

УДК 616.98:578.76

ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА

В.И. Старостина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Заболевания и состояния, вызываемые вирусами герпеса человека 6 типа, широко распространены, клинически разнообразны, нередко протекают тяжело, требуют дифференциальной диагностики и соответствующего лечения. В литературном обзоре представлены патогенетические, клинические и лабораторные аспекты этих заболеваний и состояний. Вирус герпеса человека 6 типа имеет два подтипа 6А и 6В, которые отличаются друг от друга биологическими свойствами, эпидемиологическими характеристиками, тропностью к определенным клеткам и спектром вызываемых патологических изменений. Подтип 6А принимает участие в развитии эпилепсии, рассеянного склероза, реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов органов, прогрессировании ВИЧ-инфекции. В результате первичного инфицирования подтипом 6В могут развиваться розеола, острая лихорадка без сыпи с фебрильными судорогами или энцефалит. Вирус герпеса человека 6 типа способен к интеграции в теломеры соматических хромосом, что приводит к его наследственной передаче. Вирус герпеса человека 6 типа имеет белок U94, который способствует латенции вируса и подавляет иммунный ответ.

Ключевые слова: вирусы герпеса человека 6А и 6В, хромосомно-интегрированный вирус герпеса 6 типа, белок U94

DISEASES AND CONDITIONS ASSOCIATED WITH HUMAN HERPES VIRUS TYPE 6

V.I. Starostina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Diseases and conditions caused by human herpes virus type 6 are widespread, clinically diverse, often severe and require differential diagnosis and appropriate treatment. The literature review presents the pathogenetic, clinical and laboratory aspects of these diseases and conditions. Human herpes virus type 6 has two subtypes 6A and 6B, which differ from each other in biological properties, epidemiological characteristics, tropism for certain cells and the spectrum of pathological changes caused. Subtype 6A is involved in the development of epilepsy, multiple sclerosis, graft-versus-host disease in organ recipients, and the progression of HIV infection. Primary infection with subtype 6B may result in roseola, acute fever without rash with febrile seizures, or encephalitis. Human herpes virus type 6 is capable of integrating into telomeres of somatic chromosomes, which leads to its hereditary transmission. Human herpes virus type 6 has protein U94, which contributes to the latency of the virus and suppresses the immune response.

Key words: human herpes viruses 6A and 6B, chromosomally integrated herpes virus type 6, protein U94

Этиология. Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) впервые был выделен в 1986 году [38]. Вирус содержит двухцепочечную ДНК, имеет внешнюю двухслойную липидную оболочку, под которой располагается капсид, окруженный белковой субстанцией [9,38]. Вирус принадлежит бета-подтипу семейства Herpesviridae. Бета-вирусы (цитомегаловирус и ВГЧ-6) существуют в латентной форме в секреторных железах, имеют длительный цикл репродукции, поражают Т-лимфоциты и вызывают лимфопролиферацию [9,19]. ВГЧ-6 способен интегрировать ДНК в теломеры соматических хромосом [7,12]. ВГЧ-6 подразделяется на два совершенно самостоятельных вируса ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, которые имеют существенные генетические, биологические, эпидемиологические различия. Вирусы отличаются по географическому распространению, тропности к определенным клеткам и вызываемой патологии. ВГЧ-6В обнаруживается чаще [9,22].

Эпидемиология. Передача ВГЧ-6 реализуется воздушно-капельным, гемотрансфузионным, трансплантационным путями, а также при осуществлении прямого (в том числе полового) и непрямом

го контакта. Большое значение имеет контакт со слюной. Может происходить перинатальное инфицирование. При трансплацентарной передаче вируса возможны самопроизвольные выкидыши и неонатальный гепатит [3,6].

Первичная инфекция, вызванная ВГЧ-6, наблюдается у детей первых трех лет жизни. Пик заболеваемости приходится на возраст от 6 до 18 месяцев [6]. После перенесенной первичной инфекции вирус сохраняется пожизненно в мононуклеарах крови и слюны. До 95 % людей имеют антитела к ВГЧ-6 [7]. В крупных городах Российской Федерации (Москва, Омск, Чебоксары, Челябинск) антитела класса G к вирусу обнаруживаются у 78,8 – 93,8 % жителей [3].

Хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6) передается по наследству по законам Менделя. Если ребенок рожден в семье с одним хиВГЧ-6(+) родителем, то вероятность передачи этого состояния составляет 50 %. Каждая зародышевая клетка организма хиВГЧ-6(+) человека содержит ВГЧ-6. ХиВГЧ-6 передается при трансплантации гемопоэтических клеток, клеток пуповинной крови или органов от здоровых хиВГЧ-6(+) доноров. ХиВГЧ-6 наблюдается приблизительно у 1 % жителей планеты [7,12,29,32,35].

Свойства вируса и патогенез. ВГЧ-6 инфицирует В-лимфоциты и Т-лимфоциты. Имеются данные о том, что клеточным рецептором для ВГЧ-6А является CD 46+, а для ВГЧ-6В – CD 134+ [40,42]. ВГЧ-6 репродуцируется в лимфоцитах, моноцитах, гистиоцитах, эндотелиальных и эпителиальных клетках, вызывает апоптоз CD4+ и CD8+ лимфоцитов и натуральных киллеров. ВГЧ-6 персистирует в лимфоцитах, моноцитах и эпителиальных клетках бронхиальных и слюнных желез после первичной инфекции. Эндогенная реактивация инфекции может произойти в любом возрасте на фоне развития иммунодефицита. Инфицированность ВГЧ-6А обнаруживается у детей с острыми лейкозами, что, возможно, связано с усиленной экспрессией CD 46+ злокачественными клетками [4,27,37,42].

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются нейропатогенными вирусами. ВГЧ-6 способны проникать в ЦНС, инфицируя специализированные обонятельные клетки носовой полости и перемещаясь по ходу обонятельных нервов. ВГЧ-6А реплицируется в астроцитах, глиальных клетках, клетках-предшественниках олигодендроцитов и вызывает деструкцию пораженных клеток. Инфицирование этих же клеток ВГЧ-6В ведет к абортивному течению инфекции [22,25,27].

ВГЧ-6А обнаруживают в тканях легких, почек, печени, миндалин, слюнных желез здоровых людей, а также у пациентов с глиальными опухолевыми процессами в ЦНС. ВГЧ-6В преимущественно поражает мононуклеары периферической крови здоровых людей. Этот вирус способен к быстрой реактивации на фоне иммуносупрессии у реципиентов костного мозга и органов. При первичной инфекции ВГЧ-6В с фебрильными судорогами в остром периоде болезни вирусная ДНК выявляется в ликворе, мозговой ткани и ткани легких. После перенесенной острой инфекции ДНК вируса обнаруживается в мононуклеарах периферической крови, в тканях миндалин и слюнных желез [19,44,47].

Хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6). В 1993 году было установлено наличие генома ВГЧ-6, встроенного в ДНК мононуклеаров периферической крови. Геном ВГЧ-6 интегрирует в теломеру хромосомы клетки хозяина [7,12,26,32]. Теломеры – это концевые участки хромосом, для которых отсутствует способность к соединению с другими хромосомами, тем самым они выполняют защитную функцию, также теломеры отвечают за долгосрочный пролиферативный потенциал клеток. Короткие теломеры способствуют старению соматических тканей человека. Интеграция ВГЧ-6 в теломеру приводит к её укорочению, так как теломеры со встроенной ДНК ВГЧ-6 склонны к усечению [26].

И ВГЧ-6А, и ВГЧ-6В могут встраивать геном в соматические хромосомы, для ВГЧ-6А хромосомная интеграция является единственным способом латенции. Генетическая информация вируса существует в виде кольцевой формы, эписомы и конкатемеров. Кольцевая форма находится в составе вириона, она и проникает в клетку. В виде эписомы ДНК вируса находится в ядре. Конкатемеры образуются в процессе репликации. При интеграции в хромосому кольцевой формы или эписомы вирус теряет возможность реплицироваться в дальнейшем, так как во время процесса встраивания теряет определённые фрагменты. Интеграция конкатемера приводит к присоединению полноценного вирусного генома, что создает условия для дальнейшей репликации вируса [12,26,32,35].

Интеграция ВГЧ-6А и 6В может происходить в теломеры разных хромосом: 9q, 10q, 13q, 17p, 18q, 19q и 22q. Особое внимание исследователей привлекает интеграция вируса в 17 хромосому. Это связано с частой интеграцией ВГЧ-6 в ее теломерные участки и локализацией в ней генов, которые отвечают за реакцию на повреждение ДНК и остановку клеточного цикла во время повреждения клетки. Потеря короткого плеча 17 хромосомы, включая теломерные области, часто связана с редкими заболеваниями, такими как синдром Миллера-Дикера [18,26].

ВГЧ 6А и ВГЧ 6В содержат консервативный ген U94. Экспрессия U94 наблюдается в продуктивной и латентной фазах инфекции. Белок U94 подавляет репликацию ВГЧ-6А и 6В, ВГЧ-7 и цитомегаловируса в инфицированных клетках с дозозависимым эффектом и тем самым способствует латенции вирусов [15,16]. Во время естественного заражения ВГЧ-6 развивается иммунный ответ против продукта гена U94. Антитела против белка U94 выявляются во время сероконверсии у остро ин-

фицированных лиц. Более высокие титры антител против U94 были обнаружены при рассеянном склерозе и тиреодите Хашимото [14,16].

ВГЧ 6А и ВГЧ 6В и белок U94 (даже в отсутствие вирусной инфекции) индуцируют экспрессию транскрипционного фактора ATF3, который, в свою очередь, активирует экспрессию и высвобождение растворимой формы неклассического человеческого лейкоцитарного антигена G (HLA-G). Это приводит к нарушению функций натуральных киллеров в отношении инфицированных клеток. Индукция экспрессии и высвобождения HLA-G коррелирует с подавлением противовирусного ответа и является механизмом, который вирус использует для защиты от иммунного ответа [16,35]. U94 способствует развитию демиелинизации, так как ингибирует миграцию клеток-предшественников олигодендроцитов, отвечающих за синтез миелина. [13]. Белок U94 подавляет ангиогенез, индуцируя выработку растворимого HLA-G и позволяя HLA-G проявлять свою антиангиогенную активность. Способность модулировать пути ангиогенеза U94 может быть применена для противодействия развитию онкопатологии [16,36].

Выявлено, что сверхэкспрессия U94 ингибирует пролиферацию клеток глиомы и образование колоний, что может быть связано с остановкой клеточного цикла в S-фазе, индуцированной U94. U94 ингибирует миграцию и инвазию клеток глиомы. В клетках, сверхэкспрессирующих U94, была обнаружена сниженная экспрессия проангиогенных факторов, (сосудистого эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов) и коллагеназ. Таким образом, U94 нарушает пролиферацию и миграцию клеток глиомы, а также инвазию и ангиогенез [24].

Клинические проявления. В большинстве случаев ВГЧ-6-инфекция у иммунокомпетентных пациентов является доброкачественным и самолимитирующимся заболеванием, завершающимся спонтанным выздоровлением. Заражение ВГЧ-6А приводит к развитию первично-латентной инфекции без клинических проявлений. У взрослых людей первичная ВГЧ-6А-инфекция наблюдается редко и может протекать тяжело. Она характеризуется развитием лимфоаденопатии, мононуклеозоподобного синдрома, гепатита, миокардита и энцефалита. В результате первичного инфицирования ВГЧ-6В могут развиваться следующие варианты патологии: розеола, острая лихорадка без сыпи с фебрильными судорогами или энцефалит [3,7,22,27,44].

Розеола (внезапная экзантема, exanthema subitum) является болезнью детей младшего возраста, с пиком в возрасте 7-13 месяцев жизни. Заболеваемость мальчиков и девочек одинакова. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Средний инкубационный период ВГЧ-6-инфекции составляет 9-10 дней. Заболевание начинается с повышения температуры тела до 39-41 °С, которое длится от 3 до 5 суток. Лихорадка может сопровождаться гиперемией слизистой оболочки ротоглотки, увеличением шейных и затылочных лимфоузлов, рвотой, диареей, конъюнктивитом, отеком век, острым средним отитом, воспалением барабанной перепонки, вулопалатоглоссальными пятнами Нага-ямы, ринореей, кашлем, выбуханием родничка, повышенной раздражительностью и пиурией. Возможно развитие фебрильных судорог. Накануне или после снижения температуры тела на коже ребенка появляется пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь. Элементы сыпи размерами 2-3 мм в диаметре преимущественно локализуются на коже туловища, шеи и верхних конечностей, свободными от сыпи или имеющими незначительное количество элементов экзантемы остаются лицо и ноги. Сыпь исчезает в течение двух суток без пигментации и шелушения. Особенностью розеола является относительно неплохое самочувствие ребенка, сохранение аппетита и активности. В общем анализе крови в первые сутки заболевания может отмечаться лейкоцитоз, быстро сменяющийся лейкопенией с лимфоцитозом, моноцитозом и нейтропенией, возможно выявление атипичных мононуклеаров и тромбоцитопении [6,10,43].

Острая лихорадка без сыпи характеризуется повышением температуры тела и развитием фебрильных судорог. Лихорадка длится от 3 до 5 суток, достигает высоких цифр, возможно, 40 градусов Цельсия. Судороги в данной ситуации являются фактором риска развития эпилепсии [4,6,19]. По данным М.А. Никольского среди детей, поступивших в инфекционный стационар с фебрильными судорогами, ВГЧ-6 в 40 % случаев является причиной патологического состояния [6].

Инфекционный мононуклеоз (ИМ), ассоциированный с ВГЧ-6. У пациентов наблюдаются: лихорадка в 71 % случаев, лимфоаденопатия в 90 % случаев, ангина в 73 % случаев, гепатомегалия в 81 % случаев, спленомегалия в 64 % случаев, экзантема в 54 % случаев и явления васкулита в 27 % случаев. Лимфоцитоз был зарегистрирован у всех пациентов, атипичные монуклеары были выявлены у 56 % пациентов. Высыпания аллергического характера и явления васкулита у детей с ИМ, ассоциированным с ВГЧ-6, наблюдались в 3 раза чаще, чем при ИМ, вызванном вирусом Эпштейна-Барр или цитомегаловирусом, а атипичные монуклеары выявлялись реже, чем при других вариантах ИМ [8].

Энцефалит/менингоэнцефалит различной степени выраженности может развиваться при наличии иммунодефицита или явиться осложнением других форм инфекции. Нередко характер поражения мозга описывается как тяжелый панэнцефалит или очаговый некротический энцефалит [1,30,44]. В редких случаях энцефалит развивается у здоровых иммунокомпетентных лиц [31].

У пациентов после трансплантации органов на фоне иммуносупрессивной терапии возможна реактивация ВГЧ-6-инфекции с развитием пневмонии, миокардита, гепатита (в том числе с молни-

носным течением), энцефалита/менингоэнцефалита, когнитивных расстройств, реакции «трансплантат против хозяина», отторжения трансплантата. При развитии реакции отторжения трансплантата обнаруживается значительное увеличение количества антител к ВГЧ-6, ВГЧ-6 выделяется из лимфоцитов периферической крови, ДНК ВГЧ-6 обнаруживается в эпителиальных клетках, лимфоцитах и гистиоцитах биопсийного материала [1,10,29,44].

Зарегистрированы случаи развития *миелита*, ассоциированного с ВГЧ-6, после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Наиболее частыми симптомами заболевания были зуд, боль в конечностях и/или спине, онемение. В таких ситуациях возможно прогрессирование заболевания вплоть до развития энцефалита. При раннем назначении противовирусной терапии (ганцикловир) исход заболевания, как правило, благоприятный [41].

ВГЧ-6А причастен к развитию рассеянного склероза. Этот вирус обнаруживают в очагах демиелинизации, в частности, в ядрах олигодендроцитов, отвечающих за синтез миелина [5,11]. К тому же вирусный белок U94 ингибирует миграцию клеток-предшественников олигодендроцитов. [13]. У пациентов с этой патологией выявляются более высокие уровни антител к вирусу, чем у здоровых лиц. Начало болезни и её обострения сопровождаются усилением репликации вируса, что проявляется увеличением вирусной нагрузки [5,11].

ВГЧ-6А способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции. Инфицирование лимфоцитов этим вирусом повышает экспрессию CD4-рецепторов на поверхности клеток, тем самым создавая более благоприятные условия для заражения ВИЧ Т-лимфоцитов [4,46].

ВГЧ-6 связывают с лимфопролиферативными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, аутоиммунной патологией. ДНК вируса выявляется в клетках биопсийных образцов Ходжкинских и неходжкинских лимфом, а также при лимфоме Беркитта, лимфогранулематозе, болезни Крона, аутоиммунном тиреоидите, системной красной волчанке [1,5]. ВГЧ-6А принимает участие в развитии синдрома хронической усталости. У пациентов с синдромом хронической усталости выявляют высокие титры антител и ДНК вируса в лимфоцитах. ВГЧ-6В причастен к развитию эпилепсии [4,5,10,11].

Присутствие ВГЧ-6, транскриптов ВГЧ-6 и белков оболочки вируса было обнаружено в биоптатах миокарда пациентов с миокардитом. На фоне лечения ганцикловиром состояние данных пациентов значительно улучшилось [18,28,44].

В период пандемии Новой коронавирусной инфекции (НКВИ) существенно увеличилось количество пациентов с розовым лишаем и болезнью Кавасаки, заболеваниями потенциально ассоциированными с ВГЧ-6. Эта ситуация связана с реактивацией ВГЧ-6 у пациентов с НКВИ, обусловленной в том числе и повышенной экспрессией рецептора CD134, к которому тропен подтип ВГЧ-6В [20].

Активация ВГЧ-6 может быть спровоцирована некоторыми лекарственными препаратами в процессе развития DRESS/DIHS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms / drug-induced hypersensitivity syndrom) - лекарственно-индуцированного синдрома гиперчувствительности. К препаратам, способным спровоцировать это состояние относят: абакавир, аллопуринол, дапсон, карбамазепин, ко-тримоксазол, ламотриджин, мексилетин, миноциклин, невирапин, сульфасалазин, фенитоин, фенобарбитал. Рассматривается роль стронция ранелата, доксициклина, цефтриаксона, цефалексима, этамбутола в индукции данного синдрома. DRESS/DIHS представляет собой системную реакцию, характеризующуюся появлением лихорадки, высыпаний, лимфоаденопатии, лейкоцитоза с эозинофилией, гепатита, а также спленомегалии, нефрита, эозинофильной пневмонии, сиаладенита. Сыпь появляется сначала на лице, верхней половине туловища и верхних конечностях, далее вовлекаются нижние конечности. Элементов сыпи обычно нет на ладонях и подошвах. Может развиваться периорбитальный отек или отек лица с мельчайшими пустулами. Экзантема может прогрессировать с развитием эритродермии или эксфолиативного дерматита, особенно если продолжается применение провоцирующего препарата. Характерным признаком DRESS/DIHS является прогрессирование симптоматики после отмены препарата [2].

Клинические проявления хВГЧ-6. Клинических проявлений врожденной ВГЧ-6-инфекции не выявлено. ХиВГЧ-6 (+) пациенты могут заражаться ВГЧ-6. У них ВГЧ-6 длительно персистирует и может вызвать когнитивные нарушения и синдром хронической усталости. Имеет место вероятность активации хиВГЧ-6 с развитием клиники острой инфекции у пациентов после трансплантации костного мозга [7,26].

Присутствует информация о том, что у хиВГЧ-6(+) лиц повышен риск развития кардиопатологии. У хиВГЧ-6(+) пациентов в 3,3 раза чаще развивается стенокардия. Существуют данные о связи укорочения теломер с заболеваниями сердца, именно поэтому интеграция ВГЧ-6, приводящая к усечению теломер, может ускорить начало развития заболеваний сердца [18,23,38].

Диагностика. Выявление IgM к ВГЧ-6 возможно с 4-7 дня болезни, титр достигает максимума ко 2-3 неделе, IgM перестают выявляться через 2 месяца. Эти антитела не выявляются при реактивации инфекции. Выявление IgG возможно с 7-10 дня болезни, титр достигает максимума ко 2-3 неделе, IgG сохраняются в течение всей жизни. Большинство людей старше 2 лет имеют IgG к этому вирусу. Для диагностики острого процесса необходимы парные сыворотки для выявления 4-кратного

нарастания титра антител и сероконверсии [21,33,44]. При помощи культурального метода можно выделить вирус из периферических мононуклеаров во время лихорадки. Применение моноклональных антител позволяет выявлять А и В подтипы вируса. При помощи качественного варианта ПЦР можно обнаружить генетический материал ВГЧ-6 в крови, слюне, ликворе. Количественная ПЦР позволяет определить вирусную нагрузку [6,22].

Методы диагностики хВГЧ-6. У лиц с хВГЧ-6 в течение всей жизни выявляется очень высокая вирусная нагрузка в крови и во всех других тканях организма: более 10^6 копий в 1 мл цельной крови и более 10^5 в сыворотке. Пациенты с данной особенностью имеют постоянно высокий уровень вирусной ДНК в сыворотке и в цельной крови, значительно более высокий, чем лица с первичной инфекцией и лица без хВГЧ-6. Имеет значение проведение количественной ПЦР родителям, братьям и сестрам пациента, так как хВГЧ-6 наследуется. ХВГЧ-6-состояние может быть подтверждено при помощи ПЦР-тестирования волосных фолликулов или ногтей, потому что только лица с хВГЧ-6 имеют ВГЧ-6 в этих тканях. При помощи цитогенетического метода флуоресцентной гибридизации *in situ* можно выявить интеграцию генома ВГЧ-6 в определенную хромосому [7,17,18,22,45].

Высокая вирусная нагрузка также характерна для активации латентной инфекции у реципиентов органов, больных с реакцией «трансплантат против хозяина», больных с синдромом лекарственно-индуцированной гиперчувствительности, пациентов с энцефалитом. У них вирусная нагрузка в 1 мл крови составляет 10^6 и более копий/мл, так же, как и у лиц с хВГЧ-6. Следует учитывать, что у лиц с хВГЧ-6 ДНК вируса в ликворе методом ПЦР не определяется, так как в норме клетки крови в нем практически отсутствуют [4,17].

У пациентов с активной экзогенной ВГЧ-6 инфекцией вирусная нагрузка менее 10^5 копий в 1 мл цельной крови (обычно варьирует от 10^3 до 10^4 копий ВГЧ-6А/В в мл) и менее 3×10^3 копий/мл в сыворотке [17,18,45]. Уровень ДНК в ликворе у пациентов с энцефалитом определяется в диапазоне от 600 до 10^6 копий/мл [1,17,44]. В плазме больных с реактивацией инфекции вирусная нагрузка более 10^3 копий в 1 мл [47].

ПЦР с обратной транскрипцией позволяет выявить матричную РНК и, следовательно, активную репликацию вируса. При помощи этого варианта ПЦР можно разграничить острую ВГЧ-6-инфекцию и хВГЧ-6-состояние, латентную инфекцию и ее реактивацию, а также выявить активацию вируса у лиц хВГЧ-6(+) [10,17,22,45,47].

Лечение. Для лечения розеола, острых лихорадочных состояний, фебрильных судорог и инфекционного мононуклеоза применяют патогенетическую и симптоматическую терапию (дезинтоксикацию, жаропонижающие, антигистаминные и противосудорожные препараты соответственно симптоматике) [6,43].

Показаниями к назначению противовирусной терапии являются поражения ЦНС (энцефалит/менингоэнцефалит) и клинически значимая активная инфекция на фоне иммунодефицита. Имеются сообщения о лечении активной инфекции у лиц с рассеянным склерозом, другими демиелинизирующими заболеваниями и синдромом хронической усталости. В качестве противовирусных препаратов в случаях развития тяжелой и осложненной патологии применяют ганцикловир и фоскарнет. Ганцикловир эффективен в отношении 6В подтипа вируса, фоскарнет действует и на ВГЧ-6А, и на ВГЧ-6В. Ганцикловир и фоскарнет официально разрешены для применения с 12 лет, но имеет место опыт применения ганцикловира у детей младше 12 лет в случаях тяжелого течения инфекции. Ацикловир имеет крайне низкую эффективность в отношении ВГЧ-6 [6,31,34,41,44].

Лечение DRESS/DIHS включает отмену инициирующего препарата и обязательное назначение системных глюкокортикостероидов, которые улучшают прогноз выздоровления без нарушения функции внутренних органов и уменьшают риск развития аутоиммунной патологии, которая может быть спровоцирована данным синдромом. Реактивация герпес-вирусов у пациентов с DRESS/DIHS заставляет ограничить длительное лечение высокими дозами глюкокортикостероидов с целью уменьшения риска развития иммуносупрессии. Рекомендуются медленное снижение дозы при улучшении состояния пациента и постоянный мониторинг возможной активации вирусов герпеса человека, в том числе 6 типа [2].

Заключение. ВГЧ-6 вызывают первичную инфекцию, могут находиться в латентном состоянии, при определенных условиях склонны к реактивации, способны интегрировать геном в теломеры соматических хромосом. ВГЧ-6 имеет два подтипа 6А и 6В, которые генетически отличаются друг от друга. Каждый из этих вирусов вызывает определенный спектр заболеваний. Белок U94 ВГЧ-6 регулирует репродукцию вируса, подавляет иммунный ответ, способствует развитию демиелинизации, может нарушать пролиферацию, миграцию, инвазию опухолевых клеток, а также онкоангиогенез. Для диагностики заболеваний и состояний, ассоциированных с данным вирусом, применяют ПЦР-методы. Противовирусными препаратами для лечения тяжелых форм ВГЧ-6-инфекции являются ганцикловир и фоскарнет.

Литература

1. Анохин В. А., Сабитова А. М. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016. - Т. 61, №5. - С. 127-131. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-127-131
2. Воржева И.И. DRESS-синдром как одна из тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности // Аллергология. - 2010. - Т. 53, № 2. - С. 32-36.
3. Калугина М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. Автореф. дисс... канд. биол. наук. - М: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. - 2009. - 24 С.
4. Крамарь Л.В., Карпухина О.А., Крамарь О.Г. Герпетическая инфекция человека 6-го типа: эпидемиология, клинические проявления, современные критерии диагностики // Лечение и профилактика. - 2014. - Т. 12, № 4. - С. 53-63.
5. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Никитина А.А., Ахмедова Е.М. Современный взгляд на лимфопрлиферативную герпесвирусную иммунопатологию человека // Научно-практическая ревматология. - 2008. - № 1. - С. 49-54.
6. Никольский М.А. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 типа, у детей: современное состояние проблемы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - № 2. - С. 93-97.
7. Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа // Инфекция и иммунитет. - 2015. - Т. 5, № 1. - С. 7-14. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-7-14
8. Черноусов А.Д., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н. и др. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса IV, V и VI типов // Детские инфекции. - 2005. - № 3. - С. 6-11.
9. Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R., et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses // Arch. Virol. - 2014. - Vol. 159, № 5. - P. 863-870. doi: 10.1007/s00705-013-1902-5.
10. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections // Clin. Microbiol. Rev. - 2015. - Vol. 28, № 2. - P. 313-335. doi: 10.1128/CMR.00122-14.
11. Alvarez-Lafuente R., de las Heras V., Garcia-Montojo M. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis; relapsing-remitting versus secondary progressive // Mult. Scler. - 2007. - Vol. 13, № 5. - P. 578-583. doi: 10.1177/1352458506072667.
12. Arbuckle J.H., Medveczky P.G. The molecular biology of human herpesvirus-6 latency and telomere integration // Microbes. Infect. - 2011. - Vol. 13, № 8-9. - P. 731-741. doi: 10.1016/j.micinf.2011.03.006.
13. Campbell A., Hogestyn J.M., Folts C.J., et al. Expression of the Human Herpesvirus 6A Latency-Associated Transcript U94A Disrupts Human Oligodendrocyte Progenitor Migration // Sci. Rep. - 2017. - №7. - P. 3978. https://doi: 10.1038/s41598-017-04432-y.
14. Caselli E., Boni M., Bracci A., et al. Detection of antibodies directed against human herpesvirus 6 U94/REP in sera of patients affected by multiple sclerosis // J. Clin. Microbiol. - 2002. - Vol. 40, № 11. - P. 4131-4137. doi: 10.1128/JCM.40.11.4131-4137.2002.
15. Caselli E., Bracci A., Galvan M., et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) U94/REP protein inhibits betaherpesvirus replication // Virology. - 2006. - Vol. 346, № 2. - P. 402-414. doi: 10.1016/j.virol.2005.11.018.
16. Caselli E., D'Accolti M., Caccuri F., et al. The U94 Gene of Human Herpesvirus 6: A Narrative Review of Its Role and Potential Functions // Cells. - 2020. - Vol. 9, № 12. - P. 2608. https://doi.org/10.3390/cells9122608
17. Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K., et al. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) // J. Clin. Virol. - 2010. - Vol. 48, № 1. - P. 55-57. doi: 10.1016/j.jcv.2010.02.007.
18. Collin V., Flamand L. HHV-6A/B Integration and the Pathogenesis Associated with the Reactivation of Chromosomally Integrated HHV-6A/B // Viruses. - 2017. - № 9. - P. 160. https://doi.org/10.3390/v9070160
19. De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features and therapy // Clinical Microbiology reviews. - 2005. - Vol. 18, №1. - P. 217-245. doi: 10.1128/CMR.18.1.217-245.2005.
20. Dursun R., Temiz S.A. The clinics of HHV-6 infection in COVID-19 pandemic: Pityriasis rosea and Kawasaki disease // Dermatol. Ther. - 2020. - 33. - e13730.
21. Ethel C.S., Dolores B., Patricia B., et al. Isotype immune response of IgG antibodies at the persistence and reactivation stages of human herpes virus 6 infection // J. Clin. Virol. - 2004. - № 31. - P. 266-269. doi: 10.1016/j.jcv.2004.05.013.
22. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G., Dharam V., Ablashi. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. Diagnosis and Clinical Management. Third edition. - 2014. - P. 341.
23. Gravel A., Dubuc I., Morissette G., et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2015. - № 112. - P. 8058-8063.

24. Gu B., Li L. Li, M., et al. U94/rep of human herpesvirus 6 inhibits proliferation, invasion, and angiogenesis of glioma // *Cancer Manag. Res.* - 2018. - № 10. - P. 5991–6001.
25. Harberts E., Yao K., Wohler J.E. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* - 2011. - Vol. 108, № 33. - P. 13734-13739. doi: 10.1073/pnas.1105143108.
26. Huang Y., Hidalgo-Bravo A., Zhang E., et al. Human telomeres that carry an integrated copy of human herpesvirus 6 are often short and unstable, facilitating release of the viral genome from the chromosome // *Nucleic Acids Res.* - 2014. - Vol. 42, № 1. - P. 315-327. doi: 10.1093/nar/gkt840.
27. Knipe D.M., Howley P.M., editors. Human herpesvirus 6 and 7. *Fields Virology.* - 2013. - P. 2058-2080.
28. Kuhl U., Lassner D., Wallaschek, N., et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: Prevalence and treatment // *Eur. J. Heart Fail.* - 2015. - № 17. - P. 9-19.
29. Lee S.O., Brown R.A., Razonable R.R. Chromosomally integrated human herpesvirus-6 in transplant recipients // *Transpl. Infect. Dis.* - 2012. - Vol.14, № 4. - P. 346-354. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00715.x.
30. 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. - Vol. 37, № 3. - P. 186-191. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.011.
31. Mekheal E., Tagliaferri A.R., Vasquez K.S. A Rare Case of HHV-6 Encephalitis in an Immunocompetent Host: Case Report and Literature Review // *Cureus.* - 2022. - Vol.14, № 3. - e23007. doi: 10.7759/cureus.23007.
32. Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration // *J. Virol.* - 2010. - Vol. 84, № 23. - P. 12100-12109. doi: 10.1128/OVI.01169-10.
33. Nielsen L., Vestergaard B.F. A mu-capture immunoassay for detection of human herpes virus-6 (HHV-6) IgM antibodies in human serum // *J. Clin. Virol.* - 2002. - № 25. - P. 145-154. doi: 10.1016/s1386-6532(01)00256-6.
34. Olli-Lähdesmäki T., Haataja L., Parkkola R., et al. High-dose ganciclovir in HHV-6 encephalitis of an immunocompetent child // *Pediatr. Neurol.* - 2010. - Vol. 43, № 1. - P. 53-56. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.02.003.
35. Pantry S.N., Medveczky P.G. Latency, Integration, and Reactivation of Human Herpesvirus-6 // *Viruses.* - 2017. - № 9. - P. 194.
36. Rizzo R., D'Accolti M., Bortolotti D., et al. Human Herpesvirus 6A and 6B inhibit in vitro angiogenesis by induction of Human Leukocyte Antigen G // *Sci. Rep.* - 2018. - № 8. - 17683. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36146-0>
37. Rizzo R., Soffritti I., D'Accolti M., et al. HHV-6A/6B Infection of NK Cells Modulates the Expression of miRNAs and Transcription Factors Potentially Associated to Impaired NK Activity // *Front. Microbiol.* - 2017. - № 8. - P. 2143.
38. Salahuddin S. Z., Ablashi D. V., Markham P.D., et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders // *Science.* - 1986. - Vol. 234, № 4776. - P. 596-601. doi: 10.1126/science.2876520.
39. Saliques S., Zeller M., Lorin J., et al. Telomere length and cardiovascular disease // *Arch. Cardiovasc. Dis.* - 2010. - № 103. - P. 454-459.
40. Santoro F., Kennedy P., Locatelli G., et al. CD46 Is a Cellular Receptor for Human Herpesvirus 6 // *Cell.* - 1999. - Vol. 99, № 7. - P. 817-827. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81678-5.
41. Shiroshita K, Mori T, Kato J., et al. Clinical characteristics of human herpesvirus-6 myelitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its favorable outcome by early intervention // *Bone Marrow Transplant.* - 2020. - Vol. 55, № 5. - P. 939-945. doi: 10.1038/s41409-019-0755-2.
42. Tang H., Serada S., Kawabata A., et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2013. - Vol. 110, № 22. - P. 9096-9099. doi: 10.1073/pnas.1305187110.
43. Tremblay C., Brady M. Roseola infantum (exanthema subitum). - 2016. - 24. - 16. <http://www.uptodate.com>.
44. Tremblay C. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of human herpesvirus 6 infection in adults. - 2016. - 24. - 159. <http://www.uptodate.com>
45. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles // *J. Clin. Microbiol.* - 2006. - Vol. 44, № 4. - P. 1571-1574. doi: 10.1128/JCM.44.4.1571-1574.2006.
46. Ward K.N. The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent // *J. Clin. Virol.* - 2005. - Vol. 32, № 3. - P. 183-193. doi: 10.1016/j.jcv.2004.11.008.

47. Zerr D.M., Bueckh M., Delaney C., et al. HHV-6 reactivation and associated sequelae after hematopoietic cell transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. - 2012. - № 18. - P. 1700-1708. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.05.012.

Старостина Валерия Игоревна – доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, инд. 450008; v.i.starostina@yandex.ru; 89867002057.