

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 5

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 5

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 412-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Врожденная инфекция у доношенного новорожденного ребенка, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа: обзор литературы и клинический случай

А.Л. Карпова^{1,2,3}, А.В. Мостовой^{1,2,3}, А.А. Баранов³, Л.А. Аникеева¹,
Е.В. Клубничкина¹, А.Л. Заплатников², Л.Н. Карпов⁴

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2/44;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, корп. 1;

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 121552 Москва, Рублевское шоссе, д. 135

Для контактов: Алексей Валерьевич Мостовой, e-mail: alvalmost@gmail.com

Резюме

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у новорожденных детей, встречается крайне редко. Уникальность ВГЧ-6 заключается в том, что это единственный вирус, который интегрируется в хромосомы человека и передается от родителей к потомству. ВГЧ-6 у человека может быть связан с широким спектром заболеваний, а у детей нередко протекает с развитием внезапной экзантемы, фебрильных приступов, афтозного стоматита, мононуклеозоподобного синдрома или лихорадки без очага инфекции. Предлагаем описание редкого клинического наблюдения врожденной инфекции ВГЧ-6 у новорожденного ребенка, поскольку описаний таких случаев как в отечественной, так и в зарубежной литературе крайне мало, что отражает, по нашему мнению, значительные пробелы в знаниях врачей-неонатологов в данном вопросе. Обсуждаются формы течения заболевания, редкие клинические наблюдения, а также методы диагностики и терапии ВГЧ-6.

Ключевые слова: изоляты типа А и В вируса герпеса человека 6-го типа, ВГЧ-6, новорожденный, вирусный энцефалит, противовирусная терапия

Для цитирования: Карпова А.Л., Мостовой А.В., Баранов А.А., Аникеева Л.А., Клубничкина Е.В., Заплатников А.Л., Карпов Л.Н. Врожденная инфекция у доношенного новорожденного ребенка, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа: обзор литературы и клинический случай. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(5):801–811. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.635>.

Congenital human herpesvirus 6 infection in a full-term newborn: literature review and case report

Anna L. Karpova^{1,2,3}, Aleksei V. Mostovoi^{1,2,3}, Andrey A. Baranov³, Lubov A. Anikeeva¹, Ekaterina V. Klubnichkina¹,
Andrey L. Zaplatnikov², Leonid N. Karpov⁴

¹Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

Врожденная инфекция у доношенного новорожденного ребенка, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа: обзор литературы и клинический случай

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 bldg. 1, Barrikadnaya Str., Moscow 123993, Russia;

³Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl 150000, Russia;

⁴Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation; 135 Rublevskoe Shosse, Moscow 121552, Russia

Corresponding author: Aleksei V. Mostovoi, e-mail: alvalmost@gmail.com

Abstract

Neonatal human herpesvirus type 6 (HHV-6) infection is an extremely rare disease. HHV-6 is a unique virus because it is able to integrate into human chromosomes to be further transmitted vertically from parent to offspring. In humans, HHV-6 is associated with a wide range of clinical manifestations and, in children, may present as roseola infantum, febrile seizures, aphthous stomatitis, mononucleosis-like syndrome, or fever of unknown origin. This article reports a rare case of congenital HHV-6 infection in a newborn. To date, both Russian and international publications provide very limited descriptions of such cases, which, in our opinion, reflects a significant knowledge gap among neonatologists regarding this condition. We discuss the clinical forms of HHV-6 infection in neonates, rare case presentations, and current approaches to diagnosis and treatment.

Keywords: human herpesvirus type 6 variants A and B, HHV-6, newborn, viral encephalitis, antiviral therapy

For citation: Karpova A.L., Mostovoi A.V., Baranov A.A., Anikeeva L.A., Klubnichkina E.V., Zaplatnikov A.L., Karpov L.N. Congenital human herpesvirus 6 infection in a full-term newborn: literature review and case report. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(5):801–811. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.635>.

Введение / Introduction

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у новорожденных детей встречается крайне редко, вероятно, в силу того, что в рутинной неонатальной практике поиск данного заболевания не проводится, хотя она достаточно широко распространена среди населения и активно изучается в последние годы, поскольку участвует в формировании хронической соматической патологии [1]. Исследования серопревалентности показывают, что более 80–95 % населения земного шара серопозитивны к ВГЧ-6 [2–6]. Пик заболеваемости приходится на 6–18 месяцев жизни. После перенесенной первичной инфекции ВГЧ-6 не элиминируется из организма человека, сохраняясь пожизненно в мононуклеарах крови и слюны [3].

ВГЧ-6 у человека может быть связан с широким спектром заболеваний, а у детей нередко протекает с развитием внезапной экзантемы, фебрильных приступов, афтозного стоматита, мононуклеозоподобного синдрома или лихорадки без очага инфекции [7]. У взрослых людей инфекция, вызванная ВГЧ-6, может приводить к развитию синдрома хронической усталости [8], реакции «трансплантат против хозяина» [9], к серьезным неврологическим расстройствам, включая энцефалит, эпилепсию и рассеянный склероз [10, 11]; также считается, что вирус способен индуцировать aberrantную экспрессию молекул гистосовместимости, чем способствует представлению аутоантигенов [12]. Путь проникновения ВГЧ-6 в центральную нервную систему (ЦНС) до конца неизвестен.

E. Harberts с соавт. (2011) пришли к выводу, что основным резервуаром для ВГЧ-6 является носовая полость, а специализированные обонятельные глиальные клетки поддерживают репликацию ВГЧ-6 *in vitro*, обеспечивая тем самым вирусу путь проникновения в ЦНС [10].

Вирус герпеса человека 6-го типа / Human herpes virus type 6

ВГЧ-6 является условно-патогенным микроорганизмом и относится к подсемейству бета-герпесвирусов, роду *Roseolovirus*. Вирион ВГЧ-6 представлен типичной для герпесвирусов структурой, с центрально расположенной двухцепочечной ДНК, капсидом и слоем тегумента (вирусный матрикс). Сам вирус покрыт мембраной. Генетическая организация генома ВГЧ-6 схожа с человеческим цитомегаловирусом (ЦМВ). Механизм инфицирования ВГЧ-6 в целом такой же, как при любой вирусной инфекции [13]. ВГЧ-6 – онкогенный вирус, разрушает иммунные клетки. Связавшись с соответствующим рецептором, ВГЧ-6, как правило, устанавливает латентную инфекцию в лимфоцитах и приобретает устойчивую способность к модулированию иммунитета [5]. Белки, устанавливающие латентную инфекцию ВГЧ-6, на данный момент времени не определены. Был обнаружен белок U94, который потенциально может выполнять такую роль [13].

ВГЧ-6 – вирус особенный, антигенами своими отличается от остальных ВГЧ, кроме седьмого, за счет ограниченной кросс-реактивности, и делится на

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) способен интегрироваться в хромосомный аппарат человека и передаваться по наследству, в том числе вертикально, что делает его особым среди герпесвирусов и потенциально значимым для перинатальной медицины.
- ▶ У детей раннего возраста ВГЧ-6 проявляется внезапной экзантемой, фебрильными судорогами и мононуклеозоподобным синдромом, однако такие проявления обычно возникают после 6 месяцев и редко встречаются у новорожденных.
- ▶ Врожденная ВГЧ-6 инфекция описана в литературе крайне ограниченно, что затрудняет клиническую настороженность и затягивает своевременную диагностику в неонатальном периоде.

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые в отечественной практике представлен документированный случай врожденной инфекции ВГЧ-6 у доношенного новорожденного с подтверждением диагноза на основании положительных результатов ПЦР-диагностики в крови и слюне в первые дни жизни.
- ▶ Проведен системный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных, который позволил сопоставить индивидуальный случай с современными представлениями о герпесвирусных инфекциях у новорожденных и расширить знания об их неонатальных формах.
- ▶ Впервые акцентирована диагностическая ценность одновременного обследования матери и новорожденного в первые часы жизни, включая молекулярные методы, для выявления возможной перинатальной передачи ВГЧ-6.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Рутинное включение ВГЧ-6 в диагностическую панель у новорожденных с неясной лихорадкой может способствовать более ранней постановке диагноза, сокращению необоснованной эмпирической антибактериальной терапии и улучшению качества неонатальной помощи в раннем постнатальном периоде.
- ▶ Формируется новая клиническая настороженность у неонатологов и инфекционистов в отношении возможной вертикальной передачи герпесвирусов, не входящих в классическую TORCH-группу, что может изменить подходы к обследованию новорожденных.
- ▶ Расширяется область применения ПЦР-диагностики в рутинной неонатальной практике при наличии клинических признаков внутриутробной инфекции неясной этиологии, включая использование образцов слюны и пуповинной крови для ранней верификации диагноза.

2 типа – ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [4, 14]. Согласно международной классификации, принятой в 2012 г., ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются самостоятельными таксономическими единицами. Данное разделение основано на различном генетическом, биологическом и клеточном тропизме, а также ассоциации с заболеваниями [15]. ВГЧ-6А способен напрямую инфицировать Т-лимфоциты [16] и вызывать нейровоспаление, стимулируя воспалительные процессы, посредством связывания

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Human herpesvirus 6 (HHV-6) has the unique ability to integrate into the human chromosomal apparatus and can be transmitted by inheritance, including vertical transmission, thereby distinguishing it from other herpesviruses and under scoring its potential relevance in perinatal medicine.
- ▶ In early childhood, HHV-6 commonly presents with roseola infantum, febrile seizures, and a mononucleosis-like syndrome; however, such manifestations typically occur after six months of age being rarely observed in neonates.
- ▶ Congenital HHV-6 infection is poorly described in the literature, which hinders clinical awareness and delays timely diagnostics in neonatal period.

What are the new findings?

- ▶ A documented case of congenital HHV-6 infection in a full-term newborn is first presented in Russian clinical practice, diagnostically verified by positive PCR data in both blood and saliva samples within the first days of life.
- ▶ A systematic analysis of clinical, laboratory, and instrumental data was conducted, enabling a comparison of the presented individual case with current knowledge on herpesvirus infections in neonates and contributing to broader understanding of their neonatal clinical forms.
- ▶ The diagnostic value of simultaneously examined both the newborn and paired mother including molecular methods applied within the first hours of neonatal life has been emphasized for detecting potential HHV-6 perinatal transmission.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Routine inclusion of HHV-6 in the diagnostic panel for neonates presenting with unexplained fever may facilitate earlier diagnostics, reduce unnecessary empirical antibiotic therapy, and improve overall quality of neonatal care in early postnatal period.
- ▶ A new clinical awareness has been emerging among neonatologists and infectious disease specialists regarding a potential for vertical transmission of herpesviruses not routinely included in the TORCH group. This may lead to a revised current diagnostic approaches for neonatal examination.
- ▶ The scope of PCR diagnostics has been expanding in routine neonatal practice in cases of suspected intrauterine infection of unclear etiology additionally assessing saliva and umbilical cord blood samples for early diagnostic verification.

CD46 рецепторов дендритных клеток ВГЧ-6В использует CD134 [17, 18]. Чаще всего происходит заражение ВГЧ-6В [5]. ВГЧ-6В хорошо известен как этиологический агент внезапных экзантем [19], розового лишая [20] и лихорадочных заболеваний у детей, и этот вариант повсеместно заражает население в целом. Напротив, ВГЧ-6А демонстрирует низкую распространенность, мало что известно о естественном течении инфекции с вариантом ВГЧ-6А [2]. ВГЧ-6В описан как

более нейровирулентный, может являться этиологическим фактором развития энцефалита и отторжения трансплантата [19]. Однако и ВГЧ-6А, по мнению W. Lundström с соавт. (2022), также может быть ассоциирован с поражением ЦНС [16]. Превалирующий в России тип ВГЧ-6 до настоящего момента не определен [4].

Передача вируса может быть вертикальной и горизонтальной. ВГЧ-6В передается через выделения полости рта. Как передается ВГЧ-6А, неизвестно [21]. Многие авторы указывают на то, что ВГЧ-6 может передаваться при трансплантации гемопоэтических клеток (ТГСК), нередко вызывая при этом развитие энцефалита [22, 23]. Так, Т. Mori с соавт. в 2009 г. описали семейный случай передачи ВГЧ-6А через поколение 31-летнему мужчине с миелодиспластическим синдромом после проведения ему аллогенной ТГСК от брата или сестры. После ТГСК пациент постоянно демонстрировал высокие числа копий ДНК ВГЧ-6А в плазме, оцененные при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Противовирусная терапия ганцикловиром или фоскарнетом не привела к снижению числа копий. ДНК ВГЧ-6А была обнаружена в слизистой оболочке щеки и волосяных фолликулах пациента, а также в плазме, цельной крови и слизистой оболочке щеки отца пациента и двух его братьев и сестер, но не у его матери. Последовательности ДНК ВГЧ-6А, выделенные у всех членов семьи, были идентичны [24]. В данном контексте важно заметить, что инфекция, вызванная ВГЧ-6, особенно с поражением ЦНС, как у взрослых, так и у детей, может возникнуть не только у иммунокомпрометированных людей, но у пациентов без иммунодефицита [25].

Уникальность ВГЧ-6 заключается в том, что это единственный вирус, который интегрируется в хромосомы человека и передается от родителей к потомству [26–28]. В среднем до 1,0 % населения земного шара имеют хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6) [29]. Экстраполируя эти данные на все население земного шара, можно предположить, что поскольку почти 100 % людей заражены ВГЧ-6, то около 70 млн могут являться носителями хиВГЧ-6 [4].

Интегрированный в хромосомы ВГЧ-6 отражает состояние, в котором полноценный геном ВГЧ-6 интегрирован в теломеры хромосом клетки-хозяина. Поскольку вирусная ДНК внедрена в геном клеток зародышевой линии, хиВГЧ-6 может передаваться согласно законам Менделя, т. е. имеется 50 % шанс передать вирус своему ребенку. Поскольку вирус присутствует в клетках зародышевой линии, предполагается, что по крайней мере одна интегрированная копия ВГЧ-6 присутствует в каждой ядерной клетке.

Следует отметить, что активная репликация ВГЧ-6 имеет место при первичной инфекции, реактивации латентной приобретенной инфекции и при активации хиВГЧ-6 (унаследованный хиВГЧ-6). Количественная

ПЦР цельной крови очень полезна для проведения дифференциального диагноза между хиВГЧ-6 и первичной инфекцией/реактивацией [6]. В настоящее время в мире обсуждаются различные методы лабораторной диагностики для верификации именно хиВГЧ-6. В нашей стране создан инновационный способ определения хиВГЧ-6 (количественное определение ДНК ВГЧ-6А/В в образцах цельной венозной крови, ногтевых пластин и/или волосяных фолликулов методом ПЦР в режиме реального времени) [30].

M. Luppi с соавт. (1993) впервые описали 3 не связанных между собой случая хиВГЧ-6 у взрослых пациентов (два пациента страдали лимфопролиферативными заболеваниями, а один – рассеянным склерозом), продемонстрировав присутствие полноразмерного интегрального генома ВГЧ-6 или его части в ДНК свежеизолированных мононуклеаров в цельной крови, бесклеточной плазме или сыворотке, в клетках из фарингеальных мазков, слюне, волосяных фолликулах, в которых не обнаруживалась репликация вируса. ВГЧ-6 был выделен при помощи ПЦР и анализа Саузерн-блоттинга [31]. Эти наблюдения указывают на важность различения хиВГЧ-6 и активно реплицирующегося вируса [24].

Так, J. Oikawa с соавт. (2013) сообщили о японской девочке 9 лет, которая ранее была здорова и не имела в анамнезе внезапных экзантем. В связи с лихорадкой и кашлем, сохранявшимися в течение 7 дней, несмотря на проводимую терапию пероральными антибиотиками, ребенок был госпитализирован. В стационаре диагностировали менингоэнцефалит и пневмонию, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*. Одновременно в спинномозговой жидкости (СМЖ) и сыворотке крови у девочки был выявлен ВГЧ-6В с чрезвычайно высоким количеством копий возбудителя. Кроме того, геном ВГЧ-6В был обнаружен в волосяных фолликулах, плазме и цельной крови не только у девочки, но и у ее матери. При этом у отца пациентки геном ВГЧ-6В выявлен не был, что указывало на вертикальную передачу хиВГЧ-6В от матери к ребенку. Флуоресцентная гибридизация *in situ* показала, что вирусный геном был интегрирован в хромосому 22 [2]. Авторы, анализируя полученные результаты, отмечают, что обнаружение генома ВГЧ-6В в СМЖ могло бы привести к ошибочному заключению о ВГЧ-6В этиологии менингоэнцефалита и неоправданному назначению потенциально токсичных противовирусных препаратов, если бы не проведенное исследование на хиВГЧ-6. При этом именно обнаружение хиВГЧ-6 у ребенка позволило исключить активную ВГЧ-6 инфекцию и предотвратило ненадлежащее применение противовирусных лекарственных средств. Авторы подчеркивают важность скрининга на хиВГЧ-6, особенно для пациентов с высоким числом копий ВГЧ-6, для проведения дифференциального диагноза между хиВГЧ-6 и активной ВГЧ-6

инфекцией и принятия решения о необходимости проведения противовирусной терапии [2].

M. Luppi с соавт., чтобы отделить ДНК ВГЧ-6 непосредственно от инфицированных ВГЧ-6 клеток и от мононуклеарных клеток периферической крови у 3 пациентов, использовали в 1993 г. электрофорез в пульсирующем поле для гель-фильтрации. При этом была установлена связь генома ВГЧ-6 с высокомолекулярной клеточной ДНК, что свидетельствовало в пользу хромосомного интегрирования вируса, определяющего латентный характер ВГЧ-6 инфекции. Авторы делают вывод, что анализ электрофореза в импульсном поле в геле может быть оправдан для оценки наличия интегрированных, интактных или фрагментированных вирусных геномов при лимфопролиферативных заболеваниях, ассоциированных с ВГЧ-6, и иммунных нарушениях [31].

Описания случаев выявления у новорожденных детей ВГЧ-6 в мировой литературе крайне малочисленны и неоднозначны в отношении его этиологической роли и подходов к терапии [32, 33]. Есть сообщения о том, что ВГЧ-6 даже может быть ассоциирован с антенатальной гибелью плода [20].

С.В. Hall с соавт. (2008) считают, что в большинстве случаев врожденные ВГЧ-6 инфекции обусловлены наследованием хиВГЧ-6 от матери или отца, а не внутриутробным инфицированием. Так, в своем проспективном исследовании авторами было выявлено 86 % случаев врожденных хиВГЧ-6, и только в 14 % случаев причиной ВГЧ-6 инфекции было трансплацентарное инфицирование. Младенцы с врожденным хиВГЧ-6 имели высокую вирусную нагрузку в пуповине, ДНК вируса определялась в волосных фолликулах как у ребенка, так и по крайней мере у одного родителя. Наследование хиВГЧ-6 было в основном от матерей. До установления того факта, что хиВГЧ-6 активно интегрируется в хромосомы человека, пытались предположить, что основные пути передачи инфекции – пуповинная кровь и грудное молоко. Однако позднее было установлено, что ВГЧ-6 очень редко передается через кровь пуповины и не передается через грудное молоко [21].

С.В. Hall с соавт. (2008) указали на 5 возможных путей передачи ВГЧ-6 новорожденному ребенку, среди которых были отмечены факторы, не только связанные с интеграцией вируса в геном. Так, по мнению авторов, следует выделять следующие варианты: 1) наследование плодом хиВГЧ-6А в латентном состоянии от одного из родителей (при данном виде передачи, по мнению авторов, не должно быть симптомов заболевания); 2) наследование плодом хиВГЧ-6, который активировался во время беременности, что привело к развитию активной внутриутробной инфекции (авторы при этом подчеркивают имеющуюся диагностическую проблему – активность хиВГЧ-6 невозможно достоверно определить методом ПЦР); 3) транспла-

центарная передача активно реплицирующегося ВГЧ-6, не интегрированного в геном («не хиВГЧ-6»), от инфицированной матери плоду; 4) инфицирование ВГЧ-6 новорожденного ребенка от матери, у которой была реинфекция или реактивация латентной ВГЧ-6 инфекции без интеграции; 5) передача ВГЧ-6 медицинским персоналом в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [21]. Передача ВГЧ-6 в ОРИТН обсуждается среди факторов риска заражения данной инфекцией и в публикации F. Kim с соавт. (2020), где указывается не только на длительность пребывания в ОРИТН более 3 недель, но и на необходимость учитывать сезон, который в описанном авторами случае приходился на середину зимы [33].

Важно отметить, что, по мнению S.D. Hudnill с соавт. (2008), также возможна трансфузионно-опосредованная передача герпесвирусов от здоровых взрослых доноров крови, при этом потенциал передачи ВГЧ-6 авторами расценивается как умеренно высокий. Выводы были сделаны на основании обследования 100 случайно выбранных доноров крови из юго-восточного региона Техаса методом ПЦР на герпесвирусы. ВГЧ-6 обнаруживался в 30 % случаев, и только тип В. Медиана вирусной нагрузки положительных образцов (на 1,0 мл крови) для ВГЧ-6 достигала $\log_{10}(3,63)$ или 4278 копий. Примечательно, что у одного донора было обнаружено более чем $6,1 \times 10^7$ или 61 млн [$\log_{10}(7,78)$] копий генома ВГЧ-6В на 1,0 мл крови [26].

F. Kim с соавт. (2020) первыми описали случай ВГЧ-6 у недоношенного новорожденного [33]. Девочка родилась с гестационным возрастом (ГВ) 33 недели путем операции кесарева сечения (третья повторная) у женщины 27 лет, которая поступила в стационар с подозрением на преждевременное излитие вод. Пренатально у плода была диагностирована врожденная гидроцефалия, двусторонняя расщелина нёба. Масса тела ребенка при рождении составила 2800 г, окружность головы – 43,5 см, оценка по шкале Апгар – 6/8 баллов. Объективно при рождении у ребенка выявлены макроцефалия, выбухающие роднички, двусторонняя расщелина нёба и губы, назальное энцефалоцеле, двусторонняя микрофтальмия. В ОРИТН на второй день жизни установили вентрикулоперитонеальный шунт, на 19-й день выполнили гастростомию, поскольку девочка не могла питаться сама. Генетическое исследование аномалии развития не выявило. На 23-й день жизни появились лихорадка (38 °С), тахикардия, холодные и влажные дистальные конечности, общее беспокойство. Уровень С-реактивного белка (СРБ) повысился с 28,3 мг/л до 298,4 мг/л на второй день от начала заболевания. Начата терапия ванкомицином и цефтазидимом в дозировках, предпочтительных для лечения менингита. Приступы интермиттирующей лихорадки до 39 °С продолжались несколько раз за день в течение последующих 6 дней. Антибиотики отменили через 48 часов после получения отрицательных ре-

зультатов бактериологического исследования крови и мочи. На 5-й день лихорадки провели люмбальную пункцию и выявили менингит с преобладанием лимфоцитарного цитоза. В ликворе был обнаружен ВГЧ-6. Противовирусную терапию не проводили. Через 48 часов после разрешения заболевания у девочки наблюдалась диффузная макулопапулезная сыпь на лице, шее, груди. На 57-й день жизни девочку выписали домой [33].

L. Pugni с соавт. (2021) описали случай врожденной ВГЧ-6 инфекции у недоношенного новорожденного с ГВ 32 недели и массой тела при рождении 1800 г. Сразу после рождения потребовалось проведение высокочастотной осцилляторной (ВЧО) искусственной вентиляции легких (ИВЛ), ингаляции оксида азота, инотропной терапии. На 36-й день жизни развились лихорадка ($> 38^{\circ}\text{C}$), тахикардия, лейкоцитоз, повышение уровня СРБ. Начали эмпирическую антибактериальную терапию (амикацин с ванкомицином). Методом ПЦР в СМЖ выявили ВГЧ-6 с достаточно высокой вирусной нагрузкой в плазме и сыворотке – 240 тыс. и 187 тыс. копий соответственно. У матери выявили в сыворотке и волосяных фолликулах ВГЧ-6. В терапию был добавлен ганцикловир, ребенок выздоровел [32].

Для лечения инфекции, вызванной ВГЧ-6, широко применяются те же препараты нуклеозидов и их аналоги, что и для лечения цитомегаловирусной инфекции: ганцикловир, валацикловир, фоскарнет, цидофовир [1, 4, 34–36]. Однако вопрос о проведении противовирусной терапии при выявлении ВГЧ-6 остается спорным. Так, F. Kim с соавт. (2020) получили благоприятный исход лечения, не используя противовирусные препараты у недоношенного ребенка (ГВ – 33 недели) с упорной лихорадкой, диффузной макулопапулезной сыпью, менингитом и выявленным ВГЧ-6 в СМЖ [33]. В то же время L. Pugni с соавт. (2021) активно лечили ганцикловиром недоношенного ребенка (ГВ – 32 недели) с практически идентичной, описанной F. Kim с соавт. симптоматикой, также добившись благоприятного исхода [32].

M.P. Neppus с соавт. (2009) считают, что буквально спасли ребенка 2 лет, когда ему на 19-й день пребывания в стационаре с пневмонией, которая не поддавалась эмпирической антибактериальной терапии (цефтриаксон, азитромицин, в дальнейшем – клиндамицин с ципрофлоксацином) в комбинации с преднизолоном, добавили в лечение фоскарнет. ДНК ВГЧ-6 была выявлена только при биопсии легких и ни разу не была обнаружена методом ПЦР в плазме. На фоне проводимой противовирусной терапии ребенка удалось экстубировать на 46-й день госпитализации, далее перешли на валганцикловир, который был продолжен после выписки. У другого двухлетнего ребенка с ВГЧ-6 M.P. Neppus с соавт. также начали лечение фоскарнетом, однако указали на то, что обнаружили ВГЧ-6 слишком поздно. У ребенка были генерализо-

ванные судороги, исход неблагоприятный на фоне тяжелого поражения ЦНС [37].

В тоже время A.F. Kharbat с соавт. (2022) описали клиническую ситуацию, когда у новорожденного с ГВ 34 5/7 недель, который лечился в ОРИТН по причине недоношенности, был в крови и ликворе выявлен ВГЧ-6. У ребенка не было симптомов, характерных для герпетической инфекции. Однако было принято решение назначить внутривенное введение ганцикловира на 21-й день. На 10-й день терапии у ребенка развилась нейтропения с абсолютным числом нейтрофилов 800 клеток/мм^3 , что считается известным побочным эффектом терапии ганцикловиром. Авторы предположили наличие у ребенка хВГЧ-6 и приняли решение о прекращении терапии ганцикловиром после консультации со специалистом по детским инфекционным заболеваниям, указав на то, что небезопасное лечение в подобных ситуациях, к сожалению, может проводиться безосновательно, поскольку большинство врожденных инфекций ВГЧ-6 вызваны хВГЧ-6, а инфекция ВГЧ-6 обычно протекает бессимптомно. Далее авторы не проводили никаких подтверждающих тестов, количество лейкоцитов увеличилось до нормальных значений [38].

Ацикловир обладает более низкой активностью против ВГЧ-6, чем ганцикловир (от 2 до 48 раз). Последний более активен в отношении ВГЧ-6А, чем ВГЧ-6В [28]. Однако эти лекарства имеют ряд побочных эффектов и противопоказаний, что ограничивает их использование [39]; кроме того, у ряда пациентов описана лекарственная резистентность. Причинами резистентности могут быть частое и нерациональное применение препаратов, наличие иммунодефицита, заражение резистентным штаммом вируса [40].

В отношении прогноза при врожденной ВГЧ-6 инфекции в литературе в настоящее время информации крайне недостаточно. M.T. Caserta с соавт. (2014) с целью изучения влияния врожденной инфекции ВГЧ-6 на нейроразвитие провели проспективное двойное слепое исследование, в которое были включены 57 новорожденных с врожденной ВГЧ-6 инфекцией (контрольная группа – 242 ребенка). Оценка неврологического статуса производилась 4 раза в период с 4 по 30 месяцев жизни. Существенных различий между детьми с врожденным ВГЧ-6 и контрольной группы не было [41].

В то же время F. Sevilla-Acosta с соавт. (2020) [42] и U. Pandey с соавт. (2020) [25] указывают на вероятность летального исхода у детей с инфекцией ЦНС, вызванной ВГЧ-6, и не обязательно у иммунокомпрометированных детей, но и у иммунокомпетентных. U. Pandey с соавт. (2020) описали 2 случая смерти детей от ВГЧ-6; один пациент был иммунокомпрометированным (реципиент ТГСК, у которого в дополнение к инфекции ВГЧ-6 развилась реакция «трансплантат против хозяина»), а другой ранее был здоровым 14-месячным ребенком, у которого наблюдались ли-

Врожденная инфекция у доношенного новорожденного ребенка, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа: обзор литературы и клинический случай

агнозом: Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 6-го типа, период активной вирусной репликации (P35.2).

Обсуждение / Discussion

В представленном клиническом наблюдении у ребенка с клинико-лабораторными признаками врожденного инфекционного процесса, манифестировавшего сразу же после рождения, в крови и в ликворе был выявлен ВГЧ-6. Трудно утверждать однозначно, было ли вызвано именно данным вирусом развитие у ребенка пневмонии, поскольку у него параллельно с ВГЧ-6 были выявлены и другие инфекционные агенты, правда, из нестерильных локусов – ануса и носоглотки (кишечная палочка, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра, фекальный энтерококк); материал на бактериологическое исследование был отобран сразу же после рождения.

Еще одной трудностью стало то, что мы также столкнулись с отсутствием в отечественной практике рекомендаций по лечению врожденной инфекции у новорожденных детей, вызванной ВГЧ-6. В первую очередь нас беспокоило обнаружение вируса в СМЖ и зафиксированный факт появления судорог у новорожденного ребенка, поэтому, несмотря на отсутствие в ликворе признаков воспалительного процесса, мы приняли решение о проведении противовирусной терапии. О том, что инфицирование ЦНС ВГЧ-6 у младенцев может происходить при нормальных параметрах СМЖ, пишут разные авторы. По данным U. Pandey и соавт. (2020), среди 5 пациентов с диагнозом менингоэнцефалит или менингит, вызванный ВГЧ-6, плеоцитоз лейкоцитов присутствовал только у одного пациента [25]. По мнению авторов, данное открытие не слишком удивительно, так как плеоцитоз часто отсутствует или минимален во время первичного энцефалита, связанного с инфекцией ВГЧ-6 [44], поэтому параметры СМЖ не следует использовать для исключения инфекции ЦНС, вызванной ВГЧ-6 у детей [25].

Исходно выбор в пользу ацикловира как препарата для лечения врожденной инфекции ВГЧ-6 был сделан, принимая во внимание то, что вирион ВГЧ-6 представлен типичной для герпесвирусов структурой. Однако, получив низкий эффект от данной терапии с учетом динамики количества копий вируса в крови ребенка мы сделали выбор в пользу валганцикловира и увидели на этом фоне санацию крови ребенка от вируса. Возможно, более высокая эффективность валганцикловира в сравнении с ацикловиrom в отношении ВГЧ-6 связана с тем, что генетическая организация генома ВГЧ-6 схожа с человеческим ЦМВ [5].

Для нас остался открытым вопрос о том, с каким вариантом и типом ВГЧ-6 мы столкнулись, и имеет ли в данном клиническом наблюдении место хиВГЧ-6, поскольку у нас не было возможности выполнить

определение именно хиВГЧ-6 и типа ВГЧ-6. Если следовать рекомендациям J. Oikawa с соавт. (2014) и ориентироваться на количество копий $\log_{10}(5,5)$ или примерно 316228 копий/мл и более, как признак наличия хиВГЧ-6 [2], о чем также пишут U. Pandey с соавт. (2020), указывая на то, что вирусная нагрузка > 300 тыс. копий/мл в периферической крови наряду с постоянно высокой вирусной нагрузкой во время терапии может использоваться для прогнозирования вероятности наличия хиВГЧ-6 [25], то в нашем случае скорее всего имеет место хиВГЧ-6, поскольку количество копий вируса в крови ребенка исходно составило 5625872 в 1,0 мл или $\log_{10}(6,75)$. За хиВГЧ-6 в нашем случае, который, вероятно, ребенок получил от матери вертикальным путем, может также свидетельствовать наличие вируса в крови матери, но отсутствие при этом у нее в крови IgM к ВГЧ-6. В то же время при наличии хиВГЧ-6 полная санация вируса из крови невозможна, а у ребенка количество копий на фоне терапии валганцикловиrom снизилось до нуля.

Можно предположить, что у ребенка все-таки имел место не хиВГЧ-6, но таковой был у матери, которая передала реплицирующийся вирус трансплацентарно, либо новорожденный был инфицирован ВГЧ-6 от матери, у которой была реинфекция или реактивация латентной ВГЧ-6 инфекции без интеграции [21]. Доступных в рутинной практике врача-неонатолога методов диагностики, позволяющих верифицировать хиВГЧ-6, в настоящее время нет, как и способов определения типа ВГЧ-6. Именно поэтому до настоящего времени во всем мире остается открытым вопрос о целесообразности применения противовирусных препаратов при врожденной инфекции, вызванной ВГЧ-6. Однако, если клиницистами на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных принято решение о необходимости проведения противовирусной терапии, то препаратом выбора в лечении ВГЧ-6 у новорожденных детей должен стать ганцикловир/валганцикловир.

Заключение / Conclusion

Мы представили эксклюзивное клиническое наблюдение врожденной вирусной инфекции ВГЧ-6 у доношенного новорожденного ребенка. Особенностью данного случая считаем полученный положительный эффект и санацию вируса из крови на фоне лечения валганцикловиrom в течение 7 дней, чего не удалось добиться на фоне терапии ацикловиrom в течение 14 дней. Описанное нами клиническое наблюдение поможет специалистам неонатального профиля, столкнувшимся с данным заболеванием в периоде новорожденности, получить более полную информацию из представленного литературного обзора, включающего в себя современные данные по обсуждаемой проблеме, а также сделать правильный выбор в отношении диагностики и лечения врожденной инфекции ВГЧ-6.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 20.04.2025. В доработанном виде: 01.06.2025. Принята к печати: 03.07.2025 Опубликована онлайн: 11.07.2025.	Received: 20.04.2025. Revision received: 01.06.2025. Accepted: 03.07.2025. Published online: 11.07.2025
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Благодарности	Acknowledgements
Авторы благодарят научного сотрудника ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России Башьяна Романа Евгеньевича и врача-инфекциониста ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ Погосьяна Ашота Григорьевича за помощь в подготовке данного материала.	The authors express gratitude to Roman E. Bashyan, Research Fellow at the Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, and to Ashot G. Pogosyan, Infectious Disease Specialist at Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67 for their assistance in manuscript preparation.
Согласие пациента	Patient consent
Мать подписала информированное добровольное согласие на разглашение данных в анонимной форме.	The mother described in the study provided a signed informed voluntary consent to disclose data anonymously.
Этические аспекты	Ethics declarations
Ведение пациента осуществлялось в полном соответствии с этическими принципами, включая положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.).	The patient was managed in full accordance with ethical principles, including the provisions of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013 revision).
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

- Мелёхина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю. и др. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(1):13–9. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19>.
- Oikawa J., Tanaka J., Yoshikawa T. et al. An immunocompetent child with chromosomally integrated human herpesvirus 6B accidentally identified during the care of Mycoplasma pneumoniae infection. *J Infect Chemother*. 2014;20(1):65–7. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2013.07.004>.
- De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):217–45. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.1.217-245.2005>.
- Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа. *Инфекция и иммунитет*. 2015;5(1):7–14. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-7-14>.
- King O., Al Khalili Y. Herpes virus type 6. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025 Jan. 2023 Aug 8.
- Ganea O.A., Tilican C., Streinu-Cercel A. et al. Human herpesvirus 6 – a rare aetiological agent for CNS infections in immunocompetent individuals or an underestimation? *J Clin Med*. 2024;13(16):4660. <https://doi.org/10.3390/jcm13164660>.
- Мелёхина Е.В., Чугунова О.Л., Музыка А.Д. и др. Роль герпесвирусных инфекций в формировании патологии у детей. Особенности течения, диагностика и лечение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6 типа у детей. Методические рекомендации. М., 2014. 50 с.
- Henderson T.A. Valacyclovir treatment of chronic fatigue in adolescents. *Adv Mind Body Med*. 2014;28(1):4–14.
- Jeulin H., Agrinier N., Guery M. et al. Human herpesvirus 6 infection after allogeneic stem cell transplantation: incidence, outcome, and factors associated with HHV-6 reactivation. *Transplantation*. 2013;95(10):1292–8. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318289958b>.
- Harberts E., Yao K., Wohler J.E. et al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(33):13734–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105143108>.
- Dunn N., Kharlamova N., Fogdell-Hahn A. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy. *Scand J Immunol*. 2020;92(6):e12984. <https://doi.org/10.1111/sji.12984>.
- Libbey J.E., Cusick M.F., Fujinami R.S. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol*. 2014;33(4):266–83. <https://doi.org/10.3109/08830185.2013.823422>.
- Collin V., Flamand L. HHV-6A/B Integration and the pathogenesis associated with the reactivation of chromosomally integrated HHV-6A/B. *Viruses*. 2017;9(7):160. <https://doi.org/10.3390/v9070160>.
- Morse S.A., Mietzner T.A., Miller S., Riedel S. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology 28 E. *McGraw-Hill Education*, 2019. 880 p.
- Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R. et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol*. 2014;159(5):863–70. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1902-5>.
- Lundström W., Gustafsson R. Human herpesvirus 6A is a risk factor for multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:840753. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840753>.
- Alvarez-Lafuente R., Martinez A., Garcia-Montojo M. et al. MHC2TA rs4774C and HHV-6A active replication in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2010;17(1):129–35. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02758.x>.
- Jasirwan C., Furusawa Y., Tang H. et al. Human herpesvirus-6A gQ1 and gQ2 are critical for human CD46 usage. *Microbiol Immunol*. 2014;58(1):22–30. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12110>.

- Arbuckle J.H., Medveczky P.G. The molecular biology of human herpesvirus-6 latency and telomere integration. *Microbes Infect.* 2011;13(8–9):731–41. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.03.006>.
- Drago F., Broccolo F., Javor S. et al. Evidence of human herpesvirus-6 and -7 reactivation in miscarrying women with pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):198–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.023>.
- Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K. et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics.* 2008;122(3):513–20. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2838>.
- Hill J.A., Boeckh M.J., Sedlak R.H. et al. Human herpesvirus 6 can be detected in cerebrospinal fluid without associated symptoms after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol.* 2014;61(2):289–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.07.001>.
- Ogata M., Satou T., Kadota J. et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis.* 2013;57(5):671–81. <https://doi.org/10.1093/cid/cit358>.
- Mori T., Tanaka-Taya K., Satoh H. et al. Transmission of chromosomally integrated human herpesvirus 6 (HHV-6) variant A from a parent to children leading to misdiagnosis of active HHV-6 infection. *Transpl Infect Dis.* 2009;11(6):503–6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00430.x>.
- Pandey U., Greninger A.L., Levin G.R. et al. Pathogen or bystander: clinical significance of detecting human herpesvirus 6 in pediatric cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5):e00313–20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00313-20>.
- Hudnall S.D., Chen T., Allison P. et al. Herpesvirus prevalence and viral load in healthy blood donors by quantitative real-time polymerase chain reaction. *Transfusion.* 2008;48(6):1180–7. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01685.x>.
- Leong H.N., Tuke P.W., Tedder R.S. et al. The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. *J Med Virol.* 2007;79(1):45–51. <https://doi.org/10.1002/jmv.20760>.
- Pellett P.E., Ablashi D.V., Ambros P.F. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol.* 2012;22(3):144–55. <https://doi.org/10.1002/rmv.715>.
- Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *J Virol.* 2010;84(23):12100–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.01169-10>.
- Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Шипулина О.Ю. и др. Способ выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрируемого вируса герпеса человека 6А/В. *Патент РФ 2739997 С1* от 30.12.2020. Бюл. № 1. 16 с. Режим доступа: https://patents.s3.yandex.net/RU2739997C1_20201230.pdf. [Дата обращения: 15.03.2025].
- Luppi M., Marasca R., Barozzi P. et al. Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: Integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *J Med Virol.* 1993;40(1):44–52. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890400110>.
- Pugni L., Pietrasanta C., Ronchi A. et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6: an unexpected finding in a septic neonate. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(1):74–5. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002905>.
- Kim F., Reichman V., Hooven T.A. Human herpesvirus-6 meningitis in a premature infant with fevers: a case and literature review. *Clin Med Insights Case Rep.* 2020;13:1179547620912952. <https://doi.org/10.1177/1179547620912952>.
- Bounaadja L., Piret J., Goyette N., Boivin G. Analysis of HHV-6 mutations in solid organ transplant recipients at the onset of cytomegalovirus disease and following treatment with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. *J Clin Virol.* 2013;58(1):279–82. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.06.024>.
- Piret J., Boivin G. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus. *Rev Med Virol.* 2014;24(3):186–218. <https://doi.org/10.1002/rmv.1787>.
- Pöhlmann C., Schetelig J., Reuner U. et al. Cidofovir and foscarnet for treatment of human herpesvirus 6 encephalitis in a neutropenic stem cell transplant recipient. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):e118–20. <https://doi.org/10.1086/518282>.
- Hennus M.P., van Montfrans J.M., van Vught A.J. et al. Life-threatening human herpes virus-6 infection in early childhood: presenting symptom of a primary immunodeficiency? *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(2):e16–8. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31819bb956>.
- Kharbat A.F., 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. <https://doi.org/10.7759/cureus.25629>.
- Najima Y., Ohashi K., Ando M. et al. Salt-wasting nephropathy induced by foscarnet treatment for HHV-6 encephalitis in a hematopoietic stem cell transplant. *Rinsho Ketsueki.* 2008;49(1):40–5. (In Japanese).
- Вашура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника). *Лечащий врач.* 2014;(11):18–25.
- Caserta M.T., Hall C.B., Canfield R.L. et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. *Pediatrics.* 2014;134(6):1111–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0886>.
- Sevilla-Acosta F., Araya-Amador J., Ulate-Campos A. Human herpesvirus 6 associated encephalitis with fulminant brain edema in a previously healthy child. *Cureus.* 2020;12(5):e8018. <https://doi.org/10.7759/cureus.8018>.
- Жетишев Р.А., Архестова Д.Р., Пачева О.А. и др. Энцефалит вирусной этиологии (вирус герпеса человека 6-го типа) после COVID-19 у ребенка: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(3):263–70. <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2588>.
- Eliassen E., Hemond C.C., Santoro J.D. HHV-6-associated neurological disease in children: epidemiologic, clinical, diagnostic, and treatment considerations. *Pediatr Neurol.* 2020;105:10–20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.004>.

References:

- Melehina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu. et al. Current concept of human herpesvirus type 6 infection. [Sovremennye predstavleniya ob infekcii, vyzvannoj virusom herpesa cheloveka 6 tipa]. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2016;6(1):13–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19>.
- Oikawa J., Tanaka J., Yoshikawa T. et al. An immunocompetent child with chromosomally integrated human herpesvirus 6B accidentally identified during the care of Mycoplasma pneumoniae infection. *J Infect Chemother.* 2014;20(1):65–7. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2013.07.004>.
- De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(1):217–45. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.1.217-245.2005>.
- Nikolskiy M.A., Golubtsova V.S. Chromosomally integrated human herpesvirus type 6. [Hromosomno-integrirovannyj virus herpesa cheloveka 6 tipa]. *Infekciya i immunitet.* 2015;5(1):7–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-7-14>.
- King O., Al Khalili Y. Herpes virus type 6. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing,* 2025 Jan. 2023 Aug 8.
- Ganea O.A., Tilican C., Streinu-Cercel A. et al. Human herpesvirus 6 – a rare aetiological agent for CNS infections in immunocompetent individuals or an underestimation? *J Clin Med.* 2024;13(16):4660. <https://doi.org/10.3390/jcm13164660>.
- Melehina E.V., Chugunova O.L., Muzyka A.D. et al. The role of herpesvirus infections in the formation of pathology in children. Features of the course, diagnosis and treatment of infection associated with human herpes virus type 6 in children. Guidelines. [Rol' herpesvirusnyh infekcij v formirovanii patologii u detej. Osobennosti techeniya, diagnostika i lechenie infekcii, associirovannoj s virusom herpesa cheloveka 6 tipa u detej. Metodicheskie rekomendacii]. *Moscow,* 2014. 50 p. (In Russ.).
- Henderson T.A. Valacyclovir treatment of chronic fatigue in adolescents. *Adv Mind Body Med.* 2014;28(1):4–14.
- Jeulin H., Agrinier N., Guery M. et al. Human herpesvirus 6 infection after allogeneic stem cell transplantation: incidence, outcome, and factors associated with HHV-6 reactivation. *Transplantation.* 2013;95(10):1292–8. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318289958b>.
- Harberts E., Yao K., Wohler J.E. et al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(33):13734–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105143108>.
- Dunn N., Kharlamova N., Fogdell-Hahn A. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy. *Scand J Immunol.* 2020;92(6):e12984. <https://doi.org/10.1111/sji.12984>.
- Libbey J.E., Cusick M.F., Fujinami R.S. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol.* 2014;33(4):266–83. <https://doi.org/10.3109/08830185.2013.823422>.
- Collin V., Flamand L. HHV-6A/B Integration and the pathogenesis

- associated with the reactivation of chromosomally integrated HHV-6A/B. *Viruses*. 2017;9(7):160. <https://doi.org/10.3390/v9070160>.
14. Morse S.A., Mietzner T.A., Miller S., Riedel S. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology 28 E. *McGraw-Hill Education*, 2019. 880 p.
 15. Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R. et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol*. 2014;159(5):863–70. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1902-5>.
 16. Lundström W., Gustafsson R. Human herpesvirus 6A is a risk factor for multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:840753. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840753>.
 17. Alvarez-Lafuente R., Martinez A., Garcia-Montojo M. et al. MHC2TA rs4774C and HHV-6A active replication in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2010;17(1):129–35. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02758.x>.
 18. Jasirwan C., Furusawa Y., Tang H. et al. Human herpesvirus-6A gQ1 and gQ2 are critical for human CD46 usage. *Microbiol Immunol*. 2014;58(1):22–30. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12110>.
 19. Arbuckle J.H., Medveczky P.G. The molecular biology of human herpesvirus-6 latency and telomere integration. *Microbes Infect*. 2011;13(8–9):731–41. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.03.006>.
 20. Drago F., Broccoli F., Javor S. et al. Evidence of human herpesvirus-6 and -7 reactivation in miscarriage women with pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):198–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.023>.
 21. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K. et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics*. 2008;122(3):513–20. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2838>.
 22. Hill J.A., Boeckh M.J., Sedlak R.H. et al. Human herpesvirus 6 can be detected in cerebrospinal fluid without associated symptoms after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol*. 2014;61(2):289–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.07.001>.
 23. Ogata M., Satou T., Kadota J. et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):671–81. <https://doi.org/10.1093/cid/cit358>.
 24. Mori T., Tanaka-Taya K., Satoh H. et al. Transmission of chromosomally integrated human herpesvirus 6 (HHV-6) variant A from a parent to children leading to misdiagnosis of active HHV-6 infection. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(6):503–6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00430.x>.
 25. Pandey U., Greninger A.L., Levin G.R. et al. Pathogen or bystander: clinical significance of detecting human herpesvirus 6 in pediatric cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 2020;58(5):e00313–20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00313-20>.
 26. Hudnall S.D., Chen T., Allison P. et al. Herpesvirus prevalence and viral load in healthy blood donors by quantitative real-time polymerase chain reaction. *Transfusion*. 2008;48(6):1180–7. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01685.x>.
 27. Leong H.N., Tuke P.W., Tedder R.S. et al. The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. *J Med Virol*. 2007;79(1):45–51. <https://doi.org/10.1002/jmv.20760>.
 28. Pellett P.E., Ablashi D.V., Ambros P.F. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol*. 2012;22(3):144–55. <https://doi.org/10.1002/rmv.715>.
 29. Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *J Virol*. 2010;84(23):12100–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.01169-10>.
 30. Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Shipulina O.Yu. et al. Method for detecting and laboratory confirmation of inherited chromosomally-integrating human herpes virus 6A/B. *Patent RF 2739997 C1* dated of 30.12.2020. Bull. No. 1. 16 p. (In Russ.). Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2739997C1_20201230.pdf. [Accessed: 15.03.2025].
 31. Luppi M., Marasca R., Barozzi P. et al. Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: Integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *J Med Virol*. 1993;40(1):44–52. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890400110>.
 32. Pugni L., Pietrasanta C., Ronchi A. et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6: an unexpected finding in a septic neonate. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(1):74–5. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002905>.
 33. Kim F., Reichman V., Hooven T.A. Human herpesvirus-6 meningitis in a premature infant with fevers: a case and literature review. *Clin Med Insights Case Rep*. 2020;13:1179547620912952. <https://doi.org/10.1177/1179547620912952>.
 34. Bounaadja L., Piret J., Goyette N., Boivin G. Analysis of HHV-6 mutations in solid organ transplant recipients at the onset of cytomegalovirus disease and following treatment with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. *J Clin Virol*. 2013;58(1):279–82. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.06.024>.
 35. Piret J., Boivin G. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus. *Rev Med Virol*. 2014;24(3):186.218. <https://doi.org/10.1002/rmv.1787>.
 36. Pöhlmann C., Schetelig J., Reuner U. et al. Cidofovir and foscarnet for treatment of human herpesvirus 6 encephalitis in a neutropenic stem cell transplant recipient. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):e118–20. <https://doi.org/10.1086/518282>.
 37. Hennus M.P., van Montfrans J.M., van Vught A.J. et al. Life-threatening human herpes virus-6 infection in early childhood: presenting symptom of a primary immunodeficiency? *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):e16–8. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31819bb956>.
 38. Kharbat A.F., 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. <https://doi.org/10.7759/cureus.25629>.
 39. Najima Y., Ohashi K., Ando M. et al. Salt-wasting nephropathy induced by foscarnet treatment for HHV-6 encephalitis in a hematopoietic stem cell transplant. *Rinsho Ketsueki*. 2008;49(1):40–5. (In Japanese).
 40. Vashura L.V., Savenkova M.S. Herpes of the 6th type (epidemiology, diagnosis, clinical variations of the disease). [Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника)]. *Lechashchij vrach*. 2014;(11):18–25. (In Russ.).
 41. Caserta M.T., Hall C.B., Canfield R.L. et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. *Pediatrics*. 2014;134(6):1111–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0886>.
 42. Sevilla-Acosta F., Araya-Amador J., Ulate-Campos A. Human herpesvirus 6 associated encephalitis with fulminant brain edema in a previously healthy child. *Cureus*. 2020;12(5):e8018. <https://doi.org/10.7759/cureus.8018>.
 43. Zhetishev R.A., Arkhestova D.R., Pacheva O.A., et al. Viral encephalitis (human herpes virus type 6) after COVID-19 in a child: clinical case. [Энцефалит вирусной этиологии (вирус герпеса человека 6-го типа) после COVID-19 у ребенка: клинический случай]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2023;22(3):263–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2588>.
 44. Eliassen E., Hemond C.C., Santoro J.D. HHV-6-associated neurological disease in children: epidemiologic, clinical, diagnostic, and treatment considerations. *Pediatr Neurol*. 2020;105:10–20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.004>.

Сведения об авторах / About the authors:

Карпова Анна Львовна, к.м.н. / Anna L. Karpova, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1024-0230>. Scopus Author ID: 57197280474. eLibrary SPIN-code: 2247-1930.

Мостовой Алексей Валерьевич, к.м.н. / Aleksei V. Mostovoi, MD, PhD. E-mail: valmost@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-9683>. Scopus Author ID: 57201723894. WoS ResearcherID: AAR-7908-2021. eLibrary SPIN-code: 7419-6917.

Баранов Андрей Анатольевич, д.м.н., проф. / Andrey A. Baranov, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>. Scopus Author ID: 7201565006. eLibrary SPIN-code: 4497-7008.

Аникеева Любовь Алексеевна / Lyubov A. Anikeeva, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0210-4669>. eLibrary SPIN-code: 5356-6799.

Клубничкина Екатерина Васильевна / Ekaterina V. Klubnichkina, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2222-2604>. eLibrary SPIN-code: 5594-8426.

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., проф. / Andrey L. Zaplatnikov, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>. eLibrary SPIN-code: 3668-0007.

Карпов Леонид Николаевич / Leonid N. Karpov, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4252-4390>.