицин 4 мг/кг/сут, меропенем 60 мг/кг/сут, ванкомицин 20 мг/кг/сут), противогрибковую (флюконазол 3 мг/кг/72 ч), гемостатическую (менадиона натрия бисульфит, этамзилат натрия 12,5%, свежезамороженная плазма O(I)Rh(+)), имму-

Таблица 1

Данные обследования мальчика на маркеры инфекционных заболеваний

Возбудители	Материал мазка из ротоглотки ПЦР-диагностика 10-е с.ж.	Исследование крови методом ПЦР 13-е с.ж.	Исследование ликвора методом ПЦР 21-е с.ж.	Исследование мочи методом ПЦР от 13-е с.ж.	Специфические IgG
ЦМВ	менее 200 копий/мл	не обнаружено	не обнаружено	н/и	обнаружены
Candida albicans/ *C. glabrata*/ *C. krusei*	менее 200 ГЭ/мл	не обнаружено	не обнаружено	н/и	н/и
MSSA	менее 800 копий/мл	н/и	н/и	н/и	н/и
ВГЧ-6	н/и	н/и	н/и	н/и	не обнаружены
Toxoplasma gondii	н/и	не обнаружены	не обнаружено	н/и	обнаружены
ВПГ-1/2	не обнаружены	не обнаружены	н/и	не обнаружены	не обнаружены
ВЭБ-EBNA	не обнаружены	не обнаружены	н/и	не обнаружены	не обнаружены

н/и – не исследовали.

Таблица 2

Данные обследования девочки 13 с.ж. на маркеры инфекционных заболеваний

Возбудители	Исследуемый материал		
	кровь	моча	слюна
ЦМВ	отрицательный	отрицательный	отрицательный
ВГЧ-6	4,9 (Ig копий ДНК на 10^5 клеток)	$9{,}5 \times 10^4$копий/мл	$4{,}5 \times 10^5$ копий/мл
ВЭБ	отрицательный	отрицательный	отрицательный
ВПГ-1,2	отрицательный	отрицательный	отрицательный

ноглобулин человеческий для внутривенного введения из расчета 400 мг/кг/сут № 3, коррекция анемии эритроцитарной взвесью O(I)R(–) № 1.

На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика клинических и лабораторных показателей, что позволило на 8-е сутки от начала лечения перевести новорожденных на II этап выхаживания в отделение реанимации.

Состояние девочки быстро стабилизировалось, на 13-е сутки она была экстубирована, на 18-е сутки в стабильном состоянии, с удовлетворительными показателями общего анализа крови переведена в отделение выхаживания недоношенных.

Состояние мальчика оставалось более тяжелым, на 14-е сутки отмечалось легочное кровотечение, ИВЛ продолжалась до 43 суток жизни. В неврологическом статусе преобладал синдром угнетения, на 21-е сутки появились тонико-клонические судороги, потребовавшие назначения противосудорожной терапии. В связи с ухудшением общего состояния и нарастанием тяжести неврологической симптоматики было принято решение о проведении спинномозговой пункции. При исследовании цереброспинальной жидкости патологии не выявлено. Данные обследования мальчика с целью исключения инфекционных заболеваний представлены в табл. 1.

Учитывая клинические проявления и лабораторные данные был назначен ганцикловир 10 мг/кг/сут на 6 недель, однако на фоне его внутривенного капельного введения отмечались нейтропения до 22×10^9/л, лейкопения $2{,}7 \times 10^9$/л, тромбоцитопения 102×10^9/л. После консультации нефролога было принято решение уменьшить дозу ганцикловира до 3 мг/кг/сут с учетом клиренса креатинина, кроме того, нейтропения потребовала введения колониестимулирующего фактора в дозе 5 мкг/кг/сут. При повторном взятии анализов крови на врожденную инфекцию ДНК ЦМВ не обнаружена, но уровень ДНК ВГЧ-6 практически не изменился. Аналогичная картина лабораторных показателей наблюдалась у его сестры, состояние которой в отличие от брата оставалось стабильным, средней степени тяжести, однако, несмотря на четкое клинические улучшение, уровень вирусной нагрузки сохранялся на том же уровне. Данные обследования девочки на ГВИ на 13-е с.ж. и через 9 дней представлены в табл. 2 и 3.

Полученные данные динамического лабораторного обследования новорожденных до и после проводимой этиотропной терапии и несоответствие динамики клинических проявлений динамике вирусологических показателей явились основанием для подозрения на хиВГЧ-6-статус у пациентов. Для подтверждения или опровержения данного предположения было проведено дополнительное исследование образцов ногтевых пластин детей методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» (ПЦР-РВ). Количественное определение ДНК ВГЧ-6А/В в исследуемых образцах биологического материала выполняли методом ПЦР-РВ с использованием набора реагентов «АмплиСенс®HHV6-скрин-титр-FL» (РУ № ФСР 2010/09506, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ). Постановку и анализ результатов амплификации проводили на приборе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени» «Rotor-Gene Q» («Qiagen»,

Таблица 3

Данные обследования девочки 22-е с.ж. на ГВИ методом ПЦР

Возбудители	Исследуемый материал		
	кровь	моча	слюна
ЦМВ	отрицательный	отрицательный	отрицательный
ВПГ-1,2	отрицательный	отрицательный	отрицательный
ВГЧ-6	5,4 (lg копий ДНК на 10^5 клеток)	$1{,}1 \times 10^4$ копий/мл	10^5 копий/мл

Таблица 4

Результаты выявления и количественного определения специфических маркеров ВГЧ-6-инфекции у родителей новорожденных

Обследуемые	АТ-IgG к АГ ВГЧ-6, коэффициент позитивности	ДНК ВГЧ-6, lg копий/10^5 клеток				
	сыворотка крови	кровь	мазок из ротоглотки	моча	волосяные фолликулы	ногтевые пластины
Мать	**15,03**	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
Отец	0,12	**4,93**	**5,27**	**5,22**	**5,01**	**5,92**

ФРГ) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию ДНК ВГЧ-6А/В рассчитывали в логарифмах копий специфической ДНК вируса на стандартное количество (10^5) клеток человека, оцененное по β-глобиновому гену.

В результате проведенного ПЦР-РВ-исследования в образцах ногтевых пластин как у девочки, так и у мальчика обнаружена ДНК ВГЧ-6 в концентрации 5,46 и 5,47 lg копий/10^5 клеток соответственно, что подтвердило хиВГЧ6-статус пациентов.

Видовую идентификацию хиВГЧ-6 в образцах тотальной ДНК новорожденных 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) [11]. Достаточность объема полученных данных оценивали путем картирования прочтений на несколько референс-геномов эталонных экзогенных штаммов *Human betaherpesvirus* 6A: AJ и GS (acc. KP257584, длина 156714 нуклеотидов; acc. KC465951, длина 156885 нуклеотидов) и *Human betaherpesvirus* 6B HST (acc. AB021506, длина 161573 нуклеотидов), депонированных в «GenBank» NCBI, с последующим анализом глубины секвенирования и определением процента перекрытия. Анализ полученных нуклеотидных последовательностей вирусной ДНК в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI), показал принадлежность двух изучаемых изолятов к ВГЧ-6В.

Для подтверждения или опровержения наследственной передачи хиВГЧ-6В клинико-лабораторно обследованы родители новорожденных: мать и отец. Лабораторное обследование включало в себя выявление специфических АТ IgG методом ИФА и ДНК ВГЧ-6А/В методом ПЦР-РВ. Результаты представлены в табл. 4.

Выявление специфических АТ-IgG к АГ ВГЧ-6 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). Концентрацию вирус-специфических АТ-IgG оценивали по коэффициенту позитивности: положительный результат ≥1; пограничный – от ≥0,8 до <1; отрицательный – <0,8.

Необходимо подчеркнуть, что на момент клинико-лабораторного обследования родители новорожденных были условно здоровы и жалоб не предъявляли. Анализ результатов ИФА показал наличие специфических АТ-IgG к АГ ВГЧ-6 в сыворотке крови матери (коэффициент позитивности 15,03) и их отсутствие у отца (коэффициент позитивности 0,12) (табл. 4). При ПЦР-РВ-исследовании ДНК ВГЧ-6 не обнаружена у матери новорожденных и выявлена у отца во всех видах протестированного биологического материала в концентрации 5,27±0,39 lg копий/10^5 клеток (табл. 4). Обнаружение ДНК ВГЧ-6В в образцах волосяных фолликулов и ногтевых пластин отца подтвердило его хиВГЧ-6В-статус. В то же время отсутствие ДНК ВГЧ-6А/В в образцах волосяных фолликулов и ногтевых пластин матери полностью исключили его. Таким образом, проведенные молекулярно-биологические исследования (ПЦР-РВ, массовое параллельное секвенирование) позволили выявить и лабораторно подтвердить хиВГЧ-6В-статус у новорожденных (мальчика и девочки из двойни) и их отца. Описываемый случай представляет собой наследственную передачу хиВГЧ-6В в двух поколениях: от отца детям.

На основании проведенного дополнительного исследования и подтверждения хиВГЧ-6-статуса у новорожденных детей была проведена коррекция терапии – отменен ганцикловир. На фоне этого отмечалась нормализация уровня лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, а также продолжилось улучшение клинических симптомов состояния

детей в соответствии с течением их основного заболевания.

Таким образом, в представленном клиническом случае ухудшение состояния ребенка было связано с недоношенностью, незрелостью, гипоксически-ишемическим поражением органов и систем, а не было спровоцировано ВГЧ-6, что позволило отменить терапию ганцикловиром, обладающим токсическим воздействием на желудочно-кишечный тракт, почки и костный мозг.

Заключение

Несмотря на широкое изучение проблемы, ряд вопросов относительно инфекции ВГЧ-6 пока не имеет ответа у исследователей во всем мире. Остаются предметом дискуссии маркеры носительства, латентной инфекции и активного инфекционного процесса. Учитывая повсеместную распространенность инфекции, а также высокое инфицирование населения ВГЧ-6, многие проблемы влияния хромосомной интеграции на здоровье человека остаются неизученными. Не менее важной задачей являются выбор тактики лечения, минимизация этиотропной и иммунокорригирующей терапии в неонатальном периоде.

Источник финансирования: *не указан.*

Конфликт интересов: *авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.*

Melekhina E.V. 0000-0002-9238-9302
Cherkasova S.V. 0000-0003-3018-4392
Domonova E.A. 0000-0001-8262-3938
Silveystrova O.Yu. 0000-0001-8412-9765
Kuleshov K.V. 0000-0002-5238-7900
Goptar I.A. 0000-0002-7445-8044
Shipulina O.Yu. 0000-0003-4679-6772
Gorelov A.V. 0000-0001-9257-0171
Chugunova O.L. 0000-0003-1547-0016

Литература

1. *Каражас Н.В.* Герпесвирусные инфекции у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): методические рекомендации. М.: Спецкнига, 2017: 155.

2. *Ярославцева Н.Г., Тихомиров Д.С., Романова Т.Ю., Игнатова Е.Н., Туполева Т.А., Филатов Ф.П., Гапонова Т.В.* Лабораторная диагностика активной и латентной инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, у пациентов с заболеваниями системы крови. Вопросы вирусологии. 2018; 63 (2): 84–90. DOI: http://dx.doi.org/ 10.18821/0507-4088-2018-63-2- 84-90.

3. *Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Гоптарь И.А., Пасхина И.Н., Шипулина О.Ю., Маркелов М.Л., Шипулин Г.А.* Первый случай лабораторного подтверждения наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6А у пары «мать–ребенок», Москва 2017. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Санкт–Петербург, 11–12 октября 2018. Журнал инфектологии. 2018; 10 (4–1): 74.

4. *Калугина М.Ю.* Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа: Автореф. дисс. … канд. биол. наук. М., 2009.

5. *Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A.* Laboratory and clinical aspects of *human herpesvirus* 6 infections. Clin. Microbiol. Rev. 2015; 28 (2): 313–335.

6. *Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, Dewhurst S, Inoue N, Pellett PE. Human herpesvirus* 6B genome sequence: coding content and comparison with *human herpesvirus* 6A. J. Virol. 1999; 73 (10): 8040–8052.

7. *Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, Hamidullah A, Benn EK, Pellock JM, Frank LM, Lewis DV, Moshe SL, Shinnar RC, Sun S. Herpesvirus* 6 and 7 in Febrile Status Epilepticus: The febstat study. Epilepsia. 2012; 53 (9): 1481–1488.

8. *Caserta MT, Hall CB, Canfield RL.* Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. Pediatrics. 2014; 134 (6): 1111–1118.

9. *Ward KN, Leong HN, Nacheva EP, Howard J, Atkinson CE, Davies N, Griffiths PD, Clark DA. Human herpesvirus* 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. J. Clin. Microbiol. 2006; 44 (4): 1571–1574.

10. *Yamanishi K, Yasuko M, Pellett PE. Human Herpesviruses* 6 and 7. In: Knipe D.M., Howley P.M. Fields Virology. Ch. 64. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

11. *Razonable RR. Human herpesvirus* 6, 7 and 8 in solid organ transplant recipients. Am. J. Transplant. 2013; 13 (Suppl. 3): 67–78.

РЕФЕРАТЫ

ШВЕДСКИЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ГРАНИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ: ИСТОРИЧЕСКАЯ И ЭТИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА

Швеция традиционно находится в авангарде лечения глубоко недоношенных детей. В данной статье рассматриваются исторические аспекты, этические дискуссии и данные национальных опросов в сочетании с данными регистров, которые составляют основу нынешних шведских руководств по уходу за глубоко недоношенными детьми. Текущие шведские руководства предлагают оказывать активную помощь недоношенным детям после 23 недель беременности и предусмотреть возможность активной помощи после 22 недель беременности. Выживаемость младенцев, рожденных на 2-й и 3-й неделе беременности, увеличилась и в настоящее время превышает 50 и 60% соответственно. Важно отметить, что шведский активный подход к уходу на границе жизнеспособности не привел к увеличению доли функциональных нарушений среди выживших.

Magnus Domellöf, Baldvin Jonsson. The Journal of Pediatrics. 2018; 142/6.