

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-92-97>

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БЕТА-ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА 6A/B У ДЕТЕЙ

Н.С. Тянь¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, О.В. Голева¹, Л.И. Железова¹, Е.В. Базиян¹, О.С. Готов¹¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Герпесвирусные инфекции, вызванные, в частности, бетагерпесвирусом человека 6A/B (ВГЧ-6A/B), являются важной проблемой современности ввиду повсеместной распространенности, полиморфизма проявлений, пожизненной персистенции в организме с возможностью реактивации, необходимости комплексной диагностики для установления формы инфекции, особенно у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Цель. Предложить современный способ дифференциальной диагностики (ДД) активной и латентной форм ВГЧ-6A/B инфекции у детей для оптимизации тактики ведения пациентов.

Материалы и методы. Для построения дискриминантной модели в исследование включили 152 пациента в возрасте от 1 месяца до 17 лет включительно, из них 112 — это тренировочная выборка, а 40 — тестовая. В качестве переменной отклика взята дихотомическая переменная: 1 — латентная форма ВГЧ-6A/B инфекции ($n = 89$), 2 — активная ($n = 23$). Рассмотрено 27 потенциальных предикторов. Тестовую выборку составили 40 детей. Статистическая обработка выполнена с использованием Microsoft Excel, StatSoft Statistica 7.0

Результаты. Разработанная прогностическая модель ДД активной и латентной форм ВГЧ-6A/B инфекции у детей учитывает выраженность лихорадки, наличие кашля, абсолютное число нейтрофилов и значение пороговых циклов ДНК ВГЧ-6A/B и характеризуется высокими показателями чувствительности (91,3%) и специфичности (94,4%). Представлен пример, отражающий пошаговое использование модели.

Выводы. Прогностическая модель может использоваться в практике для ДД форм ВГЧ-6A/B инфекции при наличии у детей лимфопролиферативного, респираторного синдромов и выявлении ДНК ВГЧ-6A/B в крови и для обоснования показаний к проведению иммунотропной терапии.

Ключевые слова: бета-герпесвирусная инфекция человека 6A/B; активная форма; латентная форма; рекуррентные респираторные заболевания; диагностика; дети

Для цитирования: Тянь Н.С., Бабаченко И.В., Голева О.В., Железова Л.И., Базиян Е.В., Готов О.С. Современный подход к дифференциальной диагностике бета-герпесвирусной инфекции человека 6A/B у детей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):92–97. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-92-97>

Финансирование: работа выполнена без спонсорской поддержки.

Благодарности: академику РАН, д-ру мед. наук, профессору Лобзину Юрию Владимировичу, президенту ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, член-корреспонденту Академии РАН, д-ру мед. наук, профессору Жданову Константину Валерьевичу, исполняющему обязанности директора ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, д-ру мед. наук, профессору Скрипченко Наталье Викторовне, заместителю директора по научной работе ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, за всестороннюю поддержку и предоставленную возможность выполнить исследование в стенах Центра; д-ру мед. наук, профессору Григорьеву Степану Григорьевичу, старшему научному сотруднику отдела организации медицинской помощи ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства Доброскок Нелли Александровне, патентоведу ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, за помощь в оформлении патента на изобретение.

Соответствие принципам этики: Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 160 от 27.09.2022). Клинико-лабораторное обследование пациентов осуществлялось после ознакомления их законных представителей с этапами исследования, изложенными в брошюре, и подписания информированного согласия, согласия на использование персональных данных.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Тянь Наталья Сергеевна tiannatalia94@yandex.ru

Статья поступила: 10.09.2024 После доработки: 18.10.2024 Принята к публикации: 21.10.2024

A MODERN APPROACH TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HUMAN BETAHERPESVIRUS INFECTION 6A/B IN CHILDREN

Natalia S. Tian¹, Irina V. Babachenko^{1,2}, Olga V. Goleva¹, Lyudmila I. Zhelezova¹, Elena V. Baziyan¹, Oleg S. Glotov¹¹ Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Introduction. Herpesvirus infections — in particular, those caused by human betaherpesvirus 6A/B (HHV-6A/B), are a serious problem at the present time due to their ubiquity, polymorphism of manifestations, lifelong persistence in the body with the possibility of reactivation, and need for comprehensive diagnostics to the form of infection. Herpesvirus infections are especially serious when occurring in children with recurrent respiratory diseases.

Objective. To propose a modern method of differential diagnosis (DD) of active and latent forms of HHV-6A/B infection in children to optimize patient management tactics.

Materials and methods. To build a discriminant model, 152 patients aged 1 month to 17 years inclusive were included in the study, 112 of them making up a training sample, while 40 comprised a test sample. A dichotomous variable was taken as a response variable: 1 — latent form of HHV-6A/B infection ($n = 89$), 2 — active ($n = 23$). 27 potential predictors were considered. The test sample consisted of 40 children. Statistical processing was performed using Microsoft Excel and StatSoft Statistica 7.0

© Н.С. Тянь, И.В. Бабаченко, О.В. Голева, Л.И. Железова, Е.В. Базиян, О.С. Готов, 2024

Results. The developed prognostic model of DD of active and latent forms of HHV-6A/B infection in children, which takes into account the severity of fever, the presence of cough, the absolute neutrophil count and the value of threshold cycles of HHV-6A/B DNA, is characterized by its high sensitivity (91.3%) and specificity (94.4%). The presented example reflects the step-by-step use of the model.

Conclusions. The prognostic model can be used in practice for identifying DD forms of HHV-6A/B infection in the presence of lymphoproliferative and respiratory syndromes in children, for the detection of HHV-6A/B DNA in the blood, and to substantiate indications for immunotropic therapy.

Keywords: human betaherpesvirus infection 6A/B; active form; latent form; recurrent respiratory diseases; diagnosis; children

For citation: Tyan N.S., Babachenko I.V., Goleva O.V., Zheleznova L.I., Baziyan E.V., Glotov O.S. A modern approach to the differential diagnosis of human betaherpesvirus infection 6A/V in children. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):92–97. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-92-97>

Funding: the study was performed without external funding.

Acknowledgements: the authors would like to express their gratitude to Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), prof. Yuri V. Lobzin, Honored Scientist, corresponding member of the RAS, Dr. Sci. (Med.), prof. Konstantin V. Zhdanov, Honored Scientist, Dr. Sci. (Med.), and prof. Natalia V. Skripchenko for their comprehensive support and the opportunity to perform research. We also thank Dr. Sci. (Med.) prof. Stepan G. Grigoriev, Senior Research Officer and patent specialist Nelly A. Dobroskok for their assistance in obtaining a patent for an invention.

Compliance with the principles of ethics: the study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency" (Protocol No. 160 dated 09/27/2022). Clinical and laboratory examination of patients was carried out after familiarization of their legal representatives with the stages of the study set out in the brochure and signing of informed consent, consent to the use of personal data.

Potential conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

✉ Natalia S. Tian tiannatalia94@yandex.ru

Received: 10 Sep. 2024 **Revised:** 18 Oct. 2024 **Accepted:** 21 Oct. 2024

ВВЕДЕНИЕ

Герпесвирусные инфекции являются важной проблемой современности ввиду повсеместной распространенности, высокого уровня инфицированности населения, возможности реактивации при развитии иммунодефицитных состояний с высоким риском неблагоприятного исхода [1–3]. В последние годы особое внимание герпесвирусам уделяется по причине роста случаев активной герпесвирусной инфекции, вызванной в том числе бета-герпесвирусами человека 6A/B, у людей, перенесших острую респираторную инфекцию, вызываемую коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) [4–6], а также у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями (РРЗ). Бета-герпесвирус человека 6A/B (ВГЧ-6A/B) впервые был обнаружен в 1985 году у иммунокомпрометированных пациентов [7], однако в настоящее время известно, что вирус является одним из наиболее распространенных герпесвирусов — уровень серопозитивных лиц к ВГЧ-6A, ВГЧ-6B или к обоим видам у взрослого населения достигает 95% [8]. Как и другие представители семейства, ВГЧ-6A/B характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, является триггером аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний [9–13].

Высокий уровень инфицированности ВГЧ-6A/B приводит к частому обнаружению маркеров бета-герпесвирусной ВГЧ-6A/B инфекции, трудностям дифференциальной диагностики (ДД) активной и латентной форм, особенно у детей с лимфопролиферативным и катаральным синдромами, а также РРЗ, к гипердиагностике активных форм инфекции и последующему назначению иммунотропной терапии с противовирусной целью [8, 14–16].

Цель исследования — предложить современный способ ДД активной и латентной форм ВГЧ-6A/B инфекции у детей для оптимизации тактики ведения пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, выполненное на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 2021 по 2023 г., были включены 152 паци-

ента в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней, из них 112 детей составили тренировочную выборку для обучения классификатора, а 40 — тестовую выборку для валидации работы классификатора. Критерии включения для тренировочной выборки: выявление ДНК ВГЧ-6A/B в цельной крови методом качественной ПЦР с последующей оценкой уровней пороговых циклов амплификации (cycle threshold, Ct). Критерии не включения: несогласие законных представителей пациентов на участие в исследовании; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; обнаружение РНК SARS-CoV-2 в отделяемом верхних дыхательных путей методом ПЦР.

Пациенты были госпитализированы в круглосуточный или дневной стационар в зависимости от тяжести состояния. При поступлении проводился сбор анамнестических данных, в том числе проанализированы данные медицинской документации амбулаторного этапа (история развития ребенка — форма № 112/у или выписка из нее). При осмотре особое внимание уделялось оценке наличия и выраженности лимфопролиферативного синдрома, характерного для герпесвирусной инфекции, а именно: аденоидита, тонзиллита, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии.

В первые сутки госпитализации выполнялись клинический и биохимический анализы крови с оценкой уровня СРБ. Для интерпретации результатов лабораторного обследования применялись референсные значения производителей тест-систем с учетом возрастных особенностей. Всем пациентам проведено исследование цельной крови методом качественной ПЦР в режиме реального времени для выявления ДНК ВГЧ-6A/B с оценкой уровня Ct (наборы «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL», ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Ct представляет собой значение, при котором пороговая линия пересекает S-образные кривые накопления сигнала в опытных образцах и контрольных пробах. Этот показатель указывает на количество циклов амплификации, необходимых для начала обнаружения ДНК вируса в образце. Низкое значение Ct указывает на высокую концентрацию вируса и на значительное количество выделенной

вирусной ДНК в пробе, что свидетельствует о высокой вирусной нагрузке. В то время как высокие значения Ct указывают на низкую вирусную нагрузку [17].

Статистическая обработка проведена с использованием модулей Microsoft Excel, пакета программ StatSoft Statistica 7.0. При использовании тренировочной выборки строилась модель зависимости принадлежности пациента к одной из двух групп, основанная на значении факторов в различных комбинациях, где 1 — латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции ($n = 89$), 2 — активная форма ВГЧ-6А/В инфекции ($n = 23$). В группу активной инфекции взяты дети с внезапной экзантемой, вызванной лабораторно подтвержденным ВГЧ-6А/В [18–20]. В качестве потенциальных предикторов в исходной обучающей модели рассматривалось 27 анамнестических, клинических и параклинических признаков. Построение дискриминантной модели выполнялось методом пошагового включения предикторов с использованием F -критерия Фишера (значение критерия $F = 4,0$, нижняя граница толерантности — 0,01). При всех видах статистического анализа использовался уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью улучшения точности и своевременности диагностики на основе комплексного клинико-лабораторного обследования, включающего ПЦР-исследование, была разработана прогностическая модель с применением дискриминантного анализа. Из 27 изученных признаков было выделено 4 параметра, которые продемонстрировали наибольшие статистически значимые различия между группами — $p < 0,001$ (табл. 1).

В результате была получена модель ДД латентной и активной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей, которая продемонстрировала высокую статистическую значимость ($p < 0,001$) и способность к классификации на уровне 93,75%. Модель учитывает такие параметры, как степень выраженности лихорадки, наличие кашля, абсолютное количество нейтрофилов и уровень Ct ДНК ВГЧ-6А/В, и обладает высокой чувствительностью (91,3%) и специфичностью (94,4%).

Диагностика осуществляется следующим образом. При обращении за медицинской помощью ребенка с подозрением на активную форму ВГЧ-6А/В инфекции (лихорадка, катаральный и лимфопрлиферативный синдромы, клинические проявления инфекционного мононуклеоза, наличие РРЗ) проводят клинический анализ крови на автоматизированном гематологическом анализаторе с оценкой абсолютного значения нейтрофилов, исследование цельной крови методом ПЦР с определением Ct ДНК ВГЧ-6А/В. Полученные данные предикторных

признаков используют для расчетов по формулам (1), (2) линейной дискриминантной функции (ЛДФ):

$$\text{ЛДФ1 (латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции):} \quad (1) \\ 42,7 \times X1 - 49,2 \times X2 - 6,2 \times X3 + 5,2 \times X4 - 865,$$

$$\text{ЛДФ2 (активная форма ВГЧ-6А/В инфекции):} \quad (2) \\ 45,1 \times X1 - 53 \times X2 - 6,7 \times X3 + 4,7 \times X4 - 940,$$

где $X1$ — максимальная выраженность лихорадки, °С;

$X2$ — наличие кашля: нет — 0, есть — 1;

$X3$ — абсолютное количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$;

$X4$ — пороговые циклы амплификации ДНК ВГЧ-6А/В.

Сравнивают полученные значения ЛДФ1 и ЛДФ2: если ЛДФ1 больше ЛДФ2, диагностируют латентную форму ВГЧ-6А/В инфекции, при ЛДФ2 больше ЛДФ1 — активную.

Выполнена классификация тестовой выборки ($n = 40$). Дискриминантный анализ позволил успешно выявить 8 из 10 случаев активной формы ВГЧ-6А/В инфекции и 29 из 30 случаев латентной. Суммарный процент верных диагнозов составил 92,5%, что сопоставимо с результатами на тренировочной выборке. Получен патент на изобретение № 2817089 от 09.04.2024 [21].

Для лучшего понимания работы предложенной модели приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай

Девочка Ксения, 8 лет 2 мес., поступила в ДНКЦИБ планово в связи с РРЗ, сопровождающимися фебрильной лихорадкой, для обследования и подбора терапии. В анамнезе у ребенка болезнь Шинца, atopический дерматит. Эпидемиологический анамнез не отягощен. При поступлении состояние удовлетворительное, температура тела в пределах нормы (значение предиктора $X1 = 36,5$). Кожные покровы обычной окраски, влажности, без инфекционной сыпи. Ринит, кашель отсутствовали (значение предиктора $X2 = 0$). Зев спокойный, миндалины не увеличены, налетов нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный, печень, селезенка не увеличены. Диурез сохранен. В клиническом анализе крови все показатели в пределах референсных значений (значение предиктора $X3$ (абсолютное количество нейтрофилов) — «3,35»). В общем анализе мочи не выявлено воспалительных изменений. В посевах отделяемого из носо- и ротоглотки на микрофлору отмечался рост нормобиоты. Учитывая анамнестические данные, для исключения реактивации герпесвирусов выполнена качественная ПЦР цельной крови на ДНК ВГЧ-6А/В,

Таблица 1. Перечень предикторов, значения коэффициентов и уровень их значимости

№ п/п	Наименования и градации предикторов	Коды	ЛДФ1 (латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции)	ЛДФ2 (активная форма ВГЧ-6А/В инфекции)	p-значение
1	Максимальная выраженность лихорадки, °С	X1	42,7	45,1	<0,001
2	Наличие кашля: 0 — нет; 1 — да	X2	-49,2	-53	<0,001
3	Абсолютное значение нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	X3	-6,2	-6,7	<0,001
4	Пороговые циклы амплификации ДНК ВГЧ-6А/В	X4	5,2	4,7	<0,001
5	Константа	-	-865	-940	-

Таблица составлена авторами по собственным данным

вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса методом ПЦР: обнаружены ДНК ВГЧ-6А/В, значение C_t (предиктор Х4) — 31. При исследовании крови методом ИФА на специфические антитела класса IgM, IgG к герпесвирусам получены следующие результаты: обнаружены IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ). Антитела IgM к ЦМВ, IgG к ядерному и капсидному антигенам ВЭБ, ВГЧ-6А/В не выявлены. Учитывая положительный результат ПЦР на ДНК ВГЧ-6А/В, заключительный клинический диагноз трактовался как персистирующая ВГЧ-6А/В инфекция в стадии активации. Ребенку была назначена иммунотропная терапия с противовирусным действием — меглюмина акридон-ацетат по инструкции производителя, курс 23 дня.

Ретроспективно выполнен расчет по формулам:
 $ЛДФ1 = 42,7 \times 36,5 - 49,2 \times 0 - 6,2 \times 3,35 + 5,2 \times 31 - 865 = 834,98$
 $ЛДФ2 = 45,1 \times 36,5 - 53 \times 0 - 6,7 \times 3,35 + 4,7 \times 31 - 940 = 829,41$
 $ЛДФ1 > ЛДФ2$, с вероятностью 94,4% имела место латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции.

Данный пример демонстрирует, что, согласно предложенной дискриминантной модели, вероятность активной формы ВГЧ-6А/В инфекции была крайне низка (5,6%) и при использовании данной модели возможно было избежать длительного курса иммунотропной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Существующая проблема гипердиагностики активной формы ВГЧ-6А/В инфекции связана с интерпретацией результатов качественной ПЦР цельной крови без учета возможной латенции вируса в мононуклеарных клетках. Обнаружение ДНК ВГЧ-6А/В приводит к назначению длительных повторных курсов иммунотропной терапии, несмотря на их необоснованность в большинстве случаев. Для решения проблемы ДД активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с лимфопролиферативным и респираторным синдромами нами была разработана прогностическая модель с использованием дискриминантного анализа, основанная на комплексной оценке клинико-лабораторных показателей.

О.В. Уткиным и соавт. предложен способ идентификации инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с бета-герпесвирусом человека 6А/В. В изобретении учитываются такие биомаркеры, как мРНК AVEN, транскрипт 2 CHUK, транскрипт 2 CIRBP, транскрипт 2 TRAF3 и транскрипт 10 IRAK4. Метод крайне интересен с точки зрения изучения молекулярных механизмов патогенеза, однако его недостатками являются оценка активности инфекции в отношении только одной нозологической формы (инфекционный мононуклеоз), недоступность реализации в практическом здравоохранении при большом потоке пациентов, отсутствие необходимой для изучения генов и транскриптов технической оснащенности

лабораторий и обученного персонала, высокие финансовые затраты, сложность в интерпретации полученных результатов [22].

Е.В. Мелехина и соавт. для решения данной проблемы разработали способ определения показаний к проведению противовирусной терапии при инфекции ВГЧ-6А/В у детей с острыми респираторными заболеваниями. Активная форма инфекции, требующая назначения противовирусной терапии, устанавливается при обнаружении в крови более 100 копий ДНК ВГЧ-6А/В/10⁵ клеток методом количественной ПЦР. Предложенный способ характеризуется быстротой выполнения, адекватным подходом к полученным результатам, учитывающим разный уровень вирусной нагрузки, удобством при наличии количественной ПЦР, которая, однако, не является доступным методом диагностики на всех уровнях оказания медицинской помощи [23].

Возможно использование ПЦР с обратной транскрипцией для дифференциации активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции. Метод характеризуется более высокими показателями чувствительности и специфичности, чем культуральные исследования. Установление формы инфекции зависит от обнаруженных матричных РНК вирусных белков: открытые рамки считывания U42, U22, U38, U100 свидетельствуют об активной форме инфекции, а U94, напротив, — о латентной [20]. Метод является перспективным, однако недоступным в настоящее время на практике.

Предложенная нами модель обладает такими преимуществами, как простота, доступность, быстрота выполнения, возможность ДД активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции без использования дополнительных финансовых затрат на дорогостоящие лабораторные исследования. Уникальность метода подтверждена патентом на изобретение.

ВЫВОДЫ

Разработанная прогностическая модель может быть применена в клинической практике для ДД активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с катаральным, лимфопролиферативным синдромами при обнаружении ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови, а также для обоснования назначения иммунотропной терапии с противовирусным действием. При установлении латентной формы ВГЧ-6А/В инфекции необходимо провести дальнейший диагностический поиск для исключения аутовоспалительных заболеваний или другой инфекционной патологии, сопровождающейся соответствующим симптомокомплексом, при активной форме — исключать инфекционный мононуклеоз моно- и сочетанной герпесвирусной этиологии, а также ассоциированные с вирусной инфекцией поражения органов и систем.

Литература / References

1. Мелехина ЕВ, Горелов АВ. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6А/В, у детей (клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия). М.: Издательство «Династия»; 2023.
 Melekhina EV, Gorelov AV. Infektsiya, vyzvannaya virusom herpesa cheloveka 6A/V, u detey (kliniko-patogeneticheskie aspekty, diagnostika i terapiya). Moscow: Dinastiya, 2023 (In Russ.). EDN: [DIEEDC](#)
2. Ефремов ДО, Герасимова ОА, Козлов КВ, Габдрахманов ИА, Жданов КВ. Цитомегаловирусная инфекция после ортотопической трансплантации печени (клинический случай). *Журнал инфектологии*. 2019;11(4):148–52.
 Efremov D.O., Gerasimova O.A., Kozlov K.V., Gabdrakhmanov I.A., Zhdanov K.V. Cytomegalovirus infection in patients after orthotopic liver transplantation (clinical report). *Journal Infectology*. 2019;11(4):148–52 (In Russ.).
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-148-152>
3. Антонова ТВ, Побегалова ОЕ, Горчакова ОВ, Зубаровская ЛС, Юдинцева ОС, Лиознов ДА. Реактивация цитомегаловирусной инфекции, инфекций, вызванных вирусами

- герпеса человека 6 типа и Эпштейна — Барр, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Журнал инфектологии*. 2023;15(4):62–9.
- Antonova T.V., Pobegalova O.E., Gorchakova O.V., Zubarovskaya L.S., Yudinova O.S., Lioznov D.A. Reactivation of cytomegalovirus, human herpes virus, and Epstein-Barr virus infections after hemopoietic stem cell transplantation in children. *Journal Infectology*. 2023;15(4):62–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-62-69>
4. Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024.
National report. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023. Moscow: Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare; 2024 (In Russ.)
 5. Савенкова МС, Сотников ИА, Афанасьева АА, Афанасьева ЯВ, Душкин РВ. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(1):39–44.
Savenkova MS, Sotnikov IA, Afanas'eva AA, Afanas'eva YaV, Dushkin RV. Savenkova MS, Sotnikov IA, Afanasieva AA, et al. Importance of herpes viruses in children with post-COVID conditions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):39–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44>
 6. Мелехина ЕВ, Музыка АД, Понежева ЖБ, Горелов АВ. Герпесвирусные инфекции в работах клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023;13(2):45–50.
Melekhina EV, Muzyka AD, Ponezheva ZhB, Gorelov AV. Herpesvirus infections in the works of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2023;13(2):45–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.45-50>
 7. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986;234(4776):596–601. <https://doi.org/10.1126/science.2876520>
 8. King O, Khalili YAI. Herpes Virus Type 6 [Internet]. *StatPearls*. 2023 [cited 2024 Jun 17]. URL: <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001121>
 9. Balakrishna JP, Bhavsar T, Nicolae A, Raffled M, Jaffe ES, Pittaluga S. Human Herpes Virus 6 (HHV-6)-associated Lymphadenitis: Pitfalls in Diagnosis in Benign and Malignant Settings. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(10):1402–8. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-01987-3>
 10. Chen X, Li H, Wu C, Zhang Y. Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Virology Journal*. 2023;20(1):e29. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-01987-3>
 11. Eliassen E, Krueger G, Luppi M, Ablashi D. Lymphoproliferative Syndromes Associated with Human Herpesvirus-6A and Human Herpesvirus-6B. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2018;10(1):e2018035. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2018.035>
 12. Sultanova A, Cistjakovs M, Sokolovska L, Cunsis E, Murovska M. Investigation of the Involvement of HHV-6 Encoded Viral Chemokine Receptors in Autoimmune Thyroiditis Development. *Microbiology Spectrum*. 2022;10(3):e0236921. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02369-21>
 13. Weider T, Genoni A, Broccoli F, Paulsen TH, Dahl-Jorgensen A, Tonioli A, et al. High Prevalence of Common Human Viruses in Thyroid Tissue. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:e938633. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.938633>
 14. Al-Sadeq DW, Zedan HT, Aldewik N, Elkhider A, Hicazi A, Younes A et al. Human herpes simplex virus-6 (HHV-6) detection and seroprevalence among Qatari nationals and immigrants residing in Qatar. *International journal of infectious diseases regions*. 2022;2:90–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2021.12.005>
 15. Исаков ВА, Исаков ДВ, Стуколкина НЕ. Возможности терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(2):56–63.
Isakov VA, Isakov DV, Stukolkina NE. Vozmozhnosti terapii respiratornykh infektsiy u chasto boleyushchikh patsientov. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;2:56–63 (In Russ.). EDN: [XYLEBF](https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2021.12.005)
 16. Левина АС, Бабаченко ИВ. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. *Детские инфекции*. 2014;13(4):41–5.
Levina AS, Babachenko IV. Persistent infection in frequent and prolonged ill children, possibilities of etiopathogenetic therapy. *Children infections*. 2014;13(4):41–5 (In Russ.). EDN: [TDUUJJ](https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2021.12.005)
 17. Инструкция по применению набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс-О HHV6-скрин-титр-FL». Утверждена Приказом Росздравнадзора от 15.05.2012 №2352-Пр/12. URL: <https://www.amplisens.ru/upload/iblock/6c8/HHV6-skrin-titr-FL.pdf> (дата обращения 17.06.2024).
Instructions for the use of a set of reagents for the detection and quantification of herpes virus type 6 (HHV6) DNA in clinical material by polymerase chain reaction (PCR) with hybridization-fluorescence detection "AmpliSens-HHV6-screen-titer-FL". approved by the order No. 2352-Pr/12 of Roszdravnadzor from 05/15/2012 [cited 2024 Jun 17]. Available from: <https://www.amplisens.ru/upload/iblock/6c8/HHV6-skrin-titr-FL.pdf> (In Russ.).
 18. Bonnafeous P, Marlet J, Bouvet D, Salame E, Tellier A-C, Guyetant S, et al. Fatal outcome after reactivation of inherited chromosomally integrated HHV-6A (iciHHV-6A) transmitted through liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(6):1548–51. <https://doi.org/10.1111/ajt.14657>
 19. Petit V, Bonnafeous P, Fages V, Gautheret-Dejean A, Engelmann I, Baras A et al. Donor-to-recipient transmission and reactivation in a kidney transplant recipient of an inherited chromosomally integrated HHV-6A: Evidence and outcomes. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(12):3667–72. <https://doi.org/10.1111/ajt.16067>
 20. Realegeno S, Pandey U. Human Herpesvirus 6 Infection and Diagnostics. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2022;44(9):83–90. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2022.04.005>
 21. Тянь НС, Бабаченко ИВ, Голева ОВ, Скрипченко НВ, Григорьев СГ. Способ дифференциальной диагностики латентной и активной форм ВГЧ-6 инфекции у детей. Патент РФ № 2817089. 2024.
Tian NS, Babachenko IV, Goleva OV, Skripchenko NV, Grigorev SG. A method for differential diagnosis of latent and active forms of HCV-6 infection in children. Patent of Russian Federation No. 2817089. 2024 (In Russ.). EDN: [BLXOKL](https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2022.04.005)
 22. Уткин ОВ, Филатова ЕН, Сахарнов НА, Князев ДИ. Способ идентификации инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с вирусом герпеса человека 6 типа. Патент Российской Федерации № 2729413. 2019.
Utkin OV, Filatova EN, Sakharnov NA., Knyazev DI. A method for identifying infectious mononucleosis associated with human herpes virus type 6. Patent of Russian Federation No. 2729413.2019 (In Russ.). EDN: [OSLTPN](https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2022.04.005)
 23. Мелехина ЕВ., Музыка АД., Петухова ЕВ., Чугунова ОЛ, Горелов АВ, Шипулина ОЮ. Способ определения показаний к проведению противогерпетической терапии при инфекции ВГЧ-6 у детей с острыми респираторными заболеваниями. Патент Российской федерации № 2641609; 2017.

Melekhina EV, Muzyka AD, Petukhova EV, Chugunova OL, Gorelov AV, Shipulina OYu. A method for determining indications for antiherpetic therapy for HCV-6 infection in children with

acute respiratory diseases. Patent of the Russian Federation No. 2641609. 2017 (In Russ.).
EDN: [FHNKDX](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Тянь Н.С. — формирование идеи, участие в научном дизайне, сбор клинико-анамнестических, параклинических данных, создание базы данных, составление черновика рукописи, статистическая обработка данных, утверждение окончательного варианта; Бабаченко И.В. — формирование идеи, цели исследования, разработка методологии, утверждение окончательного варианта; Голева О.В. — формирование идеи, цели исследования, разработка методологии, проведение лабораторных исследований, утверждение окончательного варианта; Железова Л.И. — разработка методологии, проведение лабораторных исследований, утверждение окончательного варианта; Базиян Е.В. — предоставление биоматериалов пациентов, проведение лабораторных исследований, утверждение окончательного варианта; Глотов О.С. — формирование идеи, цели исследования, разработка методологии, утверждение окончательного варианта.

ОБ АВТОРАХ

Тянь Наталья Сергеевна

<https://orcid.org/0000-0002-9799-5280>
tiannatalia94@yandex.ru

Бабаченко Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор

<https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>
babachenko-doc@mail.ru

Голева Ольга Владимировна, канд. биол. наук,

<https://orcid.org/0000-0003-3285-9699>
golev.ao@mail.ru

Железова Людмила Ильинична, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0001-8071-3243>
Ludabac@list.ru

Базиян Елена Владимировна

<https://orcid.org/0000-0001-7837-3315>
waz2107gen@yandex.ru

Глотов Олег Сергеевич, д-р биол. наук

<https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>
olglotov@mail.ru