

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID653622>

EDN: KMNFKK



Частота и диагностическое значение обнаружения ДНК вируса герпеса человека 6 типа в ликворе у иммунокомпетентных детей

М.А. Никольский¹, Д.А. Лиознов^{1,2}, Е.Ю. Горелик³, Т.В. Вишневская³

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия;

³ Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Вирус герпеса человека 6 типа — широко распространённый патоген, хорошо известный как возбудитель внезапной экзантемы у детей. Однако данные о частоте обнаружения вируса герпеса человека 6 типа в ликворе и его роли в возникновении менингоэнцефалита у иммунокомпетентных детей остаются малоизученными.

Цель исследования. Оценить частоту назначения исследования спинномозговой жидкости на ДНК вируса герпеса человека 6 типа методом качественной полимеразной цепной реакции, определить сезонные закономерности и диагностическую значимость обнаружения ДНК вируса герпеса человека 6 типа в спинномозговой жидкости у иммунокомпетентных детей с подозрением на менингоэнцефалит, изучить частоту, сезонность и течение менингоэнцефалита, вызванного вирусом герпеса человека 6 типа, у иммунокомпетентных детей.

Методы. Проведено описательное ретроспективное исследование. В исследование включили иммунокомпетентных детей с подозрением на менингоэнцефалит, поступивших в Детскую городскую клиническую больницу №5 им. Н.Ф. Филатова в период с 2007 по 2018 г. Всех пациентов осматривали педиатр-инфекционист и невролог. Проводили рутинные лабораторные обследования, люмбальную пункцию с последующим анализом спинномозговой жидкости. Для обнаружения ДНК вируса герпеса человека 6 типа в спинномозговой жидкости использовали качественную полимеразную цепную реакцию. Анализировали частоту назначения обследования спинномозговой жидкости на вирус герпеса человека 6 типа, частоту обнаружения вируса герпеса человека 6 типа в спинномозговой жидкости, диагнозы пациентов с обнаруженным в спинномозговой жидкости вирусом герпеса человека 6 типа.

Результаты. За 12 лет исследование на вирус герпеса человека 6 типа выполнили 712 пациентам с подозрением на менингоэнцефалит. В 2,9% случаев в ликворе обнаружили ДНК вируса. Анализ 15 историй болезни детей с выявленным вирусом герпеса человека 6 типа показал, что у 7 пациентов не было патологических изменений ликвора, но при этом присутствовала типичная клиническая картина внезапной экзантемы или лихорадки без сыпи. В группе из 8 пациентов с патологическими изменениями в спинномозговой жидкости выявили 2 случая менингоэнцефалита, вызванного вирусом герпеса человека 6 типа. Таким образом, обнаружение ДНК вируса герпеса человека 6 типа в ликворе у иммунокомпетентных детей встречается редко и в большинстве случаев (86%) не свидетельствует о менингоэнцефалите, вызванном вирусом герпеса человека 6 типа.

Заключение. За 12 лет среди 712 пациентов Детской городской клинической больницы №5 им. Н.Ф. Филатова с подозрением на менингит и/или энцефалит диагноз менингоэнцефалит, вызванный вирусом герпеса человека 6 типа, подтвердили только у двух детей грудного возраста (0,3%). ДНК вируса герпеса человека 6 типа может присутствовать в неизменённом ликворе при первичной герпетической инфекции. Этот факт необходимо учитывать при постановке диагноза и решении вопроса о назначении противовирусной терапии.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6 типа; ВГЧ-6; ВГЧ-6-менингоэнцефалит; иммунокомпетентные дети; внезапная экзантема; лихорадка без сыпи; ликвор; полимеразная цепная реакция.

Как цитировать:

Никольский М.А., Лиознов Д.А., Горелик Е.Ю., Вишневская Т.В. Частота и диагностическое значение обнаружения ДНК вируса герпеса человека 6 типа в ликворе у иммунокомпетентных детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025. Т. 30, № 2. С. 78–87. DOI: 10.17816/EID653622 EDN: KMNFKK

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID653622>

EDN: KMNFKK

Frequency of Human Herpesvirus 6 DNA Detection in Cerebrospinal Fluid in Immunocompetent Children and its Diagnostic Value

Mikhail A. Nikolskiy¹, Dmitry A. Lioznov^{1,2}, Evgenii Yu. Gorelik³, Tatiana V. Vishnevskaya³

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

³ N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital № 5, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Human herpesvirus 6 is a widespread pathogen, well known as the causative agent of exanthema subitum in children. However, data on the frequency of human herpesvirus 6 detection in cerebrospinal fluid and its role in the development of meningoencephalitis in immunocompetent children remain limited.

AIM: To assess the frequency of referral for cerebrospinal fluid testing for human herpesvirus 6 DNA using qualitative polymerase chain reaction, and to determine the seasonal patterns and the diagnostic significance of human herpesvirus 6 DNA detection in cerebrospinal fluid of immunocompetent children with suspected meningoencephalitis. Additionally, to analyze the frequency, seasonality, and clinical course of human herpesvirus 6 meningoencephalitis in immunocompetent children.

METHODS: We conducted a descriptive retrospective study that included immunocompetent children with suspected meningoencephalitis admitted to Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5 between 2007 and 2018. All patients were examined by a pediatric infectious disease specialist and a neurologist. Routine laboratory tests and lumbar puncture with subsequent cerebrospinal fluid analysis were performed. Qualitative polymerase chain reaction was used to detect human herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid. The analysis included the frequency of referral for cerebrospinal fluid testing for human herpesvirus 6, the frequency of human herpesvirus 6 DNA detection in cerebrospinal fluid, and the clinical diagnoses of patients with human herpesvirus 6 detected in cerebrospinal fluid.

RESULTS: Over a 12-year period, 712 patients with suspected meningoencephalitis underwent cerebrospinal fluid testing for human herpesvirus 6. Human herpesvirus 6 DNA was detected in 2.9% of cases. Analysis of 15 medical records of children with detected human herpesvirus 6 showed that 7 patients had no pathological cerebrospinal fluid changes but presented with typical clinical manifestations of exanthema subitum or fever without rash. Among 8 patients with pathological cerebrospinal fluid changes, 2 cases of human herpesvirus 6 meningoencephalitis were confirmed. Thus, human herpesvirus 6 DNA detection in cerebrospinal fluid of immunocompetent children is rare and in most cases (86%) does not indicate human herpesvirus 6-induced meningoencephalitis.

CONCLUSION: Over 12 years, among 712 patients at Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5 with suspected meningitis and/or encephalitis, human herpesvirus 6 meningoencephalitis was confirmed in only 2 infants (0.3%). Human herpesvirus 6 DNA may be present in normal cerebrospinal fluid during primary herpesvirus infection. This should be considered when establishing a diagnosis and deciding on the initiation of antiviral therapy.

Keywords: human herpesvirus 6; HHV-6; human herpesvirus 6 meningoencephalitis; immunocompetent children; exanthema subitum; fever without rash; cerebrospinal fluid; polymerase chain reaction.

To cite this article:

Nikolskiy MA, Lioznov DA, Gorelik EYu, Vishnevskaya TV. Frequency of Human Herpesvirus 6 DNA Detection in Cerebrospinal Fluid in Immunocompetent Children and its Diagnostic Value. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2025;30(2):78–87. DOI: 10.17816/EID653622 EDN: KMNFKK

ОБОСНОВАНИЕ

Для диагностики нейроинфекции традиционно используют этиологическое исследование ликвора. Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) — широко распространённый герпесвирус человека, вызывающий ряд заболеваний, преимущественно у детей [1]. ВГЧ-6 обладает нейротропными свойствами и вызывает до 30% фебрильных судорог, возникающих на фоне внезапной экзантемы или лихорадки без сыпи [2–5]. Также исследователи связывают ВГЧ-6 с височной эпилепсией [6], судорогами без лихорадки и другими заболеваниями нервной системы у детей и взрослых [7]. В литературе описаны и более редкие синдромы тяжёлого поражения центральной нервной системы (ЦНС) вследствие инфицирования ВГЧ-6. Среди них встречаются случаи фатального острого некротизирующего энцефалита [8–10], энцефалопатии [11], аутоиммунного энцефалита, энцефалит Расмуссена [7, 12]. Хорошо изучен ВГЧ-6-энцефалит у иммунокомпрометированных пациентов, который развивается после трансплантации органов и тканей (лимбический энцефалит) [13].

Наименее изученным является ВГЧ-6-менингоэнцефалит у иммунокомпетентных пациентов. Подобное состояние может выступать как проявлением, так и осложнением первичной ВГЧ-6-инфекции [14, 15]. Согласно немногочисленным данным, возраст манифестации ВГЧ-6-менингоэнцефалита составляет от 2 мес. до 3 лет [16, 17], что соответствует пику выявления первичной инфекции. В ретроспективном исследовании в Италии [18] авторы изучили образцы спинномозговой жидкости (СМЖ) 304 детей с подозрением на вирусный энцефалит. У 8 пациентов (4,8%) был обнаружен ВГЧ-6, при этом половина из них была в возрасте до года жизни. В другом итальянском исследовании за 10-летний период выявили 4 случая ВГЧ-6-энцефалита при первичной инфекции [19]. Схожие данные, а именно 10 подтверждённых случаев (8,8%), получили в Иране на выборке из 114 детей в возрасте до 2 лет без признаков внезапной экзантемы и с подозрением на энцефалит. Большинство описанных случаев регистрировали осенью и зимой [17]. В национальном исследовании [16], в котором проанализировали данные большинства больниц Японии за двухлетний период (2003–2004 гг.), авторы выявили 86 случаев ВГЧ-6-энцефалита, связанного с внезапной экзантемой. При этом в 47% случаев отметили неврологические осложнения и зафиксировали два летальных исхода. Путём экстраполяции данных на популяцию исследователи получили частоту ВГЧ-6-энцефалита — 61,9 случаев заболеваний в год или 5,5 эпизодов на 100 000 случаев внезапной экзантемы. Отдалённые последствия перенесённого ВГЧ-6-энцефалита встречаются у половины заболевших и проявляются они двигательными нарушениями, атаксией, умственной отсталостью, нарушением памяти [7]. В Российской Федерации существуют единичные описания поражения ЦНС при ВГЧ-6-инфекции [9, 14, 20].

Также недостаточно данных о частоте и диагностическом значении обнаружения ВГЧ-6 в ликворе у детей.

Таким образом, актуальность исследований распространённости, клинико-лабораторных проявлений и исходов менингоэнцефалита, вызванного ВГЧ-6, не вызывает сомнений.

ЦЕЛЬ

Оценить частоту назначения исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) на ДНК ВГЧ-6 методом качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), определить сезонные закономерности и диагностическую значимость обнаружения ДНК ВГЧ-6 в СМЖ у иммунокомпетентных детей с подозрением на менингоэнцефалит, изучить частоту, сезонность и течение ВГЧ-6-менингоэнцефалита у иммунокомпетентных детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое выборочное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включили иммунокомпетентных детей в возрасте от 14 дней до 17 лет с подозрением на менингоэнцефалит, которые поступили в стационар в период с 2007 по 2018 гг., включая пациентов с сопутствующей неврологической патологией.

Критерии не включения. В исследование не включали иммунокомпрометированных пациентов (первичный иммунодефицит в анамнезе, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия после трансплантации).

Критерии исключения. Из финального анализа исключили 6 пациентов с выявленной ДНК ВГЧ-6 в ликворе, но без доступной медицинской документации.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Детской городской клинической больницы №5 им. Н.Ф. Филатова, г. Санкт-Петербург.

Продолжительность исследования

Ретроспективный анализ данных выполнили в 2024 г.

Описание медицинского вмешательства

Всех пациентов с подозрением на нейроинфекцию осматривали педиатр-инфекционист и невролог. Специалисты собирали подробный анамнез жизни, анамнез заболевания и эпидемиологический анамнез. Проводили рутинные лабораторные обследования (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи). Из дальнейшего обследования исключали пациентов с подозрением

на иммунодефицит (специальные лабораторные методы для исключения иммунодефицита не применяли).

Показанием для проведения люмбальной пункции служило подозрение на менингит или энцефалит, а также признаки внутриутробной инфекции с поражением ЦНС. Люмбальная пункция и анализ СМЖ проводили по стандартной методике.

Во всех случаях выполняли посев ликвора на питательную среду и проводили реакцию латекс-агглютинации для быстрого обнаружения антигенов менингококков, пневмококков и возбудителей гемофильной инфекции типа В. Также выполняли качественную ПЦР на РНК энтеровирусов, ДНК герпесвирусов человека 1, 2, 3, 4, 5, 6 типов и *Streptococcus agalactiae*.

Изменения в ликворе оценивали как признаки бактериального (гнойного) процесса при наличии цитоза более 1000 клеток в 3 мкл с преобладанием нейтрофилов. Признаками серозного менингита считали цитоз выше 30–90 клеток в 3 мкл (в зависимости от возраста пациента) с преобладанием лимфоцитов. К общим признакам воспалительного процесса в СМЖ также относили снижение концентрации глюкозы менее 2,8 ммоль/л и повышение концентрации белка выше 0,45 г/л.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга не проводили по техническим причинам.

Основной исход исследования

Выявление частоты и сезонных закономерностей обнаружения ДНК ВГЧ-6 в ликворе у детей с подозрением на менингоэнцефалит.

Дополнительные исходы исследования

Определение частоты выявления и характер течения ВГЧ-6-менингоэнцефалита в исследуемой группе. Оценка возможности обнаружения ДНК ВГЧ-6 в СМЖ при первичной ВГЧ-6-инфекции.

Анализ в группах

В исследование вошли 15 детей с выявленной ДНК ВГЧ-6 в ликворе. Для анализа пациентов разделили на 2 группы:

- 1-я группа — пациенты с патологическими изменениями в СМЖ: наличие цитоза более 30–90 клеток в 3 мкл в зависимости от возраста, снижение концентрации глюкозы менее 2,8 ммоль/л, повышение концентрации белка выше 0,45 г/л;
- 2-я группа — пациенты без патологических изменений в СМЖ (с явлениями менингизма).

Методы регистрации исходов

Для выделения ДНК ВГЧ-6 из ликвора, амплификации и детекции маркёрного фрагмента ДНК ВГЧ-6 использовали реагенты фирмы «ДНК-технология» (Москва, Россия): «Проба НК», смесь для амплификации под праймером, Таq-полимеразу, минеральное масло, а также

набор реагентов GenPak® DNA PCR test (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Использовали амплификаторы «Терцик» («ДНК-технология», Россия), РТС-100 (MJ-Research Inc., США). Детекцию ПЦР-продукта ВГЧ-6 осуществляли по конечной точке, используя флуоресцентный детектор «Джин 1/4» («ДНК-технология», Россия).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 04/19 от 29.04.2019). Законные представители всех участников до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

Статистический анализ

Запланированный размер выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием средств программы Microsoft Excel (США). Вычисляли значения медианы и межквартильного размаха. Различия между средними значениями в группах оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты исследования

В период с 2007 по 2018 г. методом качественной ПЦР обследовали ликвор на наличие ДНК ВГЧ-6 у 712 детей с подозрением на нейроинфекцию. Возраст пациентов варьировал от 14 дней жизни до 13 лет. Распределение пациентов по полу было равномерным.

Число выполненных ПЦР-тестов СМЖ увеличилось с 6 в 2007 г. до 96 исследований в 2013 г., когда зафиксировали максимальное количество анализов ликвора на ДНК ВГЧ-6 (рис. 1). Эта закономерность отражает растущую осведомлённость врачей о возможности развития ВГЧ-6-менингоэнцефалита и возможное недостаточное обследование пациентов в первые годы наблюдения.

Основные результаты исследования

Учитывая возможную сезонность ВГЧ-6-инфекции, мы проанализировали частоту поступления образцов в лабораторию по календарным месяцам. Число исследований распределялось равномерно в течение года с небольшим пиком в августе, сентябре и октябре (рис. 2). Однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически

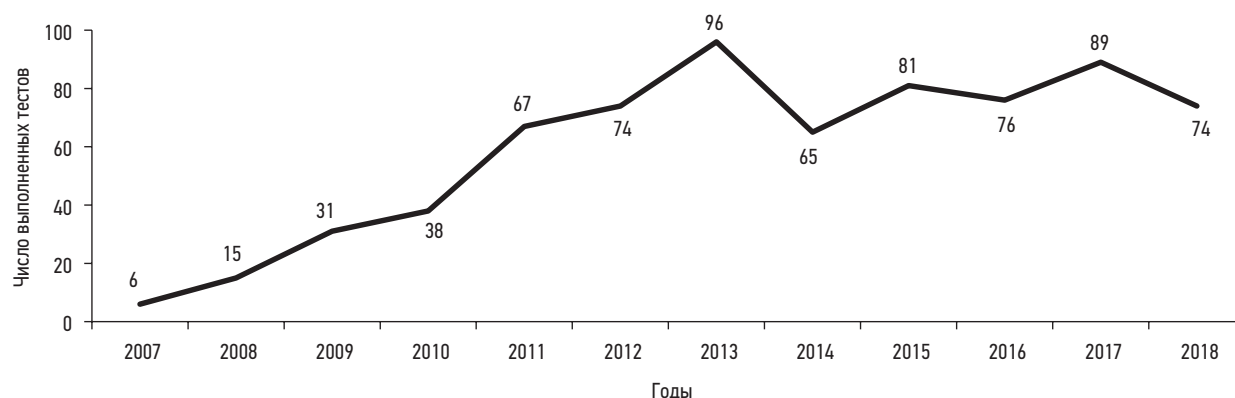


Рис. 1. Число обследований ликвора в ДГКБ №5 на вирус герпеса человека 6 типа в период 2007–2018 гг.

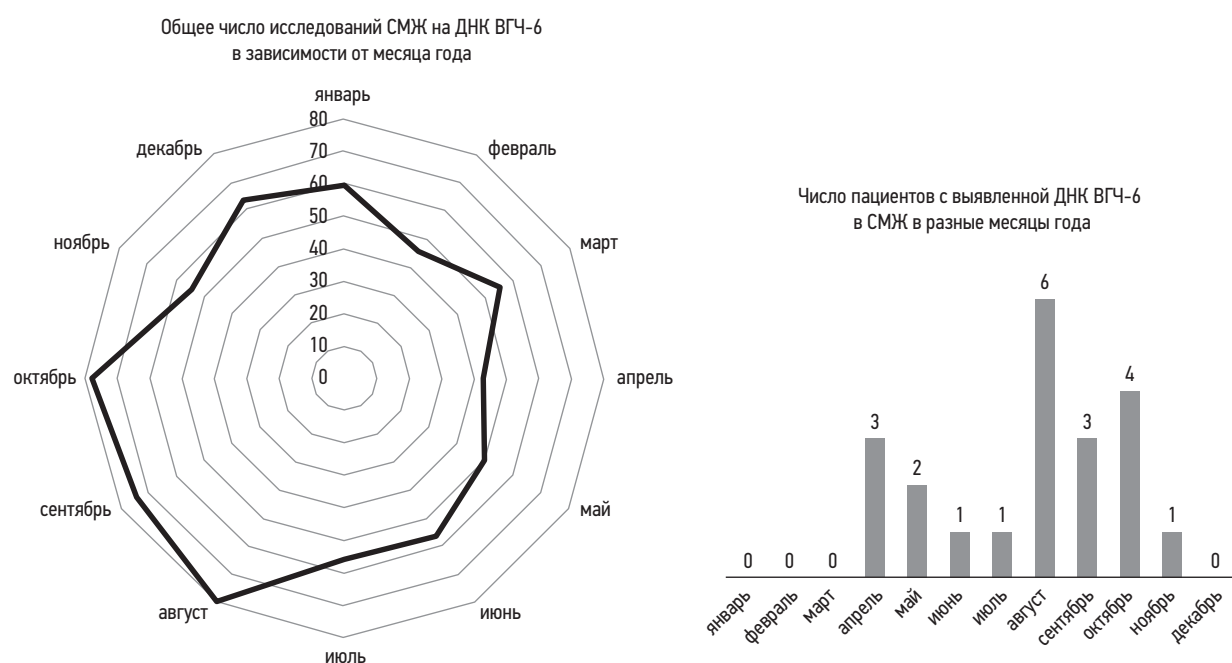


Рис. 2. Общее число исследований и число пациентов с выявленной ДНК вируса герпеса человека 6 типа в спинномозговой жидкости в зависимости от месяца года.

значимых различий в назначении ПЦР-обследования ликвора на ВГЧ-6 между разными месяцами и сезонами года.

Всего за 12 лет ДНК ВГЧ-6 обнаружили в 21 образце ликвора, что составило 2,9% от 712 исследований СМЖ. Количество положительных результатов различалось в зависимости от года наблюдения и варьировало от 0 до 5 случаев в год. Образцы ликвора поступали на исследование равномерно в течение года, однако все случаи выявления ВГЧ-6 в СМЖ задокументированы с апреля по ноябрь.

Для оценки диагностической значимости выявления ВГЧ-6 в СМЖ мы ретроспективно проанализировали медицинские данные 15 пациентов с обнаруженной ДНК ВГЧ-6 в ликворе. Из анализа были исключены 6 пациентов, так как их медицинская документация оказалась недоступной. Краткая клиничко-лабораторная характеристика этих случаев приведена в табл. 1.

Соотношение мальчиков и девочек было примерно равным (7 и 8 человек соответственно). Медиана возраста обследованных составила 14,7 мес. (межквартильный размах — 9,9–22,6 мес.). Таким образом, большинство детей (70%) были в возрасте 6–24 мес., что соответствует пику регистрации первичной ВГЧ-6-инфекции. Двое пациентов были младше 6 мес. (28 дней и 5 мес.), и только трое пациентов были старше 2 лет (рис. 3).

Анамнез жизни у большинства обследованных был не отягощён. Трое пациентов родились недоношенными (35–36 нед.), но с нормальной массой тела. Двое детей родились путём кесарева сечения, остальные — естественным путём. На момент поступления в стационар два младенца находились на грудном вскармливании. Один ребёнок в возрасте 5 мес. перенёс операцию по поводу врождённого гидронефроза почки.

Таблица 1. Пациенты с выявленной ДНК вируса герпеса человека 6 типа в ликворе

Возраст, мес.	Пол	Симптомы	СМЖ				ДНК ВГЧ-6 в плазме	Другие возбудители в крови	Клинический анализ крови	Диагноз
			Цитоз, кл/3 мкл	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Другие возбудители в СМЖ				
23	м	Лихорадка, апатия, сыпь	3	0,08	4,2	Нет	н/о	Нет	Лейкопения	ВЗ
14	м	Лихорадка, повторные судороги, сыпь	1	0,05	3,8	Нет	н/о	Нет	Без особенностей	ВЗ + ФС
26	д	Лихорадка, повторные судороги, головная боль, рвота, РЗМ, СК, сыпь	3	0,2	3,3	Нет	пол	Нет	Лейкопения	ВЗ + ФС
7	м	Лихорадка, отказ от еды, раздражительность	6	0,2	3,0	Нет	пол	Нет	Лейкопения	Лихорадка без сыпи
15	д	Повторное повышение температуры, сонливость, сыпь	18 (НФ 5, ЛФ 13)	0,19	3,5	Нет	н/о	Менингококк В	Лейкопения	Менингококцемия + ВЗ
17	д	Повторное повышение температуры, сонливость, сыпь	3	0,12	3,8	Нет	отр	Нет	Лейкоцитоз лимфоцитоз	Болезнь Kawasaki + ВЗ
5	м	Лихорадка, длительные повторные судороги, потеря сознания	176 (НФ 90, ЛФ 86)	0,22	4,9	Нет	отр	Нет	Лейкоцитоз лимфоцитоз	ВГЧ-6-менингоэнцефалит + коклюш
8	д	Лихорадка, повторные судороги, апатия	16 (НФ 10, ЛФ 6)	1,2	2,9	Нет	пол	Нет	Без особенностей	ВГЧ-6-менингоэнцефалит
22	д	Лихорадка, апатия, рвота, галлюцинации, гримасы, подёргивания конечностей, сыпь	590 (НФ 550, ЛФ 40)	0,26	2,6	VZV	отр	VZV	Без особенностей	VZV-менингоэнцефалит
1	м	Лихорадка, повторные судороги, апатия, очаговые симптомы, сыпь	3	0,44	1	Нет	пол	VZV	Без особенностей	VZV-энцефалит
19	м	Лихорадка, рвота, РЗМ, СК	2780 (НФ 95%)	0,35	2,1	Нет	н/о	Нет	Без особенностей	Бактериальный менингит
12	д	Лихорадка, рвота, РЗМ, СК	23296 (НФ 98%)	1,4	0,5	ХИБ	н/о	Нет	Лейкоцитоз нейтрофилёз	ХИБ-менингит
92	м	Лихорадка, светобоязнь, СК	870 (НФ 263, ЛФ 607)	0,3	5,3	Энтеровирус	н/о	Энтеровирус	Без особенностей	Энтеровирусный менингит
62	д	Лихорадка, головная боль, рвота, РЗМ	542 (НФ 15, ЛФ 527)	0,44	2,5	Энтеровирус	отр	Нет	Без особенностей	Энтеровирусный менингит
11	д	Лихорадка, РЗМ, апатия, сыпь	80 (НФ 61, ЛФ 19)	1,6	4,1	Пневмококк	н/о	Нет	Лейкоцитоз нейтрофилёз	Гнойный средний отит

Примечание. Д — девочка, ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6 типа, ВЗ — везикулярная экзантема, ЛФ — лимфоциты, м — мальчик, н/о — не определялось, НФ — нейтрофилы, отр — отрицательный, пол — положительный, РЗМ — ригидность затылочных мышц, СК — симптом Кернига, СМЖ — спинномозговая жидкость, ФС — фебрильные судороги, VZV — вирус Варицелла-Зостер.

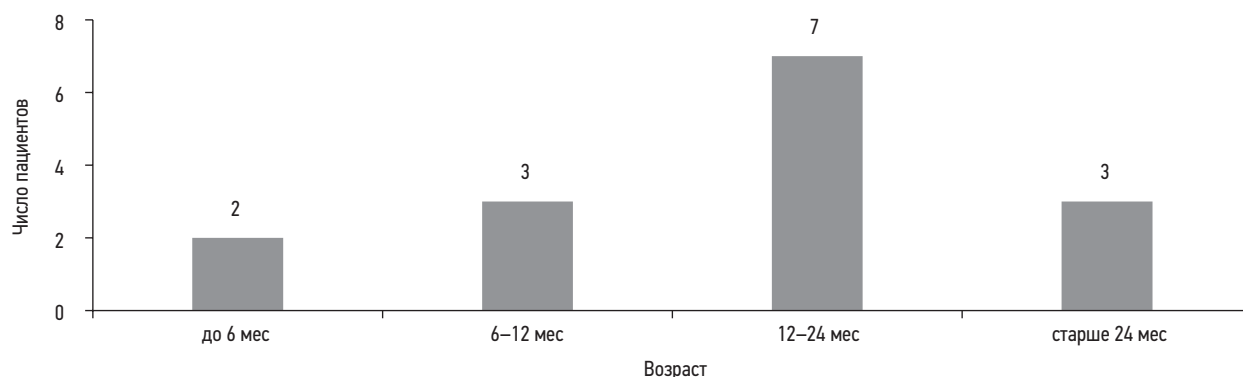


Рис. 3. Распределение по возрасту пациентов с выявленной ДНК вируса герпеса человека 6 типа в ликворе.

У всех пациентов при поступлении регистрировали менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига) и/или проявления энцефалита (нарушение сознания, повторные судороги, очаговые неврологические симптомы), что послужило показанием для выполнения люмбальной пункции. Повторные и/или пролонгированные судороги наблюдали у 5 (33%) обследованных.

Клинический анализ крови выявил по 4 случая лейкопении и лейкоцитоза, у 7 пациентов анализ крови не показал отклонений.

Группа 1. При исследовании ликвора патологические изменения выявили у 8 из 15 (53%) пациентов (рис. 4). У двоих детей наблюдали типичные клинико-лабораторные признаки гнойного менингита (гемофильной и невыясненной этиологии соответственно). У четырёх больных была вирусная этиология поражения ЦНС: в двух случаях подтверждён энтеровирусный менингит, а у двоих детей — менингоэнцефалит, вызванный вирусом Варицелла-Зостер. Роль ВГЧ-6 у этих пациентов осталась невыясненной, учитывая отсутствие типичных клинических проявлений этой инфекции и невозможность исключить хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6), поскольку не определяли вирусную нагрузку и не проводили дополнительное обследование в динамике.

Диагноз ВГЧ-6-менингоэнцефалита подтвердили только у двух больных без признаков других возбудителей в СМЖ. Оба случая выявлены летом. Это были мальчик и девочка в возрасте 5 и 8 мес. соответственно. У обоих пациентов отмечали лихорадку, вялость, нарушение сознания, судороги. Ни у одного из этих детей не было сыпи, специфичной для внезапной экзантемы.

У всех пациентов с ВГЧ-6-менингоэнцефалитом обнаружили изменения в СМЖ (см. табл. 1). Однако, клинические анализы крови этих пациентов были без особенностей. У пятимесячного пациента выявили IgG к ВГЧ-6, которые расценили как материнские. Заболевание у него развилось на фоне коклюша. Таким образом, в обоих случаях наблюдали первичную ВГЧ-6-инфекцию, которая протекала в виде менингоэнцефалита. Этиотропную противовирусную терапию не проводили. Все пациенты выздоровели и были выписаны, однако данные катамнеза об отдалённых неврологических осложнениях собрать не удалось.

Дополнительные результаты исследования

Группа 2. У 7 пациентов без воспалительных изменений в ликворе клинические проявления поражения ЦНС расценили как менингизм. У 5 человек была характерная

15 пациентов с выявленной ДНК ВГЧ-6 в СМЖ

Группа 1

СМЖ с патологическими изменениями (n=8)

- Гнойный менингит (n=1)
- ХИБ-менингит (n=1)
- Энтеровирусный менингит (n=2)
- VZV-менингоэнцефалит (n=1)
- VZV-энцефалит (n=1)
- ВГЧ-6-МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ (n=2)

Группа 2

СМЖ без изменений (n=7)

- Внезапная экзантема (n=1)
- Внезапная экзантема + ФС (n=2)
- Лихорадка без сыпи (n=1)
- Гнойный средний отит (n=1)
- Менингококцемия (без менингита) + ВЗ (n=1)
- Болезнь Kawasaki + ВЗ (n=1)

СМЖ — спинномозговая жидкость, ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6 типа, ВЗ — внезапная экзантема, ФС — фебрильные судороги, ХИБ-менингит — гнойный менингит, вызванный бактерией *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), VZV — вирус ветряной оспы.

Рис. 4. Окончательные диагнозы пациентов с выявленным вирусом герпеса человека 6 типа в ликворе.

пятнисто-папулёзная сыпь, что подтвердило диагноз внезапной экзантемы. У одного пациента диагностировали лихорадку без сыпи, вызванную ВГЧ-6. Однако, поскольку МРТ не выполняли, возможно, что в этой группе пациентов также были случаи недиагностированного ВГЧ-6-энцефалита. Также в этой группе был один случай гнойного отита без клинических признаков ВГЧ-6-инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты нашего исследования подтверждают, что обнаружение ДНК ВГЧ-6 в ликворе у иммунокомпетентных детей встречается редко и в большинстве случаев (86%) не свидетельствует о ВГЧ-6-менингоэнцефалите. За 12 лет из 712 пациентов Детской городской клинической больницы №5 с подозрением на менингит и/или энцефалит диагноз ВГЧ-6-менингоэнцефалит подтвердили только у 2 детей раннего возраста (0,3%).

Обсуждение основного результата исследования

Из-за сложности диагностики ВГЧ-6-инфекции существуют противоречивые данные о критериях постановки диагноза ВГЧ-6-менингоэнцефалита. Это может приводить как к гиподиагностике из-за отсутствия данных МРТ, так и гипердиагностике, когда обнаружение ДНК ВГЧ-6 в СМЖ считают подтверждением текущей нейроинфекции. Как продемонстрировали А.Ф. Kharbat и соавт. [21], назначение внутривенного ганцикловира на 21 день недоношенному младенцу с повторно выявленной ДНК ВГЧ-6 в СМЖ и крови оказалось ошибочным. Данное назначение привело к значительной нейтропении у пациента, но не к элиминации патогена, поскольку это был случай хВГЧ-6.

Часто бывает сложно определить, является ли ВГЧ-6-менингоэнцефалит осложнением или самостоятельной тяжёлой формой первичной ВГЧ-6-инфекции. Наше исследование подтверждает, что при первичной ВГЧ-6-инфекции можно обнаружить ДНК ВГЧ-6 в неизменённом ликворе. Это необходимо учитывать при постановке диагноза и выборе тактики лечения. Кроме того, теоретически возможна и бессимптомная реактивация латентного вируса на фоне интеркуррентных заболеваний. Отдельную проблему представляет постоянное наличие ВГЧ-6 в ликворе у пациентов с хВГЧ-6.

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования следует отнести отсутствие данных МРТ у больных. Также не проводили генотипирование ВГЧ-6 и не определяли вирусную нагрузку. Возможность наличия хВГЧ-6 у пациентов также не исключили.

Кроме того, при планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывали. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусное поражение ЦНС часто встречается в практике педиатра. ПЦР-диагностика расширяет возможности этиологической расшифровки вирусных энцефалитов. Впервые нами установлена частота и диагностическое значение обнаружения ДНК ВГЧ-6 в ликворе у иммунокомпетентных детей в России. Показано, что ДНК ВГЧ-6 в ликворе встречается редко (2,8%). В большинстве случаев её наличие не свидетельствует о поражении ЦНС, но часто связано с текущей первичной ВГЧ-6-инфекцией, которая протекает в форме внезапной экзантемы или лихорадки без сыпи. За 12 лет наблюдения из 712 пациентов Детской городской клинической больницы №5 им. Н.Ф. Филатова (г. Санкт-Петербург) с подозрением на менингит и/или энцефалит врачи подтвердили ВГЧ-6-менингоэнцефалит только у 2 детей раннего возраста (0,3%). Ещё у двух пациентов зарегистрировали сочетанную инфекцию (ВГЧ-6 + вирус Варицелла-Зостер). Данные о частоте этого заболевания коррелируют с результатами исследований из других стран. Отмечена сезонность ВГЧ-6-энцефалита — все случаи произошли летом. Течение ВГЧ-6-энцефалита было доброкачественным, все пациенты полностью выздоровели и были выписаны из стационара через 2–4 нед. после поступления.

Необходимо разработать объективные диагностические критерии подтверждения ВГЧ-6-энцефалита у иммунокомпетентных больных. Частота, механизмы поражения, клинические проявления и терапевтические подходы при поражении ЦНС при первичной ВГЧ-6-инфекции требуют дальнейшего изучения. Это особенно важно с учётом рисков развития отдалённых неврологических осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. М.А. Никольский — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ литературных данных, анализ результатов исследования, написание и редактирование текста рукописи, подготовка графических материалов; Д.А. Лиознов — сбор и анализ литературных данных, подготовка и написание текста рукописи; Е.Ю. Горелик — курация пациентов, анализ данных из историй болезней, подготовка и написание текста рукописи; Т.В. Вишневская — курация пациентов, написание и редактирование текста рукописи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 04/19 от 29.04.2019). Законные представители всех участников исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения.

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента журнала.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: M.A. Nikolskiy: conceptualization, formal analysis, writing—original draft, writing—review & editing, visualization; D.A. Lioznov: formal analysis, writing—original draft; E.Yu. Gorelik: investigation, writing—original draft; T.V. Vishnevskaya: investigation, writing—review & editing.

Ethics approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 04/19 dated April 29, 2019). Legal representatives of all participants provided written informed consent prior to enrollment; the consent form was approved by the Ethics Committee as part of the study protocol.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Flamand L, Lautenschlager I, Krueger GRF, Ablashi DV. Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. *Diagnosis and Clinical Management*. 3rd ed. Elsevier Science; 2014. 341 p. ISBN: 978-0-444-62703-2 doi: 10.1016/c2011-0-08453-3
- Mannonen L, Herrgård E, Valmari P, et al. Primary human herpesvirus-6 infection in the central nervous system can cause severe disease. *Pediatr. Neurol.* 2007;37(3):186–91. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.011
- Ward KN, Andrews NJ, Verity CM, et al. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch. Dis. Child.* 2005;90(6):619–23. doi: 10.1136/adc.2004.062216
- Nikolsky MA, Radysh MV. The role of human herpes viruses, type 6 and 7, in the development of febrile seizures in children. *Voprosi Diagnostiki V Pediatrii*. 2012;4(4):46–48. EDN PCZTBH
- Mohammadpour Touserani F, Gaínza-Lein M, Jafarpour S, et al. HHV-6 and seizure: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2017;89(1):161–169. doi: 10.1002/jmv.24594
- Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, et al. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med.* 2007;4(5):e180. doi: 10.1371/journal.pmed.0040180
- Eliassen E, Hemond CC, Santoro JD. HHV-6-associated neurological disease in children: epidemiologic, clinical, diagnostic, and treatment considerations. *Pediatr. Neurol.* 2020;105:10–20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.004 EDN: QOJYSP
- Gorelik EY, Skripchenko NV, Ivanova MV, et al. Acute necrotizing encephalopathy: clinical observations in small infants. *Infection Diseases*. 2016;14(2):65–70. doi: 10.20953/1729-9225-2016-2-65-70 EDN: WFSMBB
- Gorelik EY, Skripchenko NV, Ivanova MV, et al. Clinical and imaging features of acute neuroinfections, associated with human herpes virus 6 type in children (clinical observation example). *Neurosurgery and neurology of children*. 2018;2(56):36–46. EDN: BHKUJH
- Ohsaka M, Houkin K, Takigami M, Koyanagi I. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr. Neurol.* 2006;34(2):160–163. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.07.007
- Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev.* 2012;34(5):337–343. doi: 10.1016/j.braindev.2011.07.012
- Liu D, Wang X, Wang Y, et al. Detection of EBV and HHV6 in the brain tissue of patients with Rasmussen's encephalitis. *Viol. Sin.* 2018;33:402–409. doi: 10.1007/s12250-018-0063-9
- Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 2007;69(2):156–165. doi: 10.1212/01.wnl.0000265591.10200.d7
- Myukke NA, Sentsova TB, Tatochenko VK, Bagayev VG. A case of HHV-6-associated encephalomyelitis against the generalized form of acute enteric infection. *Current Pediatrics*. 2006;5(5):104–105. EDN: JVATVJ
- Divakova E, Kishkurno E, Sheremet A, Matsko I. Features of the course of encephalitis and meningoencephalitis caused by HHV-6 in children. *Pediatrics East. Europe*. 2017;5(4):551–558. EDN: ZNLSRZ
- Yoshikawa T, Ohashi M, Miyake F, et al. Exanthem subitum-associated encephalitis: nationwide survey in Japan. *Pediatr. Neurol.* 2009;41(5):353–8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.05.012
- Yavarian J, Gavvami N, Mamishi S. Detection of human herpesvirus 6 in cerebrospinal fluid of children with possible encephalitis. *Jundishapur J. Microbiol.* 2014;7(9):e11821. doi: 10.5812/jjm.11821
- Parisi SG, Basso M, Del Vecchio C, et al. Virological testing of cerebrospinal fluid in children aged less than 14 years with a suspected central nervous system infection: A retrospective study on 304 consecutive children from January 2012 to May 2015. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2016;20(4):588–596. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.04.002
- Berzero G, Campanini G, Vegezzi E, et al. Human herpesvirus 6 encephalitis in immunocompetent and immunocompromised hosts. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021;8(2):e942. doi: 10.1212/NXI.0000000000000942 EDN: NKSUMW
- Simonova EV, Harlamova FS, Uchaykin VF, et al. CNS disorders caused by herpesvirus mono- and mixed infection of type 6 in children. *Pediatrics. Journal G.N. Speranskiy*. 2016;95(2):22–29. EDN: VOXDSF
- Kharbat AF, Lakshmi-Narasimhan M, Bhaskaran S, Parat S. Incidental detection of human herpesvirus-6 in cerebrospinal fluid analysis: to treat or not to treat? *Cureus*. 2022;14(6):e25629. doi: 10.7759/cureus.25629 EDN: ESGXDI

ОБ АВТОРАХ

* **Никольский Михаил Андреевич**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, Льва Толстого 6/8;
ORCID: 0000-0001-9766-2577;
eLibrary SPIN: 1599-1345;
e-mail: nicolm@inbox.ru.ru

Люзнов Дмитрий Анатольевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3643-7354;
eLibrary SPIN: 3321-6532;
e-mail: dlioznov@yandex.ru

Горелик Евгений Юрьевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-3130-1717;
eLibrary SPIN: 4554-6920;
e-mail: e.gorelik@mail.ru

Вишневская Татьяна Владимировна;
ORCID: 0000-0002-0322-4013;
e-mail: vishnevskaya2111@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Mikhail A. Nikolskiy**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 6/8 L'va Tolstogo st, Saint Petersburg, Russia, 197022;
ORCID: 0000-0001-9766-2577;
eLibrary SPIN: 1599-1345;
e-mail: nicolm@inbox.ru.ru

Dmitry A. Lioznov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3643-7354;
eLibrary SPIN: 3321-6532;
e-mail: dlioznov@yandex.ru

Evgenii Yu. Gorelik, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-3130-1717;
eLibrary SPIN: 4554-6920;
e-mail: e.gorelik@mail.ru

Tatiana V. Vishnevskaya, MD;
ORCID: 0000-0002-0322-4013;
e-mail: vishnevskaya2111@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author