

ГЕРПЕС–ВИРУСЫ 6 И 7 ТИПА: ВЗГЛЯД ПЕДИАТРА

Ж.Л. Малахова, Л.А. Перминова, Э.А. Кашуба, Е.Н. Колокольцева, А.В. Тарасов
Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

Herpesviruses 6 and 7 types: the view of a pediatrician

Zh.L. Malakhova, L.A. Perminova, E.A. Kashuba, E.N. Kolokoltseva, A.V. Tarasov
Baltic Federal University named after I. Kant, Kaliningrad, Russia

Резюме

Герпетические инфекции широко распространены в человеческой популяции, и интерес к ним среди специалистов разного профиля постоянно возрастает, так как они являются причиной развития большого спектра соматических и онкологических заболеваний. Именно герпетические инфекции часто являются причинами преждевременных родов, младенческой смертности. Основные возбудители герпетических инфекций у человека представлены 8 наиболее изученными типами вируса. В статье представлен обзор современной научной литературы по вопросам герпетических инфекций, вызванных герпес-вирусами 6-го и 7-го типа. Изложены вопросы истории изучения заболевания, этиология, особенности распространения, патогенез заболевания, основные клинические проявления в детском возрасте, диагностика и тактика ведения пациентов.

Ключевые слова: герпетические инфекции, вирусы герпеса 6 и 7 типа, диагностика, дети.

Введение

Герпетические инфекции (ГИ) имеют широкое распространение в человеческой популяции [1] и характеризуются убиквитарностью, всеобщей восприимчивостью, оппортунистичностью, пантропизмом, способностью использовать различные механизмы передачи, сложной стратегией паразитирования, иммуносупрессивностью и онкогенностью [2, 3].

На сегодняшний день известно 8 видов вирусов семейства герпеса, вызывающих заболевания исключительно у человека. Их относят к 3 основным подсемействам, которые отличаются по структуре генома, тропизму к клеткам хозяина, спектру активности и способности к латенции [2].

Альфа-герпес-вирусы включают вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) и вирус ветряной оспы, они инфицируют нейроны и сохраняются в них, в то время как гамма-герпес-вирусы (вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8)) способны инфицировать моноциты и приводить к нарушению апоптоза клеток хозяина при

Abstract

Herpetic diseases are widespread among cancer patients and are of interest to specialists in various fields. It is herpetic infections that are often common among cases of infant mortality. The main causative agents of herpetic phenomena in humans are manifested by the 8 most studied types of the virus. The article presents a review of modern scientific literature on herpetic diseases caused by herpes viruses 6 and 7. The issues of the history of the study of diseases, features of the distribution, the pathogenesis of diseases, a wide manifestation of manifestations in childhood, diagnosis, and tactics of managing patients are outlined.

Key words: herpes infections, herpes virus types 6 and 7, diagnostics, children.

латентной инфекции. Бета-герпес-вирусы отличаются патогенностью, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации и пожизненной персистенцией в клетках хозяина. Они вызывают манифестную и латентную инфекции в слюнных железах, почках и других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных, детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях. Патогенные для человека представители данной группы – ВГЧ-6, ВГЧ-7 и цитомегаловирус (ЦМВ) характеризуются способностью к латентной инфекции в клетках моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитах.

Наименее известны практикующим врачам заболевания, вызванные вирусами герпеса 6-го (ВГЧ-6) и 7-го (ВГЧ-7) типов, которые часто встречаются среди детей раннего возраста [4, 5].

Характеристика возбудителя

ВГЧ-6 и ВГЧ-7 являются единственными членами рода *Roseolovirus* в подсемействе *Betaherpesvirinae* герпес-вирусов человека. Морфологически все герпес-вирусы человека состо-

ят из икосаэдрического нуклеокапсида, белковой плотной и липидной оболочек. В нуклеокапсиде ВГЧ-6 и ВГЧ-7 содержатся линейные двуцепочечные нити ДНК, которые кодируют более 80 уникальных белков [6].

Впервые возбудитель ВПГ-6 выделен в 1986 г. от иммунодефицитных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и был назван В-лимфотропным человеческим вирусом (HBLV) [7]. Впоследствии выяснилось, что этот вирус герпетический и имеет сродство не только к В-, но и к Т-лимфоцитам. В связи с этим его переименовали в ВГЧ-6. В 1988 г. тот же вирус был обнаружен в крови детей с внезапной экзантемой. В настоящее время описано 2 варианта вируса: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, отличающихся друг от друга по биологическим свойствам и геномной последовательностям, и в 2012 г. они были классифицированы как 2 самостоятельных таксономических типа [4]. Соответственно, число вирусов герпеса человека увеличилось с 8 до 9.

ВГЧ-7 был открыт в 1990 г. в процессе изучения вируса иммунодефицита человека. Геном ВГЧ-7 был полностью расшифрован в 1996 г. [8]. В целом, расположение генов ВГЧ-7 аналогично таковому ВГЧ-6, но протяженность на 10% короче, а нуклеотидная последовательность между этими 2 вирусами совпадает от 41 до 75%. Геном ВГЧ-7 разделяют на 7 функциональных блоков [9]. Первый блок представлен регуляторными генами, далее следуют гены репликации, метаболизма нуклеотидов и репарации ДНК, гены, кодирующие гликопротеины наружной оболочки [10], гены капсида, сегмента и прочих вирусных белков. Человеческие антитела (анти-ВГЧ-7) вырабатываются против белка pp85 (ORF U14) [11]. Геном ВГЧ-7 имеет еще ряд отличий от ВГЧ-6 [12]. Среди них: отсутствие гена репликации аденоассоциированного вируса 2-го типа (AAV-2) — ORF U94; отсутствие некоторых генов (ORF U94, U96, U97), что приводит к изменению свойств белков, отвечающих за репликацию ДНК, связывающих белков и гликопротеинов вириона; наличие собственного уникального гена U55В.

ВГЧ-7 может вызывать реактивацию ВГЧ-6, что в клиническом плане иногда затрудняет интерпретацию этиологии заболевания [12]. Как и ВГЧ-6, ВГЧ-7 может находиться в латентном состоянии, что подтверждается его выделением только из активированных (антигеном) Т-лимфоцитов [13].

Эпидемиология и патогенез

Первичное инфицирование ВГЧ-6В происходит практически у всех детей после потери материнских антител в первые месяцы младенчества, причем 95% детей заражаются ВГЧ-6 к 2 годам. Пиковый возраст первичной инфекции ВГЧ-6В составляет 6–9 месяцев жизни, возникает спорадически

и без сезонной склонности или контакта с другими больными людьми. Инфекция ВГЧ-7 также широко распространена, но встречается у детей более старшего возраста. Только у 50% детей подтверждена инфекция ВГЧ-7 к 3 годам. Серопозитивность достигает 75% к 4–6 годам. В исследовании Kliegman R.M., Geme J.W., Blum N.J. et al. (2019) средний возраст пациентов с первичной инфекцией ВГЧ-7 составил 26 месяцев — значительно старше, чем у детей с первичной инфекцией ВГЧ-6 [7].

Предварительные данные свидетельствуют, что большинство детей первично инфицируются ВГЧ-6 воздушно-капельным (воздушно-пылевым) путем от бессимптомных взрослых или детей старшего возраста, а врожденная инфекция встречается у 1% новорожденных. Были обнаружены 2 механизма вертикальной передачи ВГЧ-6: трансплацентарный и хромосомная интеграция. ВГЧ-6 является уникальным среди герпес-вирусов человека, потому что он внедряется на конце теломера хромосом человека с частотой 0,2–2,2% населения и передается от родителя к ребенку по наследству. Хромосомная интеграция считается на сегодняшний день основным механизмом вертикальной передачи ВГЧ-6, на долю которого приходится 86% врожденных инфекций, причем одна треть — в результате ВГЧ-6А [14, 15]. Клинические последствия хромосомной интеграции или трансплацентарной передачи ВГЧ-6 еще предстоит определить. Возможность встраивания ВГЧ-7, в отличие от ВГЧ-6, в хромосомный аппарат человека в литературе не упоминается.

По данным некоторых авторов, персистенция ВГЧ-6 в клетках крови здоровых людей является важным фактором риска передачи вируса при переливании крови и ее компонентов, оперативных вмешательствах, трансплантации органов и тканей [1, 16].

Предполагается, что первичная инфекция ВГЧ-7 распространяется через слюну бессимптомных людей, т. к. вирус определяется у 75% обследованных [17]. Характерна внутрисемейная передача вируса [18]. В отличие от ВГЧ-6, ВГЧ-7 не вызывает внутриутробной инфекции [19].

Первичная ВГЧ-6В инфекция вызывает вирусемии. Инфицированные клетки обладают более длительной продолжительностью жизни. ВГЧ-6 также вызывает апоптоз Т-клеток. *In vitro* ВГЧ-6 может инфицировать широкий спектр типов клеток, включая первичные Т-клетки, моноциты, естественные киллеры, дендритные клетки и астроциты. ВГЧ-6 также может заражать В-клетки, мегакариоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Астроциты, олигодендроциты и клетки микроглии были инфицированы ВГЧ-6 *ex vivo*. Широкий тропизм ВГЧ-6 объясняется тем, что CD46, присутствующий на поверхности всех ядродержащих

клеток, является клеточным рецептором для ВГЧ-6, в частности, ВГЧ-6А. CD134 является основным рецептором для ВГЧ-6В и может объяснить некоторые различия в тканевом тропизме между А- и В-типами [19].

Основным рецептором для входа в клетку ВГЧ-7 является CD4+ [20], но также ВГЧ-7 способен инфицировать клетки и с другими рецепторами. ВГЧ-7 культивируется *in vitro* в Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, фибробластах и эпителиальных клетках [21]. Полный цикл репликации вируса *in vitro* составляет 2–3 дня. Было показано, что ВГЧ-7 реактивирует ВГЧ-6 *in vitro*, но неясно, происходит ли это явление *in vivo* [22].

Повреждающее действие на клетки организма ВГЧ-7 выражается в: выключении синтеза ДНК хозяина, усилении продукции белка и цитопатическом действии, выражающемся в образовании синцития и баллонизации Т-лимфоцитов [23]. ВГЧ-7 может индуцировать апоптоз [7]. Вирусная инфекция сопровождается усиленной продукцией широкого спектра цитокинов и хемокинов, включая α -интерферон, γ -интерферон, интерлейкинов (IL) 1 β , IL-15, RANTES и TNF и снижением продукции IL-2 [24]. Следует подчеркнуть и наблюдаемое снижение экспрессии HLA и β 2-микроглобулина, что может иметь значение в реализации механизма ускользания вируса от иммунного ответа и способствовать персистенции ВГЧ-7 [25].

Вирус проникает в клетку, встраивается в ДНК, реплицируется, и наступает гибель зараженной клетки путем апоптоза или некроза. В мононуклеарах периферической крови вирус может внедряться в геном и оставаться там долгое время в латентном состоянии. Данный феномен был описан для ВГЧ-6А и ВГЧ-6В и встречается у 0,2–1% населения развитых стран. Первичная инфекция может привести к накоплению вируса в организме хозяина, интеграции в его герминативные клетки и передаче потомству [4, 26].

Первичная инфекция ВГЧ-6 и ВГЧ-7 сопровождается латентностью в течение всей жизни или персистенцией вируса в некоторых локализациях. ВГЧ-6 существует в латентном состоянии в моноцитах и макрофагах. Обнаружена репликация ВГЧ-6 в культурах первичных CD34+ гемопоэтических стволовых клеток. Предполагается, что клеточная дифференцировка является триггером вирусной реактивации. Это наблюдение является клинически значимым, поскольку ВГЧ-6 может вызывать первичную или реактивированную инфекцию во время трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, ВГЧ-6 и ВГЧ-7 могут находиться постоянно в слюнных железах и ДНК. Как ВГЧ-6, так и ВГЧ-7 могут регулярно обнаруживаться в слюне как взрослых, так и детей. ВГЧ-7 может быть выделен из тканевой культуры

слюны, в отличие от ВГЧ-6. ДНК ВГЧ-6 была обнаружена в волосных фолликулах и ногтях, спинномозговой жидкости детей, как во время первичной инфекции, так и после нее, а также в тканях головного мозга у иммунокомпетентных взрослых при вскрытии, что подтверждает локализацию персистирующего вируса, и в центральной нервной системе. ДНК ВГЧ-7 также обнаруживается в ткани мозга взрослого человека, но со значительно меньшей частотой [27].

В момент инфицирования ВГЧ-6 инфекция способна к стимуляции эффекторов врожденного иммунитета: повышению секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL1, фактор некроза опухоли альфа и ИФН- γ в мононуклеарах периферической крови, стимулирует выработку натуральных киллеров, связанных с IL15, который способствует развитию инфекции.

Специфический иммунный ответ к ВГЧ-6 у пациентов с первичной инфекцией проявляется наработкой специфических иммуноглобулинов (Ig) М в течение первой недели и их последующим исчезновением после 1 месяца, в то время как IgG обнаруживаются позже, чем IgM, но сохраняются на неопределенный срок. Модуляция иммунных реакций позволяет ВГЧ-6 уклоняться от специфического иммунного ответа и влиять на микроокружение, создавая благоприятные условия для персистенции вируса.

ВГЧ-6А инфекция подавляет экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса I в дендритных клетках. Также ВГЧ-6А инфекция обладает выраженным супрессивным эффектом на рост и дифференцировку костномозговых клеток-предшественников, которые могут влиять на дифференцировку макрофагов и популяции предшественников тимоцитов.

Роль ВГЧ-6 в качестве кофактора вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) остается предметом дискуссии. Предположение основано на обнаруженном взаимодействии между обоими вирусами *in vitro*, общим тропизмом ВГЧ-6 и ВИЧ к CD4+ Т-клеткам, трансактивации ВИЧ-1 белками длинных концевых повторов (LTR-белками) ВГЧ-6, индукции экспрессии CD4 на CD8+ и НК-клетках, что делает эти клетки восприимчивыми к ВИЧ-инфекции [26, 28].

ВГЧ-7 так же, как и ВГЧ-6, использует один и тот же рецептор CD4+ с ВИЧ. В течение 6–9 дней после инфицирования ВГЧ-7 происходит угнетение экспрессии CD4+ [29], что может затруднять проникновение в клетку ВИЧ. Это происходит в том числе и за счет угнетения экспрессии ко-рецептора CXCR4, необходимого для внедрения ВИЧ [30], что может замедлять развитие ВИЧ-инфекции.

Клиника

Клинические проявления инфекции, вызванной ВГЧ-6 и ВГЧ-7, очень многообразны и зависят, прежде всего, от возраста и состояния иммунной системы ребенка [31]. У детей до 3 лет преобладают случаи острой первичной инфекции ВГЧ-6А/В (82%), в возрасте 3–6 лет — острая и реактивированная инфекции встречаются с одинаковой частотой (по 50%), старше 7 лет — преобладает реактивированная инфекция (92%). Клинически выраженная первичная инфекция регистрируется примерно в 93% случаев [32]. Инкубационный период в среднем продолжается 9–10 дней [33]. Наиболее частым проявлением первичной инфекции у детей является *внезапная экзантема*, которая впервые была описана при ВГЧ-6 американским педиатром Загорским в 1920 г. [19] и получила название «детская розеола» (*roseola infantum*), а в 1921 г. американские ученые Видер и Гемпельман [27] ввели термин «Внезапная экзантема» (*exanthema subitum*). Позже этиологию заболевания приписывали энтеровирусной инфекции. Однако в 1988 г. К. Yamanishi было доказано, что внезапная экзантема является острой формой инфекции ВГЧ-6 [34].

Эта патология является острым заболеванием детей раннего возраста (пик заболеваемости регистрируется в 7–13 месяцев жизни) и характеризуется внезапным повышением температуры, которое может сопровождаться беспокойством. Лихорадка обычно проходит через 72 ч (кризис), но может постепенно исчезать в течение дня (лизис), что совпадает с появлением слабо-розовой или розовой, незудящей, кореподобной (пятнисто-папулезной) сыпи 2–3 мм на туловище, иногда появляются везикулярные элементы. Высыпания могут сохраняться 1–3 дня, но часто описываются как мимолетные и регистрируются только в течение нескольких часов, распространяясь от туловища к лицу и конечностям. Поскольку сыпь является вариабельной по внешнему виду, локализации и длительности, исчезает без последующего шелушения и пигментации, то она не является ярким проявлением болезни и ее можно пропустить. Дополнительных симптомов немного: легкая гиперемия глотки, конъюнктивит или гиперемия барабанных перепонок, увеличение затылочных лимфоузлов. В азиатских странах описывают язвы на язычке, небе, языке (пятна Нагаямы) [35].

Высокая температура (в среднем 39,7°C) является наиболее частым симптомом и связана с первичной инфекцией ВГЧ-6В. Сыпь, обнаруженная либо во время болезни, либо после выздоровления, была зарегистрирована примерно у 20% инфицированных детей в США. Такие симптомы, как беспокойство, воспаленные барабанные перепонки,

ринорея и заложенность носа, кашель, выявляются значительно реже у детей с ВГЧ-6В, чем у детей с другими фебрильными заболеваниями. Средняя продолжительность заболевания, вызванного ВГЧ-6В, составляет 6 дней, при этом у 15% детей наблюдается жар в течение 6 и более дней. Лихорадка реже встречается у детей младше 6 месяцев, но значительно чаще у детей старшего возраста. Статистические данные США свидетельствуют, что 24% посещений отделений неотложной помощи детьми в возрасте от 6 до 9 месяцев были связаны с первичной инфекцией ВГЧ-6В [7].

По данным зарубежной литературы, только 10% внезапной экзантемы вызывается ВГЧ-7 [36]. Клиническая картина также сопровождается высокой лихорадкой в течение 3 дней с последующим появлением пятнисто-папулезной сыпи на голове и туловище, самостоятельно исчезающей в течение 2 дней, гиперемией зева и увеличением затылочных лимфоузлов. Острая ВГЧ-7-инфекция часто сопровождается повышением титра антител к ВГЧ-6. В связи с этим было выдвинуто предположение, что ВГЧ-7 может вызывать реактивацию ВГЧ-6, но в настоящее время это явление связывают со стимуляцией иммунокомпетентных клеток эпителиями ВГЧ-7, по структуре близкими к ВГЧ-6 [37].

Роль ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в поражении *центральной нервной системы* (ЦНС) изучается и в настоящее время. Клинические проявления многообразны: это и бессимптомное течение, и судорожные расстройства, и менингит (менингоэнцефалит), cerebellит, лицевой паралич, вестибулярный неврит, демиелинизирующие расстройства, гемиплегия и др. [7, 38]. Исследователи не смогли культивировать ВГЧ-6, 7 из спинномозговой жидкости, но ДНК этих вирусов было обнаружено с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Осложнением внезапной экзантемы может быть развитие энцефалита (менингоэнцефалита) с судорожным синдромом [7, 24]. Патогенез поражения вирусом нервной системы изучен недостаточно, хотя в литературе имеются данные как о прямом действии вируса, так и через иммуноопосредованные механизмы [17, 28]. Нередко поражение мозга имеет тяжелую форму в виде очагового некротического энцефалита, панэнцефалита [25, 39]. Энцефалит часто развивается на фоне ВГЧ-6 инфекции у лиц с иммунодефицитными состояниями.

Также ВПГ-6В может вызывать *острую лихорадку* без сыпи. На фоне лихорадки нередко развиваются судороги, которые в дальнейшем могут приводить к развитию медиальной височной эпилепсии [40]. Предполагается, что развитие судорог связано с попаданием в кровь фермента матричной металлопротеиназы-9 и нарушением гематоэнцефалического барьера [41].

Сугороги встречаются примерно у 15% детей, с максимальным возрастом 12–15 месяцев. У 30% пациентов были длительные припадки, у 29% – фокальные судороги, у 38% отмечались повторные судороги [22]. Проспективное исследование пациентов в возрасте от 2 до 35 лет с подозрением на энцефалит или тяжелое лихорадочное заболевание с судорогами показало, что у 17% была первичная инфекция ВГЧ-6 или ВГЧ-7, и эпилептический статус среди них был наиболее распространенным проявлением. Среди детей с эпилептическим состоянием, связанным с фебрильным статусом, первичная или реактивированная инфекция ВГЧ-6В или ВГЧ-7 была выявлена примерно в одной трети случаев [9].

Предполагается также связь между рецидивирующими судорогами и реинфекцией или персистирующей инфекцией ЦНС ВГЧ-6. Исследования, оценивающие образцы мозговой ткани, указывают на ВГЧ-6 у 35% пациентов с эпилепсией височной доли, при этом высокие вирусные нагрузки обнаруживаются в областях гиппокампа или височной доли. Производство белка ВГЧ-6 также было выявлено в небольшом количестве образцов резецированной ткани. Первичные астроциты, полученные из этих образцов, имели неопределяемые уровни переносчика глутамата, что указывает на потерю способности контролировать уровни глутамата в качестве возможного механизма развития повторных приступов [42].

С ВГЧ-6 в настоящее время связывают и развитие вторичных *васкулитов* у детей, которые проявляются в виде геморрагической сыпи (по типу кожной пурпуры) с признаками тромбоваскулита. При этом сыпь локализуется в области груди, живота, спины, подмышечной впадины, голени (в отличие от болезни Шенлейна – Геноха) и распространяется на фоне лихорадки. В местах сыпи у некоторых больных появлялась пигментация [43]. Герпетическая инфекция гистологически характеризуется отложением фибрина в микрососудах, меняя поверхностную конформацию эндотелия, результатом чего являются повышение (в 2–3 раза) уровня тромбина, снижение тканевой экспрессии тромбомодулина и активация белка С [43].

Среди клинических проявлений ВГЧ-6 и ВГЧ-7 выделяют и *мононуклеозоподобный синдром*, который имеет свои особенности по сравнению с инфекционным мононуклеозом, вызванным ЦМВ и ВЭБ. Характеризуется непродолжительной фебрильной лихорадкой, умеренным интоксикационным синдромом, лимфоаденопатией, тонзиллитом с наложениями или без, умеренной гепатомегалией и в половине случаев спленомегалией. Примерно в 30% случаев регистрируется экзантема. В клиническом анализе крови выявляют

умеренный лейкоцитоз, на 1-й неделе часто нейтрофильного характера, лимфоцитоз в разгаре болезни, тромбоцитоз на 2-й неделе болезни, значительное ускорение СОЭ, а также появление атипичных мононуклеаров у половины больных на 1–2-й неделе заболевания [4, 44].

По данным Е.В. Новосад [44], при анализе заболеваемости детей инфекционным мононуклеозом, в 20% случаев был диагностирован вирус герпеса-6 мононуклеоз, в 26% – смешанный мононуклеоз. При этом сочетанный ВГЧ-6 + ЭБВ вирусный мононуклеоз наблюдался у 18,2%, ВГЧ-6 + ЭБВ + ЦМВ – у 2,5%, ВГЧ-6 + ЦМВ – у 1,2%. Среди заболевших преобладали дети дошкольного возраста от 3 до 6 лет. Клиническая картина ВГЧ-6 мононуклеоза принципиально не отличалась от ЭБВ мононуклеоза, но с меньшей частотой выявлялись такие симптомы, как ангина и спленомегалия.

Немалый интерес вызывает и *врожденная ВГЧ-6 инфекция*, что обусловлено сходством строения вируса с ЦМВ, который, как известно, вносит весомую роль в формирование перинатальной патологии. Так, М.Ю. Калугиной были обнаружены маркеры ВГЧ-6 (41,6%) в органах и тканях детей, умерших от тяжелой неонатальной патологии [46]. Наблюдалась моноинфекция, а также сочетание с ВЭБ, ЦМВ, вирусом краснухи. Антигены ВГЧ-6 определялись значительно чаще, чем антигены других герпес-вирусов, и выявлялись в сердечной мышце, печени и головном мозге. Проведенные исследования показали роль ВГЧ-6 и других герпес-вирусов в неонатальной патологии детей. Передача вирусов от матери к ребенку возможна как за счет реализации трансплацентарного пути передачи инфекции, так и при прохождении плода по родовым путям [47].

М.Т. Caserta et al. провели исследование, целью которого была оценка влияния врожденной инфекции ВГЧ-6 на интеллектуальное и психомоторное развитие детей первого года жизни. Они пришли к выводу, что врожденная инфекция ВГЧ-6 не оказывает влияния на интеллектуальное развитие и может вызывать негрубую задержку психомоторных навыков [8].

Врожденная инфекция ВГЧ-6 обнаруживается у 1% новорожденных и часто протекает бессимптомно. По некоторым данным, среди пациентов с врожденной инфекцией преобладает хромосомно-интегрированный ВГЧ-6. В литературе описана роль вируса в развитии афебрильных неонатальных судорог (ВГЧ-6В), тяжелой органной патологии и гибели новорожденных, а также негативное влияние на дальнейшее неврологическое развитие ребенка [4].

Представляют интерес результаты обследования плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела на вирусы герпеса и краснухи как

причины летальных исходов. В работе исследовались мазки-отпечатки органов 109 погибших плодов и новорожденных с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) на герпетические вирусы и вирус краснухи. Среди всех исследуемых вирусов немалая роль отводится ВГЧ-6 (41,6%) [48].

В отличие от ВГЧ-6, ВГЧ-7 не вызывает развития внутриутробной инфекции.

После первичного попадания в организм ВГЧ-6 и ВГЧ-7 могут длительно находиться в латентном состоянии и при благоприятных условиях (снижение иммунной реактивности макроорганизма) вызывать генерализованную инфекцию. Поэтому наиболее тяжелые заболевания развиваются у больных после трансплантации органов, на фоне течения гемобластозов, ВИЧ-инфекции и т. п. В медицинской литературе описаны гемофагоцитарный синдром, гастроэнтерит, колит, миокардит, ангиоиммунобластическая лимфоаденопатия, африканская лимфома Беркитта; Т-клеточная острая лимфобластическая лейкемия, лимфогранулематоз и др. [49]. Реактивация ВГЧ-6 регистрируется чаще всего у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у тех, которые перенесли трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Такая реактивация происходит примерно у 50% пациентов, обычно через 2–4 недели после трансплантации. Многие клинические осложнения, наблюдаемые после ТГСК, были связаны с реактивацией ВГЧ-6В, включая лихорадку, сыпь, задержку созревания тромбоцитов или моноцитов и болезнь «трансплантат против хозяина». Реактивация ВГЧ-6 была связана с худшей общей выживаемостью по сравнению с реципиентами ТГСК, которые не испытывали реактивации [22].

Сообщалось также, что реактивация ВГЧ-6В является причиной энцефалита как у пациентов с нормальным, так и у пациентов с ослабленным иммунитетом. Отличительный синдром посттрансплантационного острого лимбического энцефалита (PALE) был описан, прежде всего, у пациентов после ТГСК, особенно при трансплантации стволовых клеток пуповинной крови; для него характерны кратковременная дисфункция памяти, спутанность сознания и бессонница с судорогами, отмеченными либо клинически, либо при длительном электроэнцефалографическом мониторинге. ДНК ВГЧ-6В была идентифицирована в ЦСЖ у большинства этих пациентов, а также в плазме. Белки ВГЧ-6 были идентифицированы в астроцитах гиппокампа в одном посмертном образце, что соответствует активной инфекции ВГЧ-6В во время смерти. Развитие PALE связано с повышенной смертностью и долгосрочными нейрокогнитивными последствиями [22].

Хроническая инфекция у детей старшего возраста и у взрослых может выступать триггером в раз-

витии таких заболеваний, как рассеянный склероз и синдром хронической усталости [4, 50], лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности (DRESS-синдром) и др. Развитие этих заболеваний связывают с тем, что ВГЧ-6 и ВГЧ-7 могут активировать продукцию противовоспалительных цитокинов: ФНО-альфа, IL6 и IL1 β , играя, таким образом, ведущую роль в патогенезе рассеянного склероза. Установлено, что ВГЧ-6 является ко-фактором еще одного демиелинизирующего заболевания – прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии [49].

Впервые вспышка *синдрома хронической усталости (СХУ)* описана в 1986 г. в курортном городе на озере Тагое (штат Невада, США). В дальнейшем подобные вспышки зарегистрированы в Европе и Африке. Этиологическим агентом СХУ, помимо ВЧГ-6 и ВГЧ-7, является ВЭБ. Для диагностики этого заболевания используют критерии большие (непроходящая усталость и снижение работоспособности у ранее здоровых людей в течение последних 6 мес.; отсутствие других причин или болезни, которые могут вызвать СХУ) и малые (заболевание начинается внезапно, как и при гриппе: температура до 38°C; першение и боли в горле; небольшое увеличение и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфоузлов; необъяснимая мышечная слабость; миалгии; артралгии; периодическая головная боль; быстрая физическая утомляемость с последующей продолжительной усталостью; расстройство сна; нейропсихологические расстройства (фотофобия, снижение памяти, повышенная раздражительность, депрессия и т.п.); быстрое развитие (в течение часов или дней) всего симптомокомплекса). Считают, что если не лечить СХУ, то оно может перейти в вялотекущую или буйную форму шизофрении. Симптомы у детей и взрослых похожи.

У детей хроническое течение инфекции с формированием вторичного иммунодефицитного состояния проявляется рецидивирующей инфекцией ЛОР-органов, лимфопролиферативным синдромом, длительным субфебрилитетом. Более чем у половины детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта выявляются хронические персистирующие ГВИ, треть из которых – ВГЧ-6 [44].

Роль ВГЧ-6 в развитии офтальмопатологии только начинает изучаться. Но уже обсуждается участие этого вируса в развитии и течении увеитов [51], кератитов и невритов зрительного нерва [52].

Согласно анализу, проведенному в МНИИ ГБ им. Гельмгольца, с герпетической инфекцией связано 66,6% случаев роговичной патологии и более 60% случаев роговичной слепоты (рассматривались различные представители семейства, кроме

ВГЧ 6—8-го типа). Герпес роговицы среди взрослых, по разным источникам, составляет 20—75%, а среди детей — 70—80% от числа всех воспалительных заболеваний роговицы [53].

Диагностика

Диагностика герпетической инфекции основывается на клинической картине, эпидемиологическом анамнезе и данных лабораторной диагностики.

Хотя розеола, как правило, представляет собой доброкачественное самоограничивающееся заболевание, ее диагностика должна исключать другие, более серьезные нарушения, вызывающие повышение температуры и сыпь. Анамнез трехдневной лихорадки у 10-месячного ребенка без интоксикации с побледнением макулопапулезной сыпи на туловище предполагает диагноз розеола. При этом конкретный диагноз ВГЧ-6 обычно не требуется, за исключением случаев, когда проявления инфекции являются тяжелыми или необычными и необходима противовирусная терапия [22].

Наиболее характерными лабораторными данными, отмеченными у детей с ВГЧ-6В, являются более низкие средние числа общих лейкоцитов (8900/мкл), лимфоцитов (3400/мкл) и нейтрофилов (4500/мкл), чем у лихорадящих детей без ВГЧ-6В. Подобные гематологические данные были зарегистрированы при ВГЧ-7. Тромбоцитопения, повышенные значения сывороточных трансаминаз и атипичные лимфоциты также спорадически отмечались у детей с ВГЧ-6В.

Результаты анализов СМЖ у пациентов с энцефалитом, предположительно вызванным ВГЧ-6, были нормальными или продемонстрировали только минимальный плеоцитоз с легким повышением белка [22].

Современная диагностика инфекции ВГЧ-6 базируется на комплексных методах определения антигенов вируса и антител к ним. Диагноз ВГЧ-6 или ВГЧ-7 подтверждается наличием активно реплицирующегося вируса в образце крови пациента в сочетании с сероконверсией. Вирусная культура — это золотой стандарт для выявления активной репликации вируса. К сожалению, этот метод дорогой, отнимает много времени и доступен только в исследовательских лабораториях. Двумя другими методами, используемыми для идентификации активной репликации ВГЧ-6, являются: 1) обнаружение вирусной ДНК с помощью ПЦР на бесклеточных жидкостях, таких как плазма; 2) обратная транскриптаза, на образцах мононуклеарных клеток периферической крови, предназначенных для выявления вирусной транскрипции и продукции белка. Количественная ПЦР тоже возможна. Следствием использования молекулярных анализов для выявления активной репликации ВГЧ-6 яв-

ляется признание того, что у людей с хромосомно интегрированным ВГЧ-6 имеется персистирующая ДНК ВГЧ-6 в плазме, мононуклеарных клетках периферической крови и СМЖ при отсутствии заболевания и репликации вируса [22].

Серологические методы, такие как иммуноферментный анализ, анализ нейтрализации и иммуноблотинг, используются для измерения концентрации антител к ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в сыворотке или плазме. Хотя антитела к IgM вырабатываются на ранних стадиях инфицирования ВГЧ-6, обнаружение IgM оказалось бесполезно для диагностики первичной или реинфекции. Отсутствие IgG у младенца старше 6 месяцев в сочетании с наличием реплицирующегося вируса является убедительным доказательством первичной инфекции ВГЧ-6 или ВГЧ-7. Также сероконверсия между острыми и выздоравливающими образцами подтверждает первичную инфекцию, но клинически бесполезна в условиях неотложной помощи. К сожалению, серологические анализы не были признаны надежными для выявления реинфекции ВГЧ-6 и не могут использоваться для дифференциации между инфекцией ВГЧ-6А и инфекцией ВГЧ-6В. Кроме того, между ВГЧ-6 и ВГЧ-7 была продемонстрирована ограниченная перекрестная реактивность, что затрудняет интерпретацию, особенно если сообщается о низких титрах [22].

В настоящее время наиболее чувствительным и специфичным является метод ПЦР «реального времени». При наличии 100 копий/10⁵ клеток в крови и более определяют показания к проведению противогерпетической терапии [47].

Дифференциальная диагностика

ВГЧ-6В или ВГЧ-7 обычно вызывает неспецифическое повышение температуры, которое очень трудно отличить от других распространенных вирусных инфекций. Трудности возникают как на ранних стадиях розеола до развития сыпи, так и при появлении сыпи. Чаще всего можно спутать с корью или краснухой.

Дети с краснухой часто имеют продром, характеризующийся легким течением с невысокой температурой, болью в горле, артралгией и желудочно-кишечными жалобами, в отличие от детей с розеолой. При физикальном осмотре затылочные и задние ушные лимфатические узлы увеличены в течение 1 недели, прежде чем сыпь краснухи становится очевидной и сохраняется во время экзантематозной фазы. Кроме того, сыпь краснухи обычно начинается на лице и распространяется на грудь, как при кори. Также при кори часто наблюдается кашель, насморк и конъюнктивит с высокой температурой, совпадающей с развитием сыпи, в отличие от розеола.

Розеола также можно спутать со скарлатиной, хотя последняя редко встречается у детей младше 2 лет и вызывает характерную сыпь, похожую на наждачную бумагу, появляющуюся одновременно с лихорадкой.

Розеола можно спутать с болезнью, вызванной энтеровирусными инфекциями, особенно летом и осенью.

Реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам также трудно отличить от розеола. Антибиотики часто назначают детям с лихорадкой от розеола до появления сыпи. Если ребенок демонстрирует сыпь после исчезновения лихорадки, то это может быть принято за аллергическую реакцию на лекарства [22].

Лечение

Симптоматическое лечение, как правило, — это всё, что необходимо детям с розеолой. Родителям следует рекомендовать проводить оральную регидратацию и использовать жаропонижающие средства, если ребенок испытывает дискомфорт от лихорадки. Специальная противовирусная терапия не рекомендуется для обычных случаев ВГЧ-6В или ВГЧ-7 [22].

Необычные или тяжелые проявления первичной или предполагаемой реинфекции ВГЧ, например, энцефалит PALE, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, требуют лечения. Ганцикловир, фоскарнет и цидофовир демонстрируют ингибирующую активность против ВГЧ-6 *in vitro*, сходную с их активностью в отношении цитомегаловируса. Все 3 препарата, по отдельности или в комбинации, могут снижать репликацию вируса ВГЧ-6, о чем свидетельствует снижение вирусной нагрузки в плазме и ЦСЖ. Тем не менее, клинические данные об эффективности являются редкими и противоречивыми, без каких-либо рандомизированных исследований. Кроме того, была описана устойчивость ВГЧ-6 ко всем 3 лекарственным препаратам. Несмотря на эти недостатки, лечение ганцикловиром или фоскарнетом в качестве препаратов первой линии рекомендовано как минимум в течение 3 недель у пациентов с PALE [22].

В России лечение герпес-вирусных инфекций складывается из двух подходов: прямого противовирусного воздействия и иммуномодулирующей терапии.

Лечение назначается либо при наличии клиники в виде характерных высыпаний, либо при лабораторном подтверждении диагноза герпес-вирусной инфекции с установлением стадии процесса, что не всегда выполнимо в реальных клинических условиях.

В педиатрии из препаратов аномальных нуклеозидов в России разрешен только ацикловир (с рождения). Кроме того, в России для терапии

инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, применяются препараты, влияющие на систему интерферона. Интерфероны являются гуморальными факторами врожденного звена иммунитета. Среди препаратов группы интерфероноиндукторов наибольшую доказательную базу по терапии ГВИ в острой и хронической форме имеет препарат Циклоферон, разрешенный в детской практике с 4 лет [4].

Перспективным направлением терапии ГВИ считаются ингибиторы активности ферментного комплекса геликазы-праймазы. Он является одним из компонентов системы репликации ДНК герпес-вирусов и состоит из UL5 (геликазы), UL52 (праймазы) и UL8 [23]. Комплекс геликазы-праймазы не только необходим для раскручивания ДНК и синтеза праймеров при репликации вируса, но и может быть мишенью для противовирусной терапии [54]. Новые препараты способны не только ингибировать репликацию вируса, но и отсрочить возникновение резистентных штаммов. При исследовании *in vitro* показан синергизм препаратов нуклеозидов и ингибиторов геликазы-праймазы. Один из препаратов новой группы (ASP2151) находится сейчас в стадии клинических испытаний для перорального лечения опоясывающего герпеса (в Японии) и рецидивирующего генитального герпеса (в США) [54].

Для определения эффективности проводимой терапии и формирования дальнейшей тактики ведения пациентов лабораторный контроль должен проводиться после окончания очередного курса терапии не реже 1 раза в 3 месяца [4].

Вирусы обладают различной чувствительностью к терапии, в частности, к интерферонам (ИФН). В 2004 г. группой ученых из Канады на примере первичных изолятов и лабораторных штаммов была продемонстрирована резистентность ВГЧ-6В к ИФН D/E при выраженном противовирусном эффекте по отношению к ВГЧ-6А [4].

Реактивация инфекции, вызванной ВГЧ-6, возможна в течение дальнейшей жизни. Выявление лабораторных показателей, свидетельствующих об активной форме ВГЧ-6 инфекции, у пациента без клинических проявлений какого-либо заболевания ставит вопрос о назначении противовирусной терапии при бессимптомных формах инфекции [47], который требует дальнейшего изучения.

Прогноз

Розеола, как правило, — самоограничивающаяся болезнь, заканчивающаяся полным выздоровлением. Большинство детей с первичными инфекциями ВГЧ-6В и ВГЧ-7 выздоравливают без осложнений. Хотя судороги являются частым осложнением первичной инфекции ВГЧ-6В и ВГЧ-7, риск повторных приступов, по-видимому, не выше, чем риск, связанный с другими причинами простых фебрильных судорог [22].

Заключение

Изучение индивидуальных для пациентов молекулярно-генетических предпосылок формирования клинических форм инфекции, вызванной ВГЧ-6, является новым и перспективным направлением в детской инфектологии.

Это означает, что дальнейшее изучение герпес-вирусных инфекций и их взаимосвязи с иммунной системой человека, полиморфизма клинических проявлений позволяет совершенствовать раннюю диагностику и дифференциальную диагностику патологических состояний, связанных с воздействием герпес-вирусов, а также разработать дифференциальные подходы к терапии в зависимости от стадии инфекции

На сегодняшний день нет сомнения в том, что ВГЧ-6 играет этиологическую роль в развитии ряда острых инфекционных состояний, патологии нервной системы. Учитывая то, что, как все в-герпес-вирусы, он имеет способность к длительному персистенированию, актуальной проблемой является разработка клинико-диагностических критериев для выявления хронических форм инфекции ВГЧ-6.

Литература

- Боковой, А.Г. Герпес-вирусные инфекции у детей – актуальная проблема современной клинической практики / А.Г. Боковой // Детские инфекции. – 2010. – № 9 (2). – С. 3–7.
- Абдуллаев, А.К. Клинико-функциональное значение герпес-вирусного инфицирования у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов : автореф. дис. . канд. мед. наук / А.К. Абдуллаев. – М., 2011.
- Луценко, М.Т. Некоторые сведения о морфологии герпес-вирусов и их свойствах / М.Т. Луценко, И.Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 38. – С. 74–77.
- Мелёхина, Е.В. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е.В. Мелёхина [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 1 (27). – С. 13–19.
- Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N, Frenkel N. Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults. *J Virol.* 1991 Nov;65(11):6260–6265. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Tremblay C. Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection. 2016; 24.168: <http://www.up-todate.com>
- Анохин, В.А. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности / В. А. Анохин, А. М. Сабитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 61 (5). – С. 127–131.
- Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al. Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternal chromosomally integrated virus. *J Infect Dis.* 2010; 201(4): 505–507.
- Kainth MK, Fisher SG, Fernandez D. et al. Understanding the association between chromosomally integrated human herpesvirus 6 and HIV disease: a cross-sectional study. *F1000Res.* 2013; 2: 269
- Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr.* 2004; 145(4): 472–477
- Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory, and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin.Microbiol.Rev.* 2015; 28(2): 313–335.
- Krug L.T., Inoue N., Pellett P.E. Sequence requirements for interaction of human herpesvirus 7 origin binding protein with the origin of lytic replication // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75. – P. 3925–3936.
- Ходак, Л.А. Герпес-вирусный гепатит 6-го типа у ребенка раннего возраста / Л.А. Ходак, В.И. Браилко, Л.В. Мухоморова // ЗР. – 2017. – № 2.1. – С. 301–303.
- Лысенкова, М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций, вызванных ВГЧ-6а и ВГЧ-6в / М.Ю. Лысенкова, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина // КМАХ. – 2018. – №3. – С. 239–243.
- Hall C. B., Long C. E., Schnabel K. C. et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994; 331: 432.
- Muramatsu H., Watanabe N., Matsumoto K. et al. Primary infection of human herpesvirus-6 in an infant who received cord blood SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 83.
- Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3):38–46.
- Takahashi Y., Yamada M., Nakamura J. Sukazaki T., Padilla J., Kitamura T., Yoshida M., Nii S. Transmission of human herpesvirus 7 through multigenerational families in the same household // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – Vol. 16. – P. 975–978
- Secchiero P., Zella D., Barabitskaja O., Reitz M.S., Capitan S., Gallo R.C., Zauli G. Progressive and persistent downregulation of surface CXCR4 in CD4(+) T cells infected with human herpesvirus 7 // *Blood.* – 1998. – Vol. 92. – P. 4521–4528.
- Secchiero P., Gibellini D., Flamand L., Robuffo I., Marchisio M., Capitan S., Gallo R.C., Zauli G. Human herpesvirus 7 induces the downregulation of CD4 antigen in lymphoid T cells without affecting p56Lck levels // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 159. – P. 3412–3423.
- Caselli E., Luca D. Molecular biology, and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 // *New Microbiologica.* – 2007. – Vol. 30. – P. 173–187.
- Kliegman RM, Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21 edition: 2019; C. 6927–38.
- Kazlauskas D, Venclovas Č. Herpesviral helicase-prime subunit UL8 is inactivated B-family polymerase. *Bioinformatics.* 2014; 30(15): 2093–2097
- Caruso A., Rotola A., Comar M., Favilli F., Galvan M., Tosetti M., Campello C., Caselli E., Alessandri G., Grassi M., Garrafa E., Cassai E., Di Luca D. HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines // *J. Med. Virol.* – 2002. – Vol. 67. – P. 528–533.
- Mirandola P., Sponzilli I., Solenghi E., Micheloni C., Rinaldi L., Gobbi G., Vitale M. Downregulation of human leukocyte antigen class I and II and beta 2-microglobulin expression in human herpesvirus-7-infected cells // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193. – P. 917–926.
- Филатова, Е.Н. Определение некоторых иммунологических особенностей ВГЧ-6-опосредованного инфекционного мононуклеоза у детей методом дискриминантного анализа / Е.Н. Филатова, Л.А. Солнцев, Н.Б. Преснякова // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 223–229.

27. Никольский, М.А. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 го типа / М.А. Никольский, В.С. Голубцова // Инфекция и иммунитет. — 2015. — Т. 5, № 1. — С. 7–14.
28. 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: 671.
29. Oskay T., Karademir A., Ertürk O. I. Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res* 2006; 70: 27.
30. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Nara T. et al. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Int J Dermatol* 2007; 46: 654.
31. Tremblay C., Brady M. Human herpesvirus 6 infection in children: Clinical manifestations; diagnosis; and treatment. 2016; 24.168: <http://www.uptodate.com>
32. Lazarevic V., Whiteson K., Ga a N., Gizard Y., Hernandez D., Farinelli L., Oster s M., Fran ois P., Schrenzel J. Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques // *J. Clin. Bioinform.* — 2012. — Vol. 2. — P. 4.
33. American Academy of Pediatrics. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* D. W. Kimberlin, M. T. Brady, M. A. Jackson, S. S. Long (Eds). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2015; 449.
34. Кусельман, А.И. Клиническая картина вируса герпеса 6 типа в зависимости от вирусной нагрузки / А.И. Кусельман, Ю.А. Антохина // *Рос. вестн. перинатол. и педиат.* — 2017. — № 4. — С. 39–43.
35. Mullins TB, Krishnamurthy K. Roseola Infantum (Exanthema Subitum, Sixth Disease) [Updated 2019 Nov 30]. *StatPearls* [Internet]: 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448190/>
36. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6 // *J. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 193(8). — P. 1063–1069.
37. Magalh es M., Martins R.V., Vianna R.O., Moys s N., Afonso L.A., Oliveira S.A., Cavalcanti S.M. Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* — 2011. — Vol. 106 (3). — P. 371–373.
38. Barone SR, Kaplan MH, Krilov LR. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr.* 1995; 127:95–7. DOIExternal LinkPubMedExternal Link
39. Ohsaka M., Houkin K., Takigami M., Koyanagi I. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 160.
40. Kawabe S., Ito Y., Ohta R. et al. Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy. *J Med Virol* 2010; 82: 1410.
41. T. Ichiyama, P. Siba, D. Suarkia, T. Takasu, K. Miki, R. Kira, K. Kusuhara, T. Hara, J. Toyama, S. Furukawa. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in human herpesvirus-6–infected infants with or without febrile seizures. November 2014 *Journal of Infection and Chemotherapy* 20(11):716-21
42. Симонова, Е.В. Вирус герпеса человека 6-го типа: роль в поражении нервной системы / Е.В. Симонова [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2016. — № 2. — С. 173–177.
43. Vanhoutte P. M., Mombouli J. V. Vascular endothelium: vasoactive mediators // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1996. V. 39. P. 229–238.
44. Халиуллина, С.В. Распространенность герпес-вирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины / С.В. Халиуллина [и др.] // *Рос вестн перинатол и педиат.* — 2018. — № 5. — С. 162–166.
45. Новосад, Е.В. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа : автореф. канд. дис. / Е.В. Новосад. — М., 2010. — 110 с.
46. Калугина, М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа : автореф.канд.дис. / М.Ю. Калугина. — М., 2009. — 169 с.
47. Горелов, А.В. Инфекция вируса герпеса человека 6-го типа, у детей, госпитализированных с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания / А.В. Горелов, А.Д. Музыка, Е.В. Мелехина // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2017. — № 6. — С. 16–24.
48. Репина, И.Б. Результаты обследования плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела на герпетические вирусы и вирус краснухи / И.Б. Репина, М.Ю. Калугина // *Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики».* — М., 2013. — С. 57.
49. Филатова, Т.Г. Герпес-вирусная инфекция / Т.Г. Филатова. — Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2014. — 53 с.
50. Мальцев, Д.В. Синдром хронической усталости, ассоциированный с герпес-вирусными инфекциями / Д.В. Мальцев // *Международ. неврол. журн.* — 2019. — № 4 (106). — С. 5–19.
51. de Groot-Mijnes J.D., de Visser L., Zuurveen S., Martinus R.A., Völker R., ten Dam-van Loon N.H. et al. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (5): 628–36.
52. Mechai F., Boutolleau D., Manceron V., Gasnault J., Quertainmont Y., Brosseau J.P. et al. Human herpesvirus 6 – associated retrobulbar optic neuritis in an HIV-infected patient: response to anti-herpesvirus therapy and long-term outcome. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (7): 931–4.
53. Слепова, О.С. Исследования вируса герпеса человека 6-го типа и других герпес-вирусов, вызывающих заболевания глаз, методом полимеразной цепной реакции / О.С. Слепова [и др.] // *Вопросы вирусологии.* — 2015. — Т. 60, № 6. — С. 45–48
54. Muylaert I, Zhao Z, Per Elias. UL52 Primase Interactions in the Herpes Simplex Virus 1 Helicase-Primase Are Affected by Antiviral Compounds and Mutations Causing Drug Resistance. *The Journal Of Biological Chemistry*: 2014; 289(47): 32583–32592
55. Соломай, Т.В. COVID-19 и риск реактивации, и риск реактивации герпес-вирусной инфекции / Т.В. Соломай [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2021. — Т. 11, № 2. — С. 55–62.

References

1. Bokovoj A. G. Gerpesvirusnye infekcii u detej – aktual'naya problema sovremennoj klinicheskoj praktiki. *Detskie infekcii.* — 2010.- № 9(2). — S 3–7.
2. Abdullaev A. K. Kliniko-funkcional'noe znachenie gerpesvirusnogo inficirovaniya u detej s recidiviruyushchimi zabollevaniyami respiratornogo trakta i LOR-organov: avtoref. dis. kand. med. nauk. М., 2011.
3. Lucenko M. T., Gorikov I. N. Nekotorye svedeniya o morfologii gerpes-virusov i ih svojstvah // *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya.* — 2010. — № 38. — S.74–77.
4. Melyohina E. V. Sovremennye predstavleniya ob infekcii, vyzvannoj virusom gerpesa cheloveka 6 tipa. / Melyohina E. V.

- Muzyka A. D, Kalugina M.YU, Gorelov A.V, CHugunova OL. // *Arhiv vnutrennej mediciny*. — 2016. — №1 (27). — S. 13 — 19
5. Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N, Frenkel N. Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults. *J Virol*. 1991 Nov;65(11):6260 — 6265. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Tremblay C. Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection. 2016; 24.168: <http://www.uptodate.com>
7. Anohin. V. A. Infekcii, vyzvannye virusami gerpesa 6-go tipa: sovremennye osobennosti/ V. A. Anohin, A. M. Sabitov // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. — 2016. — №61:5. — S. 127 — 131
8. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al. Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternal chromosomally integrated virus. *J Infect Dis*: 2010; 201(4): 505 — 507.
9. Kainth MK, Fisher SG, Fernandez D. et al. Understanding the association between chromosomally integrated human herpesvirus 6 and HIV disease: a cross-sectional study. *F1000Res*: 2013; 2: 269
10. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr*: 2004; 145(4): 472 — 477
11. Agut H, Bonnafeous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory, and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin. Microbiol. Rev*: 2015; 28(2): 313 — 335.
12. Krug L.T., Inoue N., Pellett P.E. Sequence requirements for interaction of human herpesvirus 7 origin binding protein with the origin of lytic replication // *J. Virol*. — 2001. — Vol. 75. — P. 3925 — 3936.
13. Hodak LA, Brailko VI, Mushenko LV. Gerpesvirusnyj gepatit 6-go tipa u rebenka rannego vozrasta. *ZR*: 2017; 2.1.: 301 — 3.
14. Lysenkova MYU, Karazhas NV, Rybalkina TN. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti infekcij, vyzvannyh vgcH-6a i vgcH-6v. *KMAH*: 2018. №3. S. 239-43.
15. Hall C. B., Long C. E., Schnabel K. C. et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994; 331: 432.
16. Muramatsu H., Watanabe N., Matsumoto K. et al. Primary infection of human herpesvirus-6 in an infant who received cord blood SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 83.
17. Agut H., Bonnafeous P., Gautheret-Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiol Spectr*. 2016;4(3):38 — 46.
18. Takahashi Y., Yamada M., Nakamura J. Sukazaki T., Padilla J., Kitamura T., Yoshida M., Nii S. Transmission of human herpesvirus 7 through multigenerational families in the same household // *Pediatr. Infect. Dis. J*. — 1997. — Vol. 16. — P. 975 — 978
19. Secchiero P., Zella D., Barabitskaja O., Reitz M.S., Capitani S., Gallo R.C., Zauli G. Progressive and persistent downregulation of surface CXCR4 in CD4(+) T cells infected with human herpesvirus 7 // *Blood*. — 1998. — Vol. 92. — P. 4521 — 4528.
20. Secchiero P., Gibellini D., Flamand L., Robuffo I., Marchisio M., Capitani S., Gallo R.C., Zauli G. Human herpesvirus 7 induces the downregulation of CD4 antigen in lymphoid T cells without affecting p56Lck levels // *J. Immunol*. — 1997. — Vol. 159. — P. 3412 — 3423.
21. Caselli E., Luca D. Molecular biology, and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 // *New Microbiologica*. — 2007. — Vol. 30. — P. 173 — 187.
22. Kliegman RM, Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21 edition: 2019; C. 6927 — 38.
23. Kazlauskas D, Venclovas Č. Herpesviral helicase-primase subunit UL8 is inactivated B-family polymerase. *Bioinformatics*: 2014; 30(15): 2093 — 2097
24. Caruso A., Rotola A., Comar M., Favilli F., Galvan M., Tosetti M., Campello C., Caselli E., Alessandri G., Grassi M., Garrafa E., Cassai E., Di Luca D. HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines // *J. Med. Virol*. — 2002. — Vol. 67. — P. 528 — 533.
25. Mirandola P., Sponzilli I., Solenghi E., Micheloni C., Rinaldi L., Gobbi G., Vitale M. Downregulation of human leukocyte antigen class I and II and beta 2-microglobulin expression in human herpesvirus-7-infected cells // *J. Infect. Dis*. — 2006. — Vol. 193. — P. 917 — 926.
26. Filatova E. N. Opredelenie nekotoryh immunologicheskikh osobennostej VGCH-6-oposredovannogo infekcionnogo mononukleozu u detej metodom diskriminantnogo analiza / Filatova EN, Solncev LA, Presnyakova NB. // *Infekciya i immunitet*. — 2018. -T.8. - №2. - S. 223 — 229.
27. Nikol'skij M. A. Hromosomno-integrirovannyj virus gerpesa cheloveka 6 go tipa / Nikol'skij M. A., Golubcova V. S // *Infekciya i immunitet*. — 2015. -T5.-№1. - S 7-14.
28. 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: 671.
29. Oskay T., Karademir A., Ertürk O. I. Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res* 2006; 70: 27.
30. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Nara T. et al. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Int J Dermatol* 2007; 46: 654.
31. Tremblay C., Brady M. Human herpesvirus 6 infection in children: Clinical manifestations; diagnosis; and treatment. 2016; 24.168: <http://www.uptodate.com>
32. Lazarevic V., Whiteson K., Ga a N., Gizard Y., Hernandez D., Farinelli L., Oster s M., Fran ois P., Schrenzel J. Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques // *J. Clin. Bioinform*. — 2012. — Vol. 2. — P. 4.
33. American Academy of Pediatrics. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. D. W. Kimberlin, M. T. Brady, M. A. Jackson, S. S. Long (Eds). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2015; 449.
34. Kusel'man AI. Klinicheskaya kartina virusa gerpesa 6 tipa v zavisimosti ot virusnoj nagruzki / Kusel'man AI, Antohina YUA. // *Ros. vestn. perinatol. i pediatr*. — 2017. -№4. - S 39 — 43.
35. Mullins TB, Krishnamurthy K. Roseola Infantum (Exanthema Subitum, Sixth Disease) [Updated 2019 Nov 30]. *StatPearls* [Internet]: 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448190/>
36. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6 // *J. Infect. Dis*. — 2006. — Vol. 193(8). — P. 1063 — 1069.
37. Magalh es M., Martins R.V., Vianna R.O., Moys s N., Afonso L.A., Oliveira S.A., Cavalcanti S.M. Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. — 2011. — Vol. 106 (3). — P. 371 — 373.
38. Barone SR, Kaplan MH, Krilov LR. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr*. 1995; 127:95 — 7. DOIExternal LinkPubMedExternal Link
39. Ohsaka M., Houkin K., Takigami M., Koyanagi I. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 160.

40. Kawabe S., Ito Y., Ohta R. et al. Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy. *J Med Virol* 2010; 82: 1410.
41. T. Ichiyama, P. Siba, D. Suarkia, T. Takasu, K. Miki, R. Kira, K. Kusuhara, T. Hara, J. Toyama, S. Furukawa. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in human herpesvirus-6 – infected infants with or without febrile seizures. November 2014 *Journal of Infection and Chemotherapy* 20(11):716-21
42. Simonova E. V. Virus gerpesa cheloveka 6-go tipa: rol' v porazhenii nervnoj sistemy / Simonova E. V., Harlamova F. S., Uchajkin V.F, Drozdova I. M. // *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. – 2016. – № 2. - S.173 – 177.
43. Vanhoutte P. M., Mombouli J. V. Vascular endothelium: vasoactive mediators // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1996. V. 39. P. 229 – 238.
44. Haliullina SV. Rasprostranennost' gerpesvirusnyh infekcij u detej s gipertrofiej glotochnoj mindaliny / Haliullina SV, Anohin VA, Haliullina KR, Pokrovskaya EM. // *Ros vestn perinatol i pediat.* – 2018. -№ 5.- S.162-166.
45. Novosad E. V., avtoref.kand.dis. «Infekcionnyj mononukleoz, associirovannyj s virusom gerpesa 6 tipa», 2010, M., 110 s.
46. Kalugina M. YU., Avtoref.kand.dis. «Epidemiologicheskie harakteristiki infekcii, vyzvannoj virusom gerpesa cheloveka 6-go tipa», 2009, 169 s.
47. Gorelov A. V. Infekciya virusa gerpesa cheloveka 6-go tipa, u detej, gospitalizirovannyh s klinicheskimi proyavleniyami ostrogo respiratornogo zabolevaniya / Gorelov AV, Muzyka AD, Melekhina EV. // *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. – 2017.- № 6.-S.16-24.
48. Repina I. B., Kalugina M. YU. Rezul'taty obsledovaniya plodov i novorozhdennyh s ekstremal'no nizkoj massoj tela na gerpeticheskie virusy i virus krasnuhi/Materialy XII Kongressa detskikh infekcionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki». M., 2013. S. 57.
49. Filatova T. G., Gerpesvirusnaya infekciya, Petrozavodsk, Izdatel'stvo PetrGU, 2014, 53 s.
50. Mal'cev D.V. Sindrom hronicheskoy ustalosti, associirovannyj s gerpesvirusnymi infekciyami/ Mal'cev D.V. // *Mezhdunar. nevrolog. zhurn.*- 2019. № 4 (106). S.5-19
51. de Groot-Mijnes J.D., de Visser L., Zuurveen S., Martinus R.A., Völker R., ten Dam-van Loon N.H. et al. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (5): 628 – 36.
52. Mechai F., Boutolleau D., Manceron V., Gasnault J., Quertainmont Y., Brosseau J.P. et al. Human herpesvirus 6 – associated retrobulbar optic neuritis in an HIV-infected patient: response to anti-herpesvirus therapy and long-term outcome. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (7): 931 – 4.
53. Slepova O. S. Issledovaniya virusa gerpesa cheloveka 6-go tipa i drugih gerpes-virusov, vyzyvayushchih zabolevaniya glaz, metodom polimeraznoj cepnoj reakcii /Slepova O. S. i soavt. // *Voprosy virusologii*. – 2015.- Tom 60, № 6 s. 45 – 48
54. Muylaert I, Zhao Z, Per Elias. UL52 Primase Interactions in the Herpes Simplex Virus 1 Helicase-Primase Are Affected by Antiviral Compounds and Mutations Causing Drug Resistance. *The Journal Of Biological Chemistry*: 2014; 289(47): 32583 – 32592
55. Solomaj T.V. COVID-19 i risk reaktivacii, i risk reaktivacii gerpesvirusnoj infekcii. / T.V. Solomaj i soavt. // *Zhur. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni* № 2, tom 11, 2021, s. 55 – 62.

Авторский коллектив:

Малахова Жанна Леонидовна – заведующая кафедрой педиатрии и профилактической медицины медицинского института Балтийского федерального университета им. И. Канта, д.м.н., профессор; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: me-to-you1@yandex.ru

Перминова Людмила Анатольевна – доцент кафедры педиатрии и профилактической медицины медицинского института Балтийского федерального университета им. И. Канта, к.м.н., доцент; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: prerminova72@mail.ru

Кашуба Эдуард Алексеевич – профессор кафедры педиатрии и профилактической медицины медицинского института Балтийского федерального университета им. И. Канта, д.м.н., профессор; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: kashuba.ed@gmail.com

Колокольцева Екатерина Николаевна – ассистент кафедры педиатрии и профилактической медицины медицинского института Балтийского федерального университета им. И. Канта; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: kolokoltseva@ro.ru

Тарасов Андрей Вячеславович – доцент кафедры педиатрии и профилактической медицины медицинского института Балтийского федерального университета им. И. Канта, к.м.н.; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: drup1@yandex.ru