

КЛИНИКО-ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕТА-ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА 6: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.С. Тянь¹, О.В. Голева¹, И.В. Бабаченко^{1,2}

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and etiological aspects of human Betaherpesvirus infection 6: a review

N.S. Tian¹, O.V. Goleva¹, I.V. Babachenko^{1,2}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Литературный обзор посвящен современному представлению о бета-герпес-вирусах человека 6 (вирус герпеса человека 6; ВГЧ-6). Проведен анализ литературы преимущественно за последние 5 лет. В статье дана краткая справка об истории открытия вирусов, освещены вопросы таксономии ВГЧ-6, новые взгляды на этиологические особенности вирусов ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, в частности, на возможность их генной интеграции. Описаны различия между ВГЧ-6А и В. Представлены современные взгляды на этиологическую связь различных заболеваний центральной и периферической нервной системы, сердца, других органов и систем с ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. Отмечены клинические особенности инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с ВГЧ-6, а также внезапной экзантемы, наиболее характерной для детей первых 2 лет жизни. Даны современные представления о возможностях и проблемах лабораторной диагностики и лечения ВГЧ-6 инфекции, в том числе у детей. Полученные данные отражают необходимость создания единых протоколов обследования и лечения ВГЧ-6.

Ключевые слова: бета-герпес-вирус человека 6, вирус герпеса человека 6, ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, хромосомно-интегрированный ВГЧ-6, клиническая картина, диагностика, лечение.

Введение

Впервые бета-герпес-вирус человека 6 (ВГЧ-6) был обнаружен в 1985 г. у иммунокомпрометированных пациентов со СПИДом. В 1986 г. группа сотрудников лаборатории Роберта Галло Национального института рака США выделила вирус у больных с лимфопролиферативными заболеваниями и назвала его В-лимфотропный человеческий вирус (HBLV). Впоследствии выяснилось, что вирус относится к группе герпес-вирусов и имеет родство не только к В-, но и к Т-лимфоцитам, в связи с чем его переименовали в вирус герпеса человека 6 типа (семейство *Herpesviridae*, подсемейство *Betaherpesvirinae* рода *Roseolovirus*). В 1988 г. тот

Abstract

The literature review is devoted to the modern concept of human betaherpesvirus 6 (human herpesvirus 6; HHV-6). The analysis of the literature mainly for the last five years was carried out. The article provides a brief background on the history of the discovery of viruses, highlights the taxonomy of HHV-6, new views on the etiological features of the HHV-6A and HHV-6B viruses, in particular, the possibility of their gene integration. Differences between HHV-6A and B are described. Modern views on the etiological relationship of various diseases of the central and peripheral nervous system, a heart, other organs and systems with HHV-6A and HHV-6B are presented. There have been cases of infectious mononucleosis associated with HHV-6, as well as exanthema subitum that is mostly typical for children under 2 years old. Modern ideas about the possibilities and problems of HHV-6 infection laboratory diagnosis and treatment of children and adult are given. Obtained data points out necessary of a unified protocol creation for the examination and treatment of HHV-6.

Keywords: Human betaherpesvirus 6, human herpesvirus 6, HHV-6A, HHV-6B, chromosomally integrated HHV-6, clinical picture, diagnosis, treatment.

же вирус был обнаружен в крови детей с внезапной экзантемой. В 2012 г. Международный комитет по таксономии вирусов установил, что ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются самостоятельными таксономическими единицами, а не разновидностями одного вируса — ВГЧ-6 [1, 2].

Несмотря на то, что геномы этих вирусов гомологичны более чем на 95%, они различаются фенотипически, тропны к различным клеточным рецепторам и в большинстве случаев имеют разные клинические проявления [3]. ВГЧ-6А является менее изученным вирусом, приобретается в более позднем возрасте, первичное инфицирование в большинстве случаев протекает бессимптомно.

Известно, что он часто выявляется у иммунокомпрометированных лиц. Предполагается, что данный вирус ассоциирован с таким нейродегенеративным заболеванием, как болезнь Альцгеймера [4, 5]. ВГЧ-6В распространен повсеместно, более 90% населения инфицируется им в течение первых 3 лет жизни [6]. Первичная ВГЧ-6 инфекция встречается у взрослых редко, реактивация может происходить в любом возрасте. Более 95% взрослого населения являются серопозитивными к ВГЧ-6А, ВГЧ-6В или к обоим вариантам [6]. ВГЧ-6 может являться триггером иммуносупрессивных и хронических аутоиммунных процессов.

Этиология, эпидемиология

Передача вируса осуществляется преимущественно контактно-бытовым путем со слюной, реже может передаваться воздушно-капельным, половым путем и при трансплантации органов. Выделение ВГЧ-6 из образцов слюны указывает на то, что вирус находится в клетках паренхимы слюнных желез и их выводных протоках. Небольшой процент новорожденных (от 0,25% до 0,33%) инфицируются при трансплацентарной передаче. Данных о передаче вируса при переливании крови и грудном вскармливании получено не было [7].

Отмечается, что вирус обладает тропизмом к Т-клеткам и нейротропностью. ВГЧ-6 реплицируется в Т-лимфоцитах, основной клеткой-мишенью является зрелый CD4 + Т-лимфоцит, однако для проникновения в клетку ВГЧ-6А использует рецепторы CD46, в то время как ВГЧ-6В — CD134 [6]. 2 варианта вируса имеют различную тропность к иммунокомпетентным клеткам: ВГЧ-6А поражает Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные киллеры (NK), в то время как ВГЧ-6В не способен персистировать в цитотоксических Т-лимфоцитах. Оба вируса способны поражать В-лимфоциты только при коинфекции с ВЭБ. Посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза ВГЧ-6 проникает в клетки с последующей репликацией вируса. После первичной инфекции вирусная ДНК сохраняется в мононуклеарных клетках периферической крови [4, 6].

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В способны воздействовать на хемокиновые и цитокиновые механизмы, приводя к дисрегуляции при лимфопролиферативных заболеваниях. Инфицирование нарушает выработку IL-12 в макрофагах и дендритных клетках, что позволяет подавить активацию цитотоксических эффекторов. Эксперименты *in vitro* показали, что ВГЧ-6А и ВГЧ-6В индуцируют миелосупрессию, подавляют функции Т-клеток [4].

Особенность ВГЧ-6 заключается в том, что он может интегрироваться в субтеломерную область клеточной хромосомы. Впервые данные наблюдения были описаны в 1993 г. M. Luppi et al. При

встраивании ВГЧ-6 в геном половых клеток возможна передача вируса последующим поколениям по закону Менделя с образованием хромосомно-интегрированной формы ВГЧ-6 (хиВГЧ-6, iCiHNV-6). ХиВГЧ-6 также может передаваться при трансплантации органов. Механизмы интеграции в настоящий момент изучаются [8]. Однако обнаружено, что чаще происходит интеграция в хромосомах 9q, 11p, 17p и 19q [9]. ХиВГЧ-6 присутствует у 0,5–2% населения, что составляет около 70 миллионов человек во всем мире. Распространенность хиВГЧ-6 варьирует от 0,2% в Японии и 0,6% в Канаде, до 1–3% в Европе. ХиВГЧ-6В встречается чаще варианта А. Однако это может зависеть от географических факторов и анализируемой популяции пациентов [10, 11]. Возможна реактивация ВГЧ-6 из интегрированного состояния на фоне терапии кортикостероидами, ингибиторами гистондеацетилазы, при развитии иммунодефицитных состояний, а также во время беременности, что может приводить к развитию клинически манифестных форм, возрастанию риска самопроизвольных абортов [4, 12]. Британское исследование, проведенное в 2020 г., показало, что женщины с хиВГЧ-6 инфицированными плодами имеют в 2,5–3 раза повышенный риск преэклампсии [13].

Биологическое значение хромосомно-интегрированных ВГЧ-6А и ВГЧ-6В в настоящее время изучается. Вне зависимости от видовой принадлежности хромосомная интеграция ВГЧ-6 оказывает влияние на стабильность теломерных областей, в которые встраивается геномная ДНК вируса. Показано, что эндогенный ВГЧ-6 разрушает теломеры и ведет к селективной анеупloidии. Нестабильность генома может быть причиной развития онкологических заболеваний. Теломеры, связанные с эндогенным ВГЧ-6, часто склонны к внезапным делециям, которые приводят к их укорочению. В результате наблюдается преждевременное старение клеток и нарушение тканевого гомеостаза [14, 15].

Клиническая картина

Политропностью ВГЧ-6 обусловлено многообразие клинических форм. Однако часть заболеваний и их взаимосвязь с вирусом находятся еще на стадии изучения. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли ВГЧ-6 как этиологического фактора.

Выявлено, что ВГЧ-6 играет важную роль при заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), а также у иммунокомпрометированных лиц, включая реципиентов при трансплантации органов и тканей. У иммунокомпетентных лиц заболевание чаще носит доброкачественный, самоограничивающийся характер [6].

Первичная ВГЧ-6 инфекция является причиной более 36% всех случаев острой лихорадки у детей

в возрасте от 12 до 15 месяцев и вызвана почти исключительно ВГЧ-6В, а не ВГЧ-6А [6]. Острая инфекция протекает с развитием внезапной экзантемы, фебрильных приступов, афтозного стоматита, инфекционного мононуклеоза или лихорадки без очага инфекции [16]. Возможно бессимптомное первичное инфицирование.

Считают, что на долю ВГЧ-6 приходится не менее 2% всех первичных вирусных поражений ЦНС [17]. При генотипировании отмечается преобладание ВГЧ-6 варианта В [18]. Возможно развитие менингита, энцефалита, менингоэнцефалита, в том числе у иммунокомпетентных детей [17, 19]. В случае выздоровления ВГЧ-6 может персистировать в латентной форме в Т-клетках и нервной ткани пожизненно, сохраняя способность к реактивации. Вирусный ген U94 играет важную роль в формировании стадии латенции и хВГЧ-6 [7, 20]. Описаны случаи острого и подострого энцефалита, обусловленного диффузной или многоочаговой демиелинизацией [6]. Связь ВГЧ-6 с патологией нервной системы непросто доказать из-за повсеместного распространения вируса и трудностей получения пораженных тканей для прижизненного исследования. Большинство людей инфицированы с раннего возраста, что также затрудняет диагностику [7].

ВГЧ-6В является основной причиной развития фебрильного эпилептического статуса у детей — состояния, связанного с повышенным риском травмы гиппокампа и последующей эпилепсии височной доли [7, 10].

Проведенное группой американских ученых Readhead B. et al. в 2018 г. многоцентровое когортное исследование 3 независимых групп пациентов с болезнью Альцгеймера с анализом геномных, транскриптомных, протеомных и гистопатологических данных в 4 областях мозга человека постмортально выявило увеличение числа ВГЧ-6А и ВГЧ-7 у субъектов с болезнью Альцгеймера, по сравнению с контрольной группой [21].

Молекулярная мимикрия (схожесть мембранного белка ВГЧ-6 U24 и основного белка миелина человека) является возможным механизмом, с помощью которого запускается развитие рассеянного склероза. Убедительным аргументом в пользу этиологической роли ВГЧ-6А и В служит большая частота обнаружения вируса в лейкоцитах крови, по сравнению с группой здоровых лиц, а также повышение вирусной нагрузки в периоды обострения при ремиттирующей форме рассеянного склероза [7]. В отечественном исследовании ранее было продемонстрировано выявление вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) в 94% случаев при рассеянном склерозе, при этом более чем в 2/3 случаев вместе с ВГЧ-6 [22].

В систематическом обзоре и метаанализе за 2021 г. показана взаимосвязь между развитием

синдрома хронической усталости (миалгический энцефаломиелит) и ВГЧ-6. Однако авторы указывают, что необходимы дальнейшие исследования в данном направлении. Синдром хронической усталости — это неврологическое заболевание, при котором усталость не восстанавливается после отдыха или сна и сопровождается жалобами, и оно является диагнозом исключения. Для заболевания характерна повсеместная распространенность. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) выделили критерии для выявления данного синдрома: утомляемость в течение более 6 месяцев и минимум 4 из следующих симптомов: не приносящий бодрости сон, недомогание после физической нагрузки, миалгии, полиартралгии, лимфаденоиты, боль в горле, цефалгии, нарушение памяти и концентрации внимания [23].

Диагноз «внезапная экзантема» (exanthema subitum, шестая болезнь, детская розеола) является наиболее частым клиническим проявлением первичной ВГЧ-6 инфекции и характеризуется острым началом с развитием лихорадки до 40°C в течение 3—5 дней, возможны также фебрильные судороги, периорбитальный отек, конъюнктивит, лимфаденопатия, дисфункция желудочно-кишечного тракта. Затем температура критически снижается. Накануне или вскоре после ее нормализации появляется пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь, 2—3 мм в диаметре, на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях. Вокруг каждого элемента можно увидеть бледный ободок. В 2/3 случаев на мягком небе и языке обнаруживается энантема в виде красных папул (пятна Наяямы) [6, 24]. Экзантема сохраняется от нескольких часов до 2 суток и исчезает без последующего шелушения и пигментации. Иногда появляются везикулярные элементы сыпи [25]. Описана этиологическая роль ВГЧ-6В в развитии внезапной экзантемы [3, 6], однако в исследовании Е.В. Мелехиной и др. (2016), напротив, показано выявление у больных ДНК ВГЧ-6А [26].

Инфекционный мононуклеоз может развиваться как при первичном инфицировании ВГЧ-6, так и при реактивации у детей старше 4 лет. Y. Kharchenko et al. (2019) при анализе 410 случаев инфекционного мононуклеоза, вызванного различными этиологическими агентами (ВЭБ, ЦМВ (цитомегаловирус), ВГЧ-6 или их сочетаниями), выявили, что заболевание вызывается ВГЧ-6 реже, чем остальными возбудителями (в 3,17%). Для него характерны длительная высокая лихорадка, синдром экзантемы, лабораторно зафиксированы лейкоцитоз, моноцитоз в трети случаев, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [27]. При инфекционном мононуклеозе, ассоциированном с ВГЧ-6, с меньшей частотой по сравнению с ВЭБ-мононуклеозом

выявляются тонзиллит, спленомегалия. В периферической крови атипичные мононуклеары обнаруживаются в половине случаев, однако не превышают 10%, уровень трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) повышался до 1,5 норм в 18,7%. Возможно развитие инфекционного мононуклеоза сочетанной этиологии: ВГЧ-6 + ВЭБ (18,2%), ВГЧ-6 + ЦМВ (1,2%), ВГЧ-6 + ВЭБ + ЦМВ (2,5%) [28].

При обследовании пациентов с COVID-19, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ($n=34$), выявлена реактивация герпес-вирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6), в том числе при отсутствии в анамнезе исходного иммунодефицита. Наиболее часто в крови были обнаружены ДНК ВЭБ (82%), по сравнению с ЦМВ (15%) и ВГЧ-6 (22%). Сочетанная герпес-вирусная инфекция ВЭБ + ВГЧ-6 диагностирована у 4 пациентов, ВЭБ + ЦМВ — у 3 и ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 — у 2. Исследование крови серологическими методами подтвердило наличие активации, а не первичное инфицирование. Реактивация ВЭБ, в отличие от других герпес-вирусов, была связана с более длительной средней продолжительностью пребывания в ОРИТ (15 дней против 8 дней, $P<0,05$). [29].

Активность ВГЧ-6, чаще варианта В, была обнаружена после трансплантации почки, печени и костного мозга. У реципиентов трансплантата симптомы часто включают лихорадку, интерстициальный пневмонит, миелит и сыпь, симптомы отторжения трансплантата (болезнь «трансплантат против хозяина»). ДНК ВГЧ-6В обнаруживается в крови у 40% реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в течение 100 дней и является наиболее частой инфекционной причиной энцефалита после ТГСК [6, 30]. F. Gonzalez et al. (2021) провели ретроспективное исследование, включив 364 пациента с гематологическими заболеваниями, получавших лечение в отделении интенсивной терапии в онкологическом центре за 6 лет. Было выявлено, что доминировала реактивация ВГЧ-6 (66 пациентов, 17,9%), по сравнению с вирусом простого герпеса 1, 2 типов (11,3%), ЦМВ (10,4%), ВЭБ (6,6%) и вирусом ветряной оспы ($n=3$). Согласно многопараметрическому анализу, реактивация ВГЧ-6 была независимо связана с госпитальной смертностью (отношение шансов (ОШ), 2,35; 95% доверительный интервал (ДИ), 1,03–5,34; $P=0,042$), тогда как профилактическое назначение противовирусной терапии во время пребывания в отделении интенсивной терапии снижало данный показатель (ОШ, 0,41; 95% ДИ, 0,18–0,95; $P=0,037$). Пневмонит, обусловленный ВГЧ-6, был независимо связан с однолетней смертностью (ОШ 6,87; 95% ДИ 1,09–43,3; $P=0,04$) [31].

В 1991 г. ВГЧ-6В впервые был указан как возможный патоген при заболеваниях нижних дыхательных путей после ТГСК. В период с 1992 по 2015 г. J.A. Hill et al. (2019) провели ретроспективное одноцентровое исследование у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток в Онкологическом исследовательском центре Фреда Хатчинсона (США). Для уточнения этиологической роли ВГЧ-6 в поражении легких выполнялось исследование бронхоальвеолярного лаважа на выявление ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР. ВГЧ-6В был обнаружен в биоматериале у 147 из 553 человек (27%), в то время как ДНК ВГЧ-6А не была зарегистрирована ни в одном образце. Установлено, что пациенты с ВГЧ-6В имели более высокий риск общей смертности. Напротив, у пациентов, лечившихся противовирусными препаратами (ганцикловир или фоскарнет), отмечалось снижение показателя летальности. Продемонстрирована связь между уровнем вирусной нагрузки ВГЧ-6 в бронхоальвеолярном лаваже и исходом: выявление низкой концентрации вируса не было связано с повышением риска летальности и ассоциировано с бессимптомным выделением вируса. Медиана вирусной нагрузки ВГЧ-6В в лаваже была выше у пациентов с диффузными помутнениями по типу «матового стекла» или диффузными сочетанными изменениями по сравнению с фокальными очагами или диффузными узлами, при этом самый высокий уровень зафиксирован у одного пациента с клинически диагностированным идиопатическим пневмонитом (IPS, Idiopathic Pneumonia Syndrome). Выявлено, что реципиенты аллогенной ТГСК с поражением нижних дыхательных путей имели повышенный риск общей смертности, в том числе от дыхательной недостаточности, по сравнению с отрицательными на ВГЧ-6В реципиентами. В образцах легочной ткани, зафиксированных формалином, от 6 пациентов с ВГЧ-6В методом ПЦР во всех случаях был обнаружен вирус. На мышинной модели показана возможность реактивации розетовируса, гомологичного ВГЧ-6, в легких после ТГСК с развитием пневмонита [30].

Выявление ВГЧ-6 у лиц с миокардитом, воспалительной дилатационной кардиомиопатией колеблется от 8 до 20%. У иммунокомпетентных лиц поражение сердца с развитием острого миокардита, вызванное ВГЧ-6, возникает крайне редко, однако в подобных случаях течение заболевания может быть крайне неблагоприятным [32]. В литературе описан случай летального исхода 62-летнего пациента после трансплантации стволовых клеток с развитием на 13-й день после операции дилатационной кардиомиопатии, осложненной сердечной недостаточностью, резистентной к проводимой комплексной (антибактериальной, патогенетической) терапии. Молекулярно-генетическим ме-

тодом (ПЦР крови) была выявлена ДНК ВГЧ-6 с низкой вирусной нагрузкой (менее 200 копий/мл). Иммуногистохимическим методом обнаружены антигены ВГЧ-6 в кардиомиоцитах [33].

Описан случай развития фульминантного миокардита, вызванного ВГЧ-6, у 59-летнего мужчины с признаками острой респираторной инфекции, с молниеносным течением заболевания и летальным исходом. Из анамнеза известно, что в течение 3 дней его беспокоили лихорадка, одышка. Аускультативно отмечалось ослабленное дыхание с двух сторон, снижение уровня сатурации до 93%. Лабораторно в клиническом анализе крови зарегистрирован нейтрофильный лейкоцитоз, в биохимическом анализе крови — повышение уровня трансаминаз (АСТ 133 ЕД/л, АЛТ 205 ЕД/л) и высокий уровень D-димера (3446 нг/мл). КТ органов грудной клетки выявила паренхиматозные утолщения с воздушной бронхограммой, локализующиеся на верхушке и средней доле правого легкого, диффузные и двусторонние участки «матового стекла», плевральный и перикардиальный выпот, лимфаденопатию. На ЭКГ зафиксирована синусовая тахикардия. На ЭхоКГ выявлен перикардиальный выпот без признаков тампонады сердца, фракция выброса 60%. Обследование на респираторные вирусы, в том числе двукратное исследование отделяемого из носоглотки на РНК SARS-CoV-2, было отрицательным. На 3-и сутки госпитализации возникла остановка сердца. Постмортально при гистологическом исследовании сердца выявлен миокардит и перикардит. На фоне миокардиосклероза наблюдались волнистые и гипертрофированные миофибриллы. В ткани сердца имел место диффузный некротизирующий васкулит с воспалительным инфильтратом, образованным лимфоцитами, моноцитами и эозинофильными гранулоцитами. Коронарные артерии были проходимы, но имели фиброзную гиперплазию и воспалительный инфильтрат в слоях интимы и меди. Было проведено исследование миокарда на кардиотропные вирусы, включая ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6, энтеровирус, SARS-CoV-2 методом ПЦР. Обнаружены были только ДНК ВГЧ-6 [34].

ВГЧ-6 зачастую присутствует в эндометрии у женщин с бесплодием. Путем инфицирования ВГЧ-6А клеток эндометрия человека (HEC-1А) продемонстрированы изменение характера экспрессии микроРНК и адгезии трофобластов к клеткам эндометрия с нарушением их правильного прикрепления [14, 35].

Врожденная ВГЧ-6 инфекция обнаруживается у 1% новорожденных и часто протекает бессимптомно [16].

В настоящее время изучается взаимосвязь между ВГЧ-6А и ВГЧ-6В и развитием таких аутоиммунных состояний, как тиреоидит Хашимото, синдром

Шегрена, системная склеродермия и системная красная волчанка; а также роль вируса в лимфо-пролиферативных заболеваниях, как доброкачественных, так и злокачественных, включая ходжкинскую и неходжкинскую лимфомы [3, 4, 36].

Диагностика

Заподозрить ВГЧ-6 возможно клинически, однако требуется лабораторное подтверждение для окончательного установления диагноза.

В клиническом анализе крови отмечают неспецифические воспалительные изменения: лейкопения, реже — лейкоцитоз, лимфоцитоз, незначительно увеличенная СОЭ. Возможно развитие тромбоцитопении, нейтропении, появление атипичных лимфоцитов и гемофагоцитов в костном мозге [4]. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в большинстве случаев в пределах нормы.

При инфекционном мононуклеозе основными гематологическими изменениями в клиническом анализе крови являются умеренный лейкоцитоз, на первой неделе болезни часто нейтрофильного характера, лимфоцитоз в разгаре болезни, тромбоцитоз на второй неделе, увеличение СОЭ, появление атипичных мононуклеаров у половины больных на 1 — 2-й неделе заболевания [16].

При оценке гуморального звена иммунитета, а именно уровней неспецифических иммуноглобулинов А, М, G, у инфицированных детей не выявлено статистически значимых отличий от контрольных показателей. Фагоцитарный индекс и фагоцитарное число у детей, инфицированных ВГЧ-6, ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Аналогичные изменения фагоцитарного звена выявлены в остром периоде герпетической инфекции у взрослых пациентов [37].

В связи с полиморфизмом клинических проявлений особое значение приобретают предложенные зарубежными авторами лабораторные критерии для диагностики ВГЧ-6 инфекции [7]:

1. Обнаружение ДНК ВГЧ-6А и В в пораженных клетках и тканях в диагностических концентрациях, превышающих аналогичные показатели у здоровых лиц.
2. Уровень вирусной нагрузки ДНК ВГЧ-6А и В в крови, пораженной ткани и/или антител к нему коррелируют с тяжестью заболевания.
3. Определение мРНК ВГЧ-6А и В методом ПЦР в реальном времени и/или их антигенов с помощью иммуногистохимии в пораженных тканях.
4. Отсутствие других инфекционных агентов в очаге воспаления.
5. Клеточный и гуморальный иммунные ответы к вирусу коррелируют с тяжестью заболевания.
6. Подтвержденная *in vitro* или *in vivo* способность ВГЧ-6 влиять на клеточную функцию в пораженной ткани, вызывая или усиливая патологию.

7. Эффективность противовирусной терапии в виде снижения вирусной нагрузки и клинического улучшения.

Разработан ряд этиологических методов диагностики ВГЧ-6 инфекции: иммунофлюоресценция, иммуноферментный анализ (ИФА), радио-иммунологический анализ, иммунопреципитация, иммуноблот. Верифицировать варианты ВГЧ-6А и ВГЧ-6В серологическими методами на данный момент не представляется возможным ввиду отсутствия тест-систем. Антитела к ВГЧ-6 могут перекрестно реагировать с антигенами ВГЧ 7 типа и ЦМВ в виду схожести геномов вирусов. В повседневной практике обычно используется ИФА. Диагностическое значение имеет выявление IgM в сыворотке крови, а также четырехкратное нарастание титра IgG при исследовании в парных сыворотках [38]. Однако высокий уровень IgG не позволяет дифференцировать первичную инфекцию от реактивации. Наличие только антител класса IgG (ИФА) к ВГЧ-6 в средних (1:250 — 1:500) и высоких титрах ($\geq 1:500$) свидетельствует о недавно перенесенной ВГЧ-6 инфекции; в низких титрах — о том, что у ребенка был контакт с вирусом и организм ответил слабовыраженной иммунной реакцией [16].

Иммуноблот — это высокочувствительный и более специфичный метод, чем ИФА, в основе которого лежит белок-белковое взаимодействие, благодаря чему проводится определение наличия антител к отдельным вирусным антигенам, синтезирующимся в различные сроки вирусогенеза. Таким образом, тест позволяет более точно установить период инфекционного процесса [39].

Дополнительно Y. Higashimoto et al. (2012) были предложены тест-системы, учитывающие разные рамки считывания для ВГЧ-6А (U11, p100) и ВГЧ-6В (101K) [40].

Преимущественным методом диагностики ВГЧ-6 считается ПЦР, однако необходимо правильно интерпретировать получаемые показатели при анализе того или иного биологического материала. Так, например, слюна является ненадежной средой для обследования методом ПЦР в связи с возможностью выделения ДНК вируса в ней до 7 месяцев. Напротив, количественное определение вируса непосредственно в сыворотке, плазме и спинномозговой жидкости с помощью ПЦР является наиболее используемым и показательным способом диагностики ВГЧ-6 инфекции, за исключением случаев хВГЧ-6 [38]. В настоящее время нет установленной границы между определением латентной и активной вирусной инфекции по результатам ПЦР-анализа. В работе А.Д. Музыки (2017) с учетом данных собственных исследований предложено считать активной ВГЧ-6 инфекцию при вирусной нагрузке более 100 копий/ 10^5 клеток

в крови [41]. Отсутствие ДНК ВГЧ-6 в плазме или сыворотке не означает, что в тканях (например, в сердце, щитовидной железе, головном мозге) нет персистирующих вирусов в низкой концентрации. Качественное исследование цельной крови на наличие ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР не рекомендуется, так как большинство здоровых людей имеют низкий уровень латентного ВГЧ-6В в крови. При чувствительной «гнездовой» ПЦР около трети нормальной популяции будет позитивной на латентную ДНК. Качественный ПЦР-анализ может быть полезен в случаях необходимости дифференцирования вариантов вируса — ВГЧ-6А или ВГЧ-6В [42].

ХВГЧ-6-положительные лица содержат одну копию вирусного генома в каждой зародышевой клетке. В результате у этих людей наблюдается стойкая высокая вирусная нагрузка ($10^6 - 10^7$ копий/мл) в цельной крови, и лейкоциты, волосные фолликулы, ногти, семенная жидкость и другие образцы клеток и тканей также будут вирус-положительными [43]. При серологическом обследовании лиц с хВГЧ-6 методом ИФА не всегда обнаруживаются антитела класса IgG, что требует дальнейшего изучения.

При трансплацентарной передаче ВГЧ-6 у младенцев выявляют низкую вирусную нагрузку в образцах пуповинной и периферической крови, при этом в волосных фолликулах не удастся обнаружить ДНК ВГЧ-6, что помогает в дифференциальной диагностике с хВГЧ-6 [10].

При поражении ЦНС проводят люмбальную пункцию. В ликворограмме, как правило, выявляют повышенный уровень белка при нормальном клеточном составе, возможен минимальный плеоцитоз [44]. Выполняют исследование ликвора на ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР. Уровень ДНК в ликворе у пациентов с ВГЧ-6 энцефалитом в среднем колеблется от 600 до 10^6 копий/мл. Возможна низкая вирусная нагрузка в спинномозговой жидкости иммунокомпетентных детей, составляющая менее 100 копий/мл [3].

Лечение

В настоящее время не существует клинических рекомендаций, включающих этиотропное лечение с высоким уровнем доказательной эффективности. В 2004 г. в исследовании была продемонстрирована резистентность ВГЧ-6В к ИФН α/β , при выраженном противовирусном эффекте по отношению к ВГЧ-6А [16].

Как правило, у иммунокомпетентных лиц без сопутствующих органических заболеваний, а также при легком течении ВГЧ-6 инфекции противовирусная терапия не проводится. Лечение детей в случае внезапной экзантемы является патогенетическим, симптоматическим [6].

В случае поражения ЦНС (энцефалита, менингоэнцефалита), вызванного ВГЧ-6, при тяжелом или негладком течении заболевания у иммунокомпрометированных лиц рекомендована противовирусная терапия в наиболее ранние сроки: ганцикловир или валганцикловир, цидофовир и фоскарнет внутривенно, курс лечения составляет 3–4 недели. В настоящий момент у пациентов, перенесших трансплантацию стволовых клеток, ганцикловир является препаратом выбора [6]. Однако применение вышеуказанных лекарственных средств ограничено в виду их нефротоксичности и миелосупрессии. *In vitro* было продемонстрировано формирование резистентности ВГЧ-6 к противовирусным препаратам [45]. В педиатрической практике ганцикловир разрешен к применению с 12 лет, валганцикловир — с 16 лет; их применение у детей более младшего возраста проводят «off label» при наличии жизнеугрожающих состояний, обусловленных ВГЧ-6. Цидофовир и фоскарнет отсутствуют в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации.

У новорожденных детей при тяжелом заболевании, вызванном ВГЧ-6, включение иммуноглобулина человека нормального (иммуновенин; 4 мл/кг массы в сутки, внутривенно капельно) в комплекс терапии, наряду с назначением ацикловира (30 мг/кг массы в сутки, внутривенно капельно), выявило иммуномодулирующие эффекты, характеризующиеся более высоким содержанием относительно количества CD3+, CD4+ и снижением CD8+ Т-лимфоцитов через 3 месяца от начала лечения, а также снижение частоты гипотрофии и гепатоспленомегалии [46].

Исследователи Центра клеточной и генной терапии Бейлоровского медицинского колледжа создали готовые противовирусные Т-клетки для лечения некоторых вирусных инфекций, в том числе ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6. Эти вирусы являются наиболее частыми причинами заболеваемости и летальности у иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации стволовых клеток. Этот метод, называемый «адаптивным переносом вирус-специфических Т-клеток» (adoptive transfer of virus-specific T cells; VSTs), может быть безопасным и эффективным, не токсичным, возможным для использования у пациентов, инфицированных штаммами, которые устойчивы к остальным противовирусным препаратам. VSTs является перспективным и в конечном итоге может оказаться самой безопасной и экономически эффективной альтернативой для пациентов с тяжелыми вирусными инфекциями [47, 48].

Заключение

ВГЧ-6 является сравнительно «молодым» вирусом. С момента его открытия прошло три десяти-

летия, вирус активно исследуется специалистами разных областей. Доказана его этиологическая значимость в развитии таких инфекционных заболеваний, как внезапная экзантема, инфекционный мононуклеоз, воспалительные заболевания ЦНС, однако выявление ВГЧ-6 у лиц с рассеянным склерозом, болезнью Альцгеймера, синдромом хронической усталости, аутоиммунными заболеваниями требует дальнейшего изучения. У иммунокомпрометированных людей вирус может вызывать тяжелые формы заболевания с неблагоприятным прогнозом.

Особенность ВГЧ-6 интегрироваться в хромосомы человека с формированием хромосомно-интегрированного состояния в настоящий момент уникальна. Дальнейшее изучение лиц с хВГЧ-6 поможет ответить на вопросы об отдаленных прогнозах, качестве и продолжительности жизни.

Широкое распространение вируса и его маркеров в популяции, отсутствие единой классификации и диагностических критериев затрудняют постановку диагноза. В литературном обзоре отмечена низкая информативность качественного определения ДНК ВГЧ-6 в цельной крови без определения генотипа, так как возможно наличие генетического материала вируса в крови при латентной форме. В данном случае в качестве среды предпочтительнее использовать плазму или сыворотку крови. Наиболее достоверной является количественная ПЦР с оценкой вирусной нагрузки, однако метод дорогостоящий и в настоящее время не является рутинным.

Единого понимания необходимости и стандарта лечения ВГЧ-6, особенно у иммунокомпетентных детей, в настоящий момент нет. Показан хороший ответ на применение ганцикловира, цидофовира, фоскарнета у иммунокомпрометированных лиц, преимущественно взрослых. Положительный эффект отмечали и при сочетанном использовании у новорожденных детей с врожденной ВГЧ-6 инфекцией иммуноглобулина человека нормального и ацикловира, однако таких наблюдений недостаточно. Возможно, в будущем появятся новые препараты для этиотропного лечения ВГЧ-6 инфекции, будет показана эффективность готовых противовирусных Т-клеток, что откроет новые перспективы в лечении.

Литература

1. Adams MJ, Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). Arch Virol. 2012 Jul;157(7):1411-22.
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available at: <https://talk.ictvonline.org/> [Internet].
3. Eliassen E, Hemond CC, Santoro JD. HHV-6-Associated Neurological Disease in Children: Epidemiologic, Clinical, Diagnostic, and Treatment Considerations. Pediatric Neurology. 2020;105:10-20.

4. Eliassen E, Krueger G, Luppi M, Ablashi D. Lymphoproliferative Syndromes Associated with Human Herpesvirus-6A and Human Herpesvirus-6B. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018 May;10(1):e2018035.
5. Finkel Y, Schmiedel D, Tai-Schmiedel J, et al. Comprehensive annotations of human herpesvirus 6A and 6B genomes reveal novel and conserved genomic features. *eLife* 2020;9:e50960.
6. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 2021 Aug 11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/> [Internet].
7. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020 Nov;34(1):e00143-20.
8. Greninger AL, Knudsen GM, Roychoudhury P, et al. Comparative genomic, transcriptomic, and proteomic reannotation of human herpesvirus 6. *BMC Genomics*. 2018;204:19.
9. Pinto, E., Chen, X., Easton, J. et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun* 6, 6302 (2015). <https://doi.org/10.1038/ncomms7302>
10. Greninger AL, Naccache SN, Pannaraj P, et al. The Brief Case: Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 (HHV-6) in the Age of Multiplex HHV-6 Testing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019 Oct;57(10).
11. Clark DA. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration. *Clin Microbiol Infect* off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2016;22:333–9.
12. Miura H, Kawamura Y, Ohye T, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Is a Risk Factor for Spontaneous Abortion. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021 May;223(10):1713-1723.
13. Gaccioli F, Lager S, de Goffau MC, et al. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia. *Nat Microbiol*. 2020 May;5:901–908.
14. Попкова, М.И. Сравнительная характеристика бета-герпес-вирусов человека 6А и 6В. Современный взгляд на проблему / М.И. Попкова, О.В. Уткин, Д.А. Брызгалова // Журнал инфектологии. — 2021. — Т. 13, № 3. — С. 5–18.
15. 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 Jan;42(1):315-27.
16. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е.В. Мелехина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. — 2016. — Т. 6, № 1 (27). — С. 13–19.
17. Olli-Lähdesmäki T, Haataja L, Parkkola R, et al. High-dose ganciclovir in HHV-6 encephalitis of an immunocompetent child. *Pediatr Neurol*. 2010 Jul;43(1):53-6.
18. Tavakoli NP, Nattanmai S, Hull R, et al. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis. *J Clin Microbiol*. 2007;45(12):3972-3978.
19. You SJ. Human Herpesvirus-6 may be Neurologically Injurious in Some Immunocompetent Children. *J Child Neurol*. 2020 Feb;35(2):132-136.
20. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Apr;28(2):313-35
21. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, et al. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*. 2018 Jul;99(1):64-82.e7.
22. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиели-
тов и рассеянного склероза у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — 2016. — № 2. — С. 623–624.
23. Mozhgani S-H, Rajabi F, Qurbani M, et al. Human Herpesvirus 6 Infection and Risk of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirol* 2022;65:49-57.
24. Детская дерматология : справочник / под ред. А.Дж. Манчини, Д.П. Кроучук ; пер. с англ. под ред. О.Ю. Олисовой, Н.Г. Кочергина. — 2-е русс. изд. — М.: Практическая медицина, 2018. — 664 с.
25. Особенности клинических проявлений у детей инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа / А.Г. Пашиных [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2017. — Т. 20, № 4. — С. 205–208.
26. Течение инфекции, обусловленной вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.В. Мелехина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2016. — № 95 (2). — С. 30–37.
27. Kharchenko Y, Zaretska A, Broshkov M. The features of the course of infectious mononucleosis of different etiology in children. *Georgian Med News*. 2019 Feb;(287):51-56.
28. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа / Е.В. Новосад [и др.] // Детские инфекции. — 2008. — № 1. — С. 36–38.
29. Simonnet A, Engelmann I, Moreau AS, et al. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect Dis Now*. 2021 May;51(3):296-299.
30. Hill JA, Vande Vusse LK, Xie H, et al. Human Herpesvirus 6B and Lower Respiratory Tract Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 10;37(29):2670-2681.
31. Gonzalez F, Beschmout S, Chow-Chine L, et al. Herpesviridae in critically ill hematology patients: HHV-6 is associated with worse clinical outcome. *J Crit Care*. 2021 Dec;66:138-145
32. Maisch B, Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy: Etiology and clinical management. *Herz*. 2020 May;45(3):221-229.
33. Brennan Y, Gottlieb DJ, Baewer D, Blyth E. A fatal case of acute HHV-6 myocarditis following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol*. 2015 Nov;72:82-4.
34. Colombo D, Cecanecchia C, Albore M, et al. Post-mortem differential diagnosis from COVID-19: A case of fulminant myocarditis HHV-6 related. *Pathol Int*. 2022;72(1):75-78.
35. Bortolotti D, Soffritti I, D'Accolti M, et al. HHV-6A Infection of Endometrial Epithelial Cells Affects miRNA Expression and Trophoblast Cell Attachment. *Reprod Sci*. 2020 Mar;27(3):779-786
36. Balakrishna JP, Bhavsar T, Nicolae A, et al. Human Herpes Virus 6 (HHV-6)-associated Lymphadenitis: Pitfalls in Diagnosis in Benign and Malignant Settings. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(10):1402-1408
37. Фагоцитоз и гуморальный иммунитет у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа / Е.Н. Галич [и др.] // Доктор.Ру. — 2019. — № 5 (160). — С. 23–26.
38. Анохин, В.А. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности / В.А. Анохин, А.М. Сабитова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — Т. 61, № 5. — С. 127–131.
39. Hayden RT, Wolk DM, Carroll KC, Tang Y-W. *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host*, 2nd Edition. 2020. 794p.
40. Higashimoto Y, Ohta A, Nishiyama Y et al. Development of a Human Herpesvirus 6 Species-Specific Immunoblotting Assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(4): 1245-1251.
41. Музыка, А.Д. Диагностика, клинико-лабораторные особенности и лечение активных форм инфекции вируса герпеса

человека 6-го типа у детей : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 14.01.09 / А.Д. Музыка. — М., 2017. — 163 с.

42. HHV-6 Foundation. HHV-6A/B Testing. Available at: <https://hhv-6foundation.org/patients/hhv-6-testing-for-patients> [Internet]

43. Полунина, А.В. Диагностика инфицирования вирусом герпеса 6 типа / А.В. Полунина // Медицина: теория и практика. — 2018. — Т. 3, № 5. — С. 84–89.

44. Клинико-лучевые особенности острых нейроинфекций, ассоциированных с вирусом герпеса человека 6-го типа у детей (на примере клинических наблюдений) / Е.Ю. Горелик [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2018. — № 2 (56). — С. 36–46.

45. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019;104(11):2155-2163. doi:10.3324/haematol.2019.223073

46. Кравченко, Л.В. Оптимизация терапии при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, у новорожденных / Л. В. Кравченко, М.А. Левкович, М.В. Пятикова // Детские инфекции. — 2020. — Т. 19, №1 (70). — С. 44–47.

47. Tzannou I, Papadopoulou A, Naik S, et al. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 1;35(31):3547-3557.

48. HHV-6 Foundation. HHV-6 Treatment. Available at: <https://hhv-6foundation.org/clinicians/hhv-6-treatment> [Internet]

References

1. Adams MJ, Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Arch Virol*. 2012 Jul;157(7):1411-22.

2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available at: <https://talk.ictvonline.org/> [Internet].

3. Eliassen E, Hemond CC, Santoro JD. HHV-6-Associated Neurological Disease in Children: Epidemiologic, Clinical, Diagnostic, and Treatment Considerations. *Pediatric Neurology*. 2020;105:10-20.

4. Eliassen E, Krueger G, Luppi M, Ablashi D. Lymphoproliferative Syndromes Associated with Human Herpesvirus-6A and Human Herpesvirus-6B. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018 May 1;10(1):e2018035.

5. Finkel Y, Schmiedel D, Tai- Schmiedel J, et al. Comprehensive annotations of human herpesvirus 6A and 6B genomes reveal novel and conserved genomic features. *eLife*. 2020;9:e50960.

6. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 2021 Aug 11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/> [Internet].

7. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020 Nov;34(1):e00143-20.

8. Greninger AL, Knudsen GM, Roychoudhury P, et al. Comparative genomic, transcriptomic, and proteomic reannotation of human herpesvirus 6. *BMC Genomics*. 2018;204:19.

9. Pinto, E., Chen, X., Easton, J. et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun* 6, 6302 (2015). <https://doi.org/10.1038/ncomms7302>

10. Greninger AL, Naccache SN, Pannaraj P, et al. The Brief Case: Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 (HHV-6) in the Age of Multiplex HHV-6 Testing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019 Oct;57(10).

11. Clark DA. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration. *Clin Microbiol Infect* off Publ Eur Soc Clin Microbiol. Infect Dis. 2016;22:333–9.

12. Miura H, Kawamura Y, Ohye T, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Is a Risk Factor for Spontaneous Abortion. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021 May;223(10):1713-1723.

13. Gaccioli F, Lager S, de Goffau MC, et al. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia. *Nat Microbiol*. 2020 May;5:901–908.

14. Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A. Sravnitel'naya kharakteristika beta-gerpes-virusov cheloveka 6A i 6V. *Sovremennyy vzglyad na problemu. Zhurnal infektologii*. 2021;13(3):5-18.

15. 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 Jan;42(1):315-27.

16. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.J. i dr. Sovremennyye predstavleniya ob infektsii, vyzvannoy virusom herpesa cheloveka 6 tipa. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2016;V.6;1(27):13-19.

17. Olli-L hdesm ki T, Haataja L, Parkkola R, et al. High-dose ganciclovir in HHV-6 encephalitis of an immunocompetent child. *Pediatr Neurol*. 2010 Jul;43(1):53-6.

18. Tavakoli NP, Nattanmai S, Hull R, et al. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis. *J Clin Microbiol*. 2007;45(12):3972-3978.

19. You SJ. Human Herpesvirus-6 may be Neurologically Injurious in Some Immunocompetent Children. *J Child Neurol*. 2020 Feb;35(2):132-136.

20. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Apr;28(2):313-35

21. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, et al. Multi-scale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*. 2018 Jul;99(1):64-82.e7.

22. Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.J. i dr. Kliniko-laboratornaya differentsial'naya diagnostika entsefalitov, disseminirovannykh entsefalomiyelitov i rasseyannogo skleroza u detey. *Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2016;2:623-624.

23. Mozhgani S-H, Rajabi F, Qurbani M, et al. Human Herpesvirus 6 Infection and Risk of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology*. 2022;65:49-57.

24. Detskaya dermatologiya. Spravochnik/ pod red. A.D. Manchini, D.P. Krouchuk; per.s angl. pod red. O.J. Olisovoy, N.G. Kochergina. 2-e russ.izd.- M.: Prakticheskaya meditsina, 2018.- 664s.: il.- Dop. tit. l. angl.

25. Pashinyan A.G., Il'yenko L.I., Akopyan A.N., Dzhevayeva D. G. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy u detey infektsii, vyzvannoy virusom herpesa cheloveka 6-go tipa. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2017;V. 20;4:205-208.

26. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.J. i dr. Technenie infektsii, obuslovlennoy virusom herpesa cheloveka 6-go tipa, u detey s ostrymi respiratornymi zabolevaniyami. *Pediatrica. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2016;95(2):30-37.

27. Kharchenko Y, Zaretska A, Broshkov M. The features of the course of infectious mononucleosis of different etiology in children. *Georgian Med News*. 2019 Feb;(287):51-56.

28. Novosad E.V., Shamsheva O.V., L'vov N.D. i dr. Infektsionnyy mononukleoz, assotsirovanny s virusom herpesa 6 tipa. *Detskiye infektsii*. 2008;1:36-38.

29. Simonnet A, Engelmann I, Moreau AS, et al. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect Dis Now*. 2021 May;51(3):296-299.
30. Hill JA, Vande Vusse LK, Xie H, et al. Human Herpesvirus 6B and Lower Respiratory Tract Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 10;37(29):2670-2681.
31. Gonzalez F, Beschmout S, Chow-Chine L, et al. Herpesviridae in critically ill hematology patients: HHV-6 is associated with worse clinical outcome. *J Crit Care*. 2021 Dec;66:138-145.
32. Maisch B, Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy: Etiology and clinical management. *Herz*. 2020 May;45(3):221-229.
33. Brennan Y, Gottlieb DJ, Baewer D, Blyth E. A fatal case of acute HHV-6 myocarditis following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol*. 2015 Nov;72:82-4.
34. Colombo D, Cecanecchia C, Albore M, et al. Post-mortem differential diagnosis from COVID-19: A case of fulminant myocarditis HHV-6 related. *Pathol Int*. 2022;72(1):75-78.
35. Bortolotti D, Soffritti I, D'Accolti M, et al. HHV-6A Infection of Endometrial Epithelial Cells Affects miRNA Expression and Trophoblast Cell Attachment. *Reprod Sci*. 2020 Mar;27(3):779-786.
36. Balakrishna JP, Bhavsar T, Nicolae A, et al. Human Herpes Virus 6 (HHV-6)-associated Lymphadenitis: Pitfalls in Diagnosis in Benign and Malignant Settings. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(10):1402-1408.
37. Galich E.N., Solov'yeva I.L., Kusel'man A.I. i dr. Fagotsitoz i ghumoral'nyy immunitet u detey, infitsirovannykh virusom gerpesa cheloveka 6-go tipa. *Doktor.Ru*. 2019;5(160):23-26.
38. Anokhin V.A., Sabitova A.M. Infektsii, vyzvannye virusami gerpesa 6-go tipa: sovremennyye osobennosti. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;V.61;5:127-131.
39. Hayden RT, Wolk DM, Carroll KC, Tang Y-W. *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host*, 2nd Edition. 2020. 794p.
40. Higashimoto Y, Ohta A, Nishiyama Y et al. Development of a Human Herpesvirus 6 Species-Specific Immunoblotting Assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(4): 1245-1251.
41. Muzyka, A. D. Diagnostika, kliniko-laboratornyye osobennosti i lecheniye aktivnykh form infektsii virusa gerpesa cheloveka 6-go tipa u detey : dissertatsiya ... kandidata meditsinskikh nauk : 14.01.08 14.01.09 / Muzyka A. D.; [Mesto zashchity: Federal'noye bjdzhethnoe uchrezhdenie nauki "Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii" Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka]. — Moskva, 2017. — 163 s.: 21 il.
42. HHV-6 Foundation. HHV-6A/B Testing. Available at: <https://hhv-6foundation.org/patients/hhv-6-testing-for-patients> [Internet]
43. Polunina, A.V. Diagnostika infitsirovaniya virusom gerpesa 6 tipa. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018;V.3;S:84-89.
44. Gorelik E.J., Skripchenko N.V., Ivanova M.V. i dr. Kliniko-luchevyye osobennosti ostrykh neyroinfektsiy, assotsirovannykh s virusom gerpesa cheloveka 6-go tipa u detey (na primere klinicheskikh nablyudeni). *Neyrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2018;2(56):36-46.
45. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019;104(11):2155-2163. doi:10.3324/haematol.2019.223073
46. Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Pyatikova M.V. Optimizatsiya terapii pri infektsii, vyzvannoy virusom gerpesa 6 tipa, u novorozhdennykh. *Detskiye infektsii*. 2020;V.19;1 (70):44-47.
47. Tzannou I, Papadopoulou A, Naik S, et al. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 1;35(31):3547-3557.
48. HHV-6 Foundation. HHV-6 Treatment. Available at: <https://hhv-6foundation.org/clinicians/hhv-6-treatment> [Internet]

Авторский коллектив:

Тян Наталья Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела каплевых инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-952-387-18-62, e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

Голева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812) 234-07-40, + 7-921-649-05-63; e-mail: golev.ao@mail.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — заведующий научно-исследовательским отделом каплевых инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 234-29-87, + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru