CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-2-21-31

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О БИОЛОГИИ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА И ПАТОГЕНЕЗЕ АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ (ОБЗОР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ)

П.А. Дроздовская[1,2], В.А. Цинзерлинг[1,2,3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия
[2] Северо-Западный государственный медицинский университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
[3] Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Modern data on the biology of Human Herpesvirus 6 and pathogenesis of Human Herpesvirus 6-associated clinical conditions (review of scientific publications)

P.A. Drozdovskaya[1,2], V.A. Zinserling[1,2,3]
[1] National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia
[3] Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Несмотря на практически всеобщую инфицированность населения вирусом герпеса человека 6 типа во всем мире (до 90% людей считаются серопозитивными), герпес-ассоциированные заболевания остаются малоизученными. За последние 10 лет представления об этом микроорганизме значительно уточнились. В обзоре представлены современные данные о биологических свойствах вируса герпеса человека 6 типа, освещены эпидемиология, разнообразие клинических форм и вариантов течения инфекции, патогенез заболевания. Описаны специфические патогенетические особенности вируса герпеса человека 6 типа, определяющие трудности лабораторной диагностики инфекции и постановки диагноза и создающие проблемы при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: *вирус герпеса человека 6 типа, HHV-6, инфекция, патогенез.*

Abstract

Despite almost universal detection of human herpesvirus 6 in general population (up to 90% of individuals are considered seropositive), human herpesvirus 6-associated diseases remain poorly explored. Knowledge of this microorganism has greatly increased over the recent 10 years. The review presents modern data on the biological properties of the human herpesvirus 6, highlights the epidemiology, variety of clinical forms and variants of the course of the disease, pathogenesis of the infection. Specific features of the human herpesvirus 6 were described. They determine difficulties of laboratory diagnostics of the infection and create problems in choosing treatment tactics.

Key words: *human herpesvirus 6, HHV-6, infection, pathogenesis.*

Введение

Вирус герпеса человека 6 типа (*HHV-6*), как и другие представители семейства *Herpesviridae*, распространен повсеместно и после первичного инфицирования пожизненно персистирует в организме человека с периодической реактивацией [1, 2]. Будучи впервые выделенным в 1986 г. от пациентов с лимфомами, HHV-6 первоначально считался патогеном исключительно иммунокомпрометированных лиц [3]. Впоследствии была доказана его этиопатогенетическая роль в развитии многих заболеваний у людей с различным иммунным статусом и в разных возрастных группах, что сделало изучение HHV-6 ещё более актуальным [1, 2]. За последние 10 лет стали известны биологические свойства вируса, открыта его тропность к большому ряду клеток организма, стали понятны основные аспекты патогенеза инфекции, доказана связь реактивации вируса с развитием ряда клинических состояний. Появились исследования, рассматривающие *HHV*-6 в качестве триггера аутоиммунных и неврологических заболеваний. Однако многие вопросы патогенеза *HHV-6*-инфекции остаются открытыми, затрудняя стандартизацию критериев лабораторной диагностики и дальнейший выбор тактики лечения инфекции.

Цель исследования — анализ актуальных литературных данных о биологических свойствах вируса герпеса человека 6 типа, вызываемых им

клинических состояниях, патогенезе и патоморфологии инфекции.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ научных публикаций, содержащих данные о вирусе герпеса человека 6 типа. Среди источников информации, представленных в базах данных *PubMed*, *Embase, Web of Science*, *Science Direct*, *e-library*, анализировались статьи и монографии, опубликованные в течении последних 10 лет.

Таксономия и вирусология

Вирус герпеса человека 6 типа (*HHV-6*) относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae,* роду *Roseolovirus* [1]. Ввиду различий в строении генома были выделены 2 близкородственных варианта вируса: *Human herpesvirus 6A* (*HHV-6A*) и *Human herpesvirus 6B* (*HHV-6B*). Позднее выяснили, что варианты отличаются и по другим характеристикам: особенности эпидемиологии, тропизм к разным клеткам, ассоциация с неодинаковыми патологическими состояниями. 20 лет спустя после их открытия различия между вариантами были сочтены достаточно значимыми, чтобы рекомендовать рассматривать *HHV-6A* и *HHV-6B* как 2 разных вида [2]. Термин *HHV-6*, используемый в данном обзоре, традиционно употребляется в отношении 2 видов в совокупности.

Вирион герпес-вирусов состоит из генома, капсида, тегумента (вирусного матрикса) и суперкапсида. Диаметр вирусных частиц варьирует от 150 до 200 нм. Капсид имеет икосаэдрическую форму. Геном представлен линейной двухцепочечной ДНК, приблизительной величиной 160 — 170 kb [3]. Как и у других герпес-вирусов, в геноме HHV-6 выделяют 7 групп генов, кодирующих структурные компоненты вириона и ферменты, необходимые для метаболизма нуклеотидов и репликации вирусной ДНК [1]. 2 гена *HHV-6* являются уникальными. Ген *U83* кодирует белок, обладающий хемотаксическим действием по отношению к мононуклеарам [4]. Патогенетическая роль второго гена, *U94*, достоверно не установлена. Предполагается, что синтезируемые на нем белки ингибируют миграцию клеток, индуцируют выработку цитокинов и модулируют ангиогенез [5]. Терминальные повторы ДНК представлены гексануклеотидами *GGGTTA*, гомологичными с теломерными повторами человека. Считается, что эти повторы необходимы для поддержания вирусного генома в латентно инфицированных клетках, а у некоторых индивидов — для интеграции ДНК вируса в геном хозяина [6, 7]. По аминокислотному составу *HHV-6A* и *HHV-6B* различаются приблизительно на 10%; для обоих видов характерен внутривидовой генетический полиморфизм [1].

Эпидемиология

Впервые *HHV-6* был выделен в 1986 г. от пациентов с лимфомами при попытке выявить неизвестные раннее лимфотропные человеческие вирусы [3]. Впоследствии молекулярно-генетическими и серологическими методами была доказана широкая распространённость вируса в общей популяции. Антитела к нему выявляются у 70 — 90% клинически здоровых людей во всех возрастных группах [8 — 11].

В развитых странах первичные инфекции этиологически преимущественно связаны с *HHV-6B* [12]; заражение *HHV-6A* происходит позднее и обычно протекает бессимптомно [1]. Масштабных многоцентровых эпидемиологических исследований *HHV-6* на территории России не проводилось. Никольский М.А., Вязовая А.А. и др. выявили абсолютное превалирование *HHV-6B* в обследованной популяции [13]. Первичные *HHV-6A*-ассоциированные инфекции широко распространены в странах тропической Африки [14].

Согласно проведенному в США популяционному исследованию, антитела к *HHV-6* несколько чаще обнаруживаются у женщин, а также у детей, имеющих старших братьев и сестер. Пик заболеваемости приходится на весну и осень [12]. Пути передачи вируса: воздушно-капельный (слюна), артифициальный (пересадка костного мозга и других органов), вертикальный (через генетический материал, трансплацентарно). Несмотря на обнаружение ДНК *HHV-6* в разных видах биологического материала, другие пути передачи (перинатальный, фекально-оральный) считаются маловероятными [15]. Продолжительность инкубационного периода значительно варьирует в зависимости от пути заражения и конкретных клинических форм; в среднем соответствует 1 — 2 неделям [16].

Врожденная *HHV-6*-инфекция (первичное заражение эмбриона или плода во время беременности) выявляется у 1% новорожденных в общей популяции [1]. В действительности, вероятно, уровень врожденной инфицированности значительно выше, к чему предрасполагает ряд факторов: способность вируса передаваться потомству вместе с ДНК половых клеток, латентное течение инфекции и отсутствие рутинных скрининговых исследований новорожденных. Наиболее часто заражение происходит после 6-го месяца жизни ребёнка, когда исчезают антитела к *HHV-6*, полученные от матери [10]. Собственные антитела выявляются у большинства детей старше 1 года [9]. К 2 годам жизни серопозитивными к *HHV-6* являются 77% детей [12], к 5 годам — более 90% детей, к 17 годам — 98% [10, 17].

Клинические состояния

У взрослых здоровых людей *HHV-6*-инфекция обычно протекает бессимптомно [18]. В редких случаях, по неизвестным пока причинам, у иммунокомпетентных лиц встречается тяжёлое течение инфекции, в частности, описаны случаи герпес-ассоциированного фульминантного гепатита [19]. Как правило, манифестное клиническое течение наблюдается у впервые инфицированных *HHV-6* детей, а также у иммунокомпроментированных взрослых в результате реактивации хронической инфекции или реже при первичном инфицировании. Однако даже у детей первичная острая инфекция *HHV-6* в значительной доле случаев протекает бессимптомно (по данным Мелехиной Е.В. и др., клинические симптомы отсутствовали у 34 — 49% впервые зараженных детей грудного и дошкольного возрастов) [20]. К группе риска развития тяжёлых клинических форм с высокой вероятностью инвалидизации или наступления летального исхода относятся иммуносупрессированные лица (больные ВИЧ в стадии СПИД; онкобольные, находящиеся на цитостатической терапии; реципиенты стволовых клеток и органов) [1, 21].

Манифестные клинические формы характеризуются гетерогенностью органных поражений и различной тяжестью течения: от субклинической и лёгкой до тяжёлой с летальным исходом. У новорожденных и детей раннего возраста (преимущественно от 6 месяцев до 2 лет) доказана этиологическая роль *HHV-6* в развитии многоформной крапивницы [22] и внезапной экзантемы [23], которая в 15% случаев протекает с фебрильными судорогами [24]. Описаны вызываемые *HHV-6* менингит [25], энцефалит [26 — 28], гепатит [19, 29, 30], интерстициальная пневмония [31]. Как у иммунокомпрометированных, так и у здоровых людей вирус способен вызывать острый лимфаденит и мононуклеозоподобный синдром [32], стать триггером для развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [33 — 35].

Наличие онкогенного потенциала у *HHV-6* не подтверждено. Выдвигались гипотезы, что *HHV-6* может потенцировать развитие лимфопролиферативных заболеваний (ангиоиммунобластическая Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома) [32, 37, 38] и опухолей головного мозга (низкодифференцированная глиома) [39]. Однако недавние исследования, основанные на применении критериев Международного агентства по изучению рака (МАИР, англ. *IARC*), показали недостаточное количество доказательств для утверждения *HHV-6* в качестве онкогенного вируса [40].

HHV-6 признан одним из ведущих патогенов у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клинические симптомы, ассоциированные с *HHV-6*-инфекцией, выявляются у 30 — 50% реципиентов [41]. Заражение *HHV-6* после трансплантации солидных органов (почка, печень, сердце) происходит значительно реже и более актуально для педиатрической практики [42]. *HHV-6*-инфекция обычно развивается в течение 1 месяца после трансплантации [41]. Отечественные исследователи также продемонстрировали раннюю реактивацию *HHV-6*: на 25±4 день после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При этом реактивация *HHV-6* происходила достоверно чаще реактивации цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр [43]. У 2,5% реципиентов возникают тяжёлые клинические формы, частыми посттрансплантационными осложнениями являются реакция в виде *HHV-6*-ассоциированного миелита или энцефалита [41]. Другими относительно частыми посттрансплантационными осложнениями являются реакция «Трансплантат против хозяина», тромботическая микроангиопатия, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, колиты и пневмонии [35, 43 — 45]. Однако влияние непосредственно *HHV-6* на развитие перечисленных состояний остаётся дискуссионным ввиду их мультифакторной природы.

В последнее время всё чаще обсуждается возможное патогенетическое значение реактивации латентной *HHV-6*-инфекции (вероятнее, *HHV-6B*) в ткани головного мозга в манифестации височной эпилепсии, болезни Альцгеймера и рассеянного склероза [46 — 48].

Рассеянный склероз не единственное аутоиммунное заболевание, в этиопатогенезе которого потенциально участвует *HHV-6.* Реактивация *HHV-6*-инфекции выявляется у пациентов с системной склеродермией, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника. Однако непонятна взаимосвязь этих состояний: *HHV-6* выступает одним из триггеров к развитию вышеперечисленных состояний или аутоиммунные заболевания провоцируют реактивацию *HHV-6* инфекции [49]. В наиболее убедительных клинико-лабораторных и экспериментальных исследованиях *HHV-6* рассматривается в качестве ведущего этиологического фактора аутоиммунного тиреоидита [49 — 52].

Патогенез и цикл репликации

Внедряясь в организм через дыхательные пути или попадая непосредственно в кровеносное русло, *HHV-6* поражает разнообразные ткани человека. Комплементарным рецептором клеточной мембраны для адгезии *HHV-6A* является *CD46* (экспрессируется на всех ядерных клетках), *HHV-6B* использует *CD134* (экспрессируется на Т-лимфоцитах) [1]. Практически повсеместная распространенность этих рецепторов определяет разнообразие клеточного тропизма *HHV-6*. *In vivo*

вирус обнаруживали в ряде органов: центральная нервная система [53, 54], лимфатические узлы [32], слюнные железы [55], почки [35], печень [19, 30], кожа [56], щитовидная железа [49–52]. Тем не менее, эффективность репликации в перечисленных органах зависит от пока еще неизвестных факторов. Доказано, что наибольший тропизм *HHV-6* проявляет по отношению к активированным *CD4+* Т-лимфоцитам, внутри которых происходит его активное размножение и миграция по организму [1]. Для *HHV-6A* также характерен выраженный тропизм к *CD8+* Т-лимфоцитам [57]. Помимо Т-лимфоцитов, вирус поражает натуральные киллеры [58], моноциты и макрофаги [59], дендритные клетки [16], фибробласты [56], эндотелиальные клетки кровеносных и лимфатических сосудов [60], олигодендроциты [53, 54] и некоторые эпителиальные клетки (в частности, тироциты) [50].

Механизм перемещения вируса во внутренней среде организма недостаточно изучен. Допускается возможность перемещения вирионов «от клетки – к клетке» благодаря кодированию вирусного белка, ответственному за экспрессию специфического мембранного рецептора *U51*. Этот фактор делает вирус «невидимым» для иммунной системы хозяина [61].

Есть предпосылки считать, что *HHV-6A* и *HHV-6B* имеют тропизм к разным органам-мишеням и вызывают неодинаковые клинические формы инфекции. Так, в случаях герпес-ассоциированных энцефалитов в тканях головного мозга значительно чаще обнаруживается *HHV-6A* [47]. *HHV-6A* также является одним из потенциальных триггеров для развития тиреоидита Хашимото [50]. Напротив, в биоптатах кожи, полученных от больных внезапной экзантемой, выявляется *HHV-6B* [23]. Однако в большинстве публикаций отсутствует уточнение вида *HHV-6*, в частности, из-за отсутствия доступных видоспецифических серологических тестов. Кроме того, у многих (если не у большинства) взрослых людей в общей популяции в крови и тканях выявляются признаки хронического инфицирования *HHV-6A* и *HHV-6B* одновременно [6]. Всё это затрудняет оценку этиопатогенетического значения конкретных видов *HHV-6*.

Во время первичного инфицирования воздушно-капельным путём вирус проникает в клетки слюнных желез, где активно реплицируется, и, как следствие, в этот период вирионы в большом количестве присутствует в слюне [11, 55]. Нередко вирус может проникать через гематоэнцефалический барьер, поражая гиппокамп и клинически проявляясь фебрильными судорогами [25]. Исследования показали, что предрасполагает к этому высокий уровень металлопротеиназы-9 и металлопротеиназы-1 в сыворотке крови младенцев, инфицированных *HHV-6* [62].

Внутриклеточное размножение *HHV-6* происходит аналогично размножению других представителей герпес-вирусов [1]. После адгезии вирион проникает в клетку посредством слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной при участии гликопротеинов *B* и *H*. По системе микротрубочек вирусная частица перемещается в цитоплазме и попадает в ядро клетки через ядерные поры. В ядре высвобождается вирусная ДНК и происходит экспрессия непосредственно-ранних генов (*IE*). Белки *HHV-6 IE*, синтезируясь в течение нескольких часов после инфицирования клетки, регулируют экспрессию ранних генов (*E*). Кодируемые *HHV-6 E* белки обладают ферментативной активностью и необходимы для осуществления метаболизма нуклеотидов и синтеза ДНК-полимеразы. Поздние гены (*L*) кодируют белки, служащие компонентами зрелых вирусных частиц. Синтезированные дочерние вирусные частицы перемещаются в комплекс Гольджи, в транс-сети которого они приобретают тегумент и суперкапсид. Зрелые вирионы высвобождаются во внеклеточное пространство путем экзоцитоза [1, 16]. Особенность созревания *HHV-6* – отсутствие встраивания вирусных гликопротеинов в клеточную мембрану инфицированной клетки в процессе созревания. Один цикл репликации занимает примерно 72 ч [1].

Уникальной особенностью *HHV-6*, отличающей его от других герпес-вирусов, является способность к интеграции вирусного генома с геномом клетки хозяина. ДНК *HHV-6* обнаруживается в области теломер клеточных хромосом (*ciHHV-6*). При этом вирус способен встраиваться в ДНК как соматических клеток, так и половых [63]. Остается неясным, происходит ли интеграция во время первичной инфекции или в результате реактивации. Такой феномен был продемонстрирован у 1% общей популяции (что соответствует почти 70 млн людей, учитывая широту распространенности вируса). Интегрированный вирус неопределённо долго находится в латентном состоянии [64]. Встроенная в геном половых клеток ДНК может быть передана потомству вместе с хромосомной ДНК, а также реципиентам препаратов крови или органов от доноров-носителей *ci-HHV-6* [63, 65]. Именно наследственная передача *ciHHV-6* – основная причина врождённых *HHV-6*-ассоциированных инфекций (86%); на долю трансплацентарного пути заражения приходится не более 14% [66]. Патогенетическое значение экспрессии генов вируса, интегрированного в ДНК клетки макроорганизма, всё еще не определено. Ряд исследователей, основываясь на клиническом и лабораторном анализе случаев, говорят об асимптомном или субклиническом течении инфекции в случае носительства *ciHHV-6* [63, 67–68].

Механизмы, лежащие в основе манифестного или бессимптомного клинического течения *HHV-6*-инфекций, изучены недостаточно. Гипотетически на это могут влиять структурные и функциональные характеристики интерферон-индуцированного белка MxA и CC-рецептора хемокина-5. Белок MxA определяет чувствительность клеток к стимулирующему действию интерферонов I типа. Было показано, что пациенты младше 4 лет с клиническими проявлениями HHV-6-инфекций в 4—5 раз чаще являются носителями гетерозиготного генотипа MxA, по сравнению с клинически здоровыми детьми [20].

Считается, что в иммунном ответе основную роль играет клеточный иммунитет. Это объясняет тяжёлое течение *HHV-6*-ассоциированных инфекций на фоне истощения Т-клеток у пациентов со СПИДом и реципиентов стволовых клеток [21]. Как и другие герпес-вирусы, *HHV-6* в процессе эволюции приобрел механизмы уклонения от иммунного ответа макроорганизма и способы его моделирования. Во многом этому способствует «иммунтропность» вируса. Было показано, что *HHV-6* снижает функциональную активность иммунных клеток путём изменения профиля секретируемых ими медиаторов. Подавляя экспрессию клеточного рецептора *CD46*, *HHV-6* нарушает регуляцию активации комплемента. Также было показано, что *HHV-6* повышает экспрессию провоспалительных цитокинов в инфицированных клетках [69].

HHV-6, как и другие герпес-вирусы, способен сохраняться в латентном состоянии на протяжении всей жизни хозяина и реактивироваться в периоды относительной иммуносупрессии макроорганизма [1, 32]. Из ряда публикаций следует, что для *HHV-6* латентных инфекций характерны оба варианта персистирования вируса: истинное латентное состояние (без продукции вируса), наблюдающееся в тканях слюнных желез [55] и мозговой ткани [53]; хроническая низкоуровневая репликация, происходящая в моноцитах, макрофагах [59] и гемопоэтических стволовых клетках [70]. При этом в обоих случаях клинические проявления инфекции отсутствуют.

Патологическая анатомия

Данные о патоморфологии *HHV-6*-инфекций на сегодняшний день остаются скудными. В работе Balakrishna J.P., Bhavsar T. et al. проводилось гистологическое исследование образцов лимфатических узлов, пораженных *HHV-6* (идентификация иммуногистохимическим и ПЦР-методами). Во всех фрагментах описано полное или частичное сглаживание архитектоники узла с выраженной паракортикальной гиперплазией. При этом в паракортикальной зоне обнаруживались многочисленные крупные атипичные лимфоидные клетки с плеоморфными ядрами и выраженными эозинофильными внутриядерными включениями. Однако ни в одном из исследованных образцов не было обнаружено отдельных клеток с вирусными включениями [32]. De Rose D.U., Auriti C. et al. опубликовали клинический случай тяжёлой *HHV-6*-ассоциированной интерстициальной пневмонии с летальным исходом у новорождённого. Морфологически в лёгких выявлен выраженный фиброз [31]. По нашему мнению, приведенные случаи являются недостаточно демонстративными для описания характерных морфологических признаков *HHV-6*-инфекции из-за мультифакторной природы представленных патологий.

В последние годы для выявления *HHV-6* в тканях используются не только молекулярно-генетические методы (ПЦР и *FISH*), но и иммуногистохимический метод. Это позволило пролить свет на морфологический субстрат *HHV-6*-ассоциированных клинических состояний. В основе методики — использование анти-*HHV-6* мышиного моноклонального *IgG* (*sc-65463*), связывающегося со специфическим вирусным белком *U94*. Наиболее активно исследуются пораженные герпесом фрагменты головного мозга. Было показано, что *HHV-6* располагается преимущественно внутри олигодендроцитов, астроцитов и эндотелиоцитов в белом веществе височной доли и в области гиппокампа. В исследованиях исключались перекрестные реакции на экспрессию белков вирусов *HHV-7* и *HCMV* [53, 54]. При этом, по данным одной группы исследователей, в сером веществе, окружающем патологический очаг, обнаруживалось большое количество диффузно расположенных активированных макрофагов [53], другая группа ученых показала отсутствие воспалительной инфильтрации [54]. Sultanova A., Cistjakovs M. et. al. охарактеризовали гистологические изменения фрагментов щитовидных желез, пораженных *HHV-6*. Экспрессия белков *HHV-6* была выявлена в тироцитах (клетках, формирующих стенку фолликула), а также внутри фолликула в виде внутриклеточных скоплений среди коллоидных масс. В большинстве образцов тканей присутствовала лимфоцитарная инфильтрация, в том числе были обнаружены *HHV-6*-положительные лимфоциты, некоторые из которых располагались рядом с разрушенными фолликулярными клетками [52].

Лабораторная диагностика

Формальное установление этиологической роли *HHV-6* в развитии заболевания затруднено из-за всеобщей инфицированности, неопределенной роли патогена в развитии ряда клинических состояний, существования 2 разных видов *HHV-6* и ограниченности возможностей существующих лабораторных методов. В клинической практике

для диагностики *HHV-6* используются как серологические, так и молекулярно-генетические методы [6].

Наиболее широкое распространение в рутинной практике получила количественная оценка вирусной ДНК в крови, ликворе, слюне и фрагментах органов посредством ПЦР в режиме реального времени. Преимуществами метода являются его безопасность, быстрота и доступность. Более того, методика позволяет дифференцировать *HHV-6A* и *HHV-6B*, в том числе в случаях смешанной инфекции. До сих пор не было окончательно определено количество копий, разграничивающее латентные и активные *HHV-6*-инфекции. В качестве предварительного значения определён порог в 1000 эквивалентных копий ДНК *HHV-6* на 1 мл цельной крови [6, 67]. Значительные трудности возникают при установлении диагноза у пациентов, являющихся носителями *ciHHV-6*. Число копий ДНК *HHV-6* у них может превышать десятки тысяч при фактическом латентном бессимптомном течении инфекции [67, 68].

Серологические методы основаны на непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ). Серопозитивной к *HHV-6* считается большая часть населения мира. Выявленные быстрое нарастание титра антител *IgG* и наличие антител *IgM* являются малоспецифичными для диагностики острых первичных инфекций, поскольку эти явления также могут быть связаны с реактивацией вируса. Серологический профиль может быть нетипичным в случае выраженной иммуносупрессии или носительстве *ciHHV-6*. Сообщалось о перекрестной реактивности между антителами к бета-герпес-вирусам человека, т.е. *HHV-6*, *HHV-7* и *HCMV*. Метод не позволяет дифференцировать *HHV-6A* и *HHV-6B* между собой. Всё это определяет ограниченное использование серологического метода в диагностике *HHV-6* инфекций у взрослых в настоящее время. Серодиагностика остаётся актуальной в педиатрической практике для выявления первичной *HHV-6*-инфекции и в крупных популяционных исследованиях для определения распространенности вируса [6].

Лечение

Против активных *HHV-6*-инфекций эффективны противовирусные лекарственные средства: ганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Однако конкретные показания к лечению, а также условия введения препаратов на сегодняшний день официально не разработаны [6]. По мнению Kharbat A.F., Lakshmi-Narasimhan et al., гипердиагностика *HHV-6* и нерационально назначенное лечение приводят к серьёзным последствиям, в частности — к развитию тяжёлой нейтропении на фоне нерационально назначенных противовирусных препаратов [68].

Заключение

Понимание *HHV-6* за последние 10 лет стало более глубоким. Тем не менее, многие вопросы остаются открытыми. Малопонятным является разнообразие степени тяжести течения инфекции у разных людей. Есть достаточно веские основания считать, что *HHV-6* может быть вовлечен в патогенез ряда неврологических и аутоиммунных заболеваний, однако требуются дальнейшие исследования для объяснения механизма. Характерные морфологические признаки HHV-6-ассциированных инфекций не описаны. Существует очевидная необходимость в стандартизации используемых молекулярно-генетических методов, чтобы разработать критерии постановки диагноза острых *HHV-6*-инфекций, обеспечить сравнение результатов, полученных в различных лабораториях, и определить показания для назначения терапии.

Литература

1. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiology Spectrum* 2016; 4(3):DMIH2-0007-2015. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0007-2015.

2. Caselli E, D'Accolti M, Caccuri F, et al. The U94 Gene of Human Herpesvirus 6: A Narrative Review of Its Role and Potential Functions. *Cells*. 2020; 9(12):2608. Published 2020 Dec 4. doi:10.3390/cells9122608.

3. Biberfeld P, Kramarsky B, Salahuddin SZ, Gallo RC. Ultrastructural characterization of a new human B lymphotropic DNA virus (human herpesvirus 6) isolated from patients with lymphoproliferative disease. *Journal of the National Cancer Institute.* 1987; 79(5):933-941.

4. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, Diluca D, Flamand L, Frenkel N, Gallo R, Gompels UA, Hollsberg P, Jacobson S, Luppi M, Lusso P, Malnati M, Medveczky P, Mori Y, Pellett PE, Pritchett JC, Yamanishi K, Yoshikawa T. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. Archives of Virology. 2014; 159:863—870. doi: 10.1007/s00705-013-1902-5.

5. Zou P, Isegawa Y, Nakano K, Haque M, Horiguchi Y, Yamanishi K. Human herpesvirus 6 open reading frame U83 encodes a functional chemokine. *Journal of Virology.* 1999; 73(7):5926-5933. doi:10.1128/JVI.73.7.5926-5933.1999.

6. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections Clinical microbiology reviews. 2015;28(2):313-335. doi:10.1128/CMR.00122-14.

7. Gompels UA, Macaulay HA. Characterization of human telomeric repeat sequences from human herpesvirus 6 and relationship to replication. J Gen Virol. Journal of General Virology. 1995; 76 (Pt 2):451-458. doi:10.1099/0022-1317-76-2-451.

8. Cuende JI, Ruiz J, Civeira MP, et al. High prevalence of HHV-6 DNA in peripheral blood mononuclear cells of healthy individuals detected by nested-PCR. *Journal of Medical Virology*. 1994; 43:115—118. doi:10.1002/jmv.1890430203.

9. Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. Journal of clinical microbiology. 1989; 27:651—653. doi:10.1128/jcm.27.4.651-653.1989.

10. Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. Current opinion in virology. 2014; 9:91-96. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.013.

11. Levy JA, Ferro F, Greenspan D, Lennette ET. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. Lancet. 1990; 335(8697):1047-1050. doi:10.1016/0140-6736(90)92628-u.

12. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. The New England Journal of Medicine. 2005; 352(8):768-776. doi:10.1056/NEJMoa042207.

13. Никольский, М.А. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания / М.А. Никольский, А.А. Вязовая, В.Е. Ведерников [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2019. — Т. 98, № 1. — С. 53—56.

14. Bates M, Monze M, Bima H, et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. Journal of Medical Virology. 2009; 81(5):779-789. doi:10.1002/jmv.21455

15. Maeda T, Okuno T, Hayashi K, et al. Outcomes of infants whose mothers are positive for human herpesvirus-6 DNA within the genital tract in early gestation. 1997. Acta Paediatrica. Japan. 39:653—657.

16. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. Clin Microbiol Rev. 2005; 18(1):217-245. doi:10.1128/CMR.18.1.217-245.2005.

17. Knowles WA, Gardner SD. High prevalence of antibody to human herpesvirus-6 and seroconversion associated with rash in two infants. Lancet. 1988; 2(8616):912-913. doi:10.1016/s0140-6736(88)92522-6.

18. Tarhan G, Yilmaz N, Ilhan F, Çeliker H, Cesur S, et al. Prevalence of Human Herpes Virus 6 (HHV-6) in Patients with Hemodialysis. Journal of infectious disease and therapy. 2015; 3:224. doi:10.4172/2332-0877.1000224.

19. Ishikawa K, Hasegawa K, Naritomi T, et al. Prevalence of herpesviridae and hepatitis virus sequences in the livers of patients with fulminant hepatitis of unknown etiology in Japan. Journal of Gastroenterology. 2002; 37:523-530.

20. Мелехина, Е.В. К вопросу о формировании бессимптомных форм инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, у детей / Е.В. Мелехина, О.О. Знойко, Д.Д. Абрамов [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2020. — Т. 9, № 1(32). — С. 78—87.

21. Nastke MD, Becerra A, Yin L, Dominguez-Amorocho O, Gibson L, Stern LJ, Calvo-Calle JM. Human CD4+ T cell response to human herpesvirus 6. Journal of Virology. 2012; 86:4776—4792.

22. Borghesi A, Cipelletti P, Maragliano R, Manzoni P, Stronati M. Human herpesvirus-6 associated neonatal urticaria multiforme. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013; 98(5):F450. doi:10.1136/archdischild-2012-301995.

23. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. Lancet. 1988;1(8594):1065-1067. doi:10.1016/s0140-6736(88)91893-4.

24. Mullins TB, Krishnamurthy K. Roseola Infantum. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2023.

25. Kim F, Reichman V, Hooven TA. Human Herpesvirus-6 Meningitis in a Premature Infant with Fevers: A Case and Literature Review. Clinical Medicine Insights-Case Reports. 2020; 13:1179547620912952. doi:10.1177/1179547620912952

26. Baumer T, Fry C, Luppe S, Gunawardena H, Sieradzan K. Human herpes virus-6 encephalitis causing severe anterograde amnesia associated with rituximab, azathioprine and prednisolone combination therapy for dermatomyositis. Journal of NeuroVirology. 2017;23(3):508-510. doi:10.1007/s13365-017-0517-0

27. Knox KK, Harrington DP, Carrigan DR. Fulminant human herpesvirus six encephalitis in a human immunodeficiency virus-infected infant. J Med Virol. 1995; 45(3):288-292. doi:10.1002/jmv.1890450309.

28. Berzero G, Campanini G, Vegezzi E, et al. Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021; 8(2):e942. doi:10.1212/NXI.0000000000000942.

29. Mendel I, Bertin C, Delaporte B, Maguer D, et al. Fulminant hepatitis in neonates with human herpesvirus 6 infection. Pediatr. Infect. Dis. J. 1995; 14:993-997.

30. Tajiri H., Tanaka-Taya K, Ozaki Y, et al. Chronic hepatitis in an infant, in association with human herpesvirus-6 infection. J. Pediatr. 1997;131:473-475.

31. De Rose DU, Auriti C, Lozzi S, et al. Severe herpes virus 6 interstitial pneumonia in an infant with three variants in genes predisposing to lung disease. J Med Virol. 2021; 93(8):5182-5187. doi:10.1002/jmv.27016

32. Balakrishna JP, Bhavsar T, Nicolae A, Raffeld M, Jaffe ES, Pittaluga S. 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. doi:10.1097/PAS.0000000000001121.

33. Portolani M, Cermelli C, Meacci M, et al. Primary infection by HHV-6 variant B associated with a fatal case of hemophagocytic syndrome. New Microbiol. 1997; 20(1):7-11.

34. Rahman AU, Baig F, Javid Chaudhary UI, Ashraf MB, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated With Human Herpesvirus-6 (HHV-6) Infection in an Immunocompetent Adult: A Case Report. Cureus. 2024. 16(2), e54299. doi:10.7759/cureus.54299.

35. Rossi C, Delforge ML, Jacobs F, et al. Fatal primary infection due to human herpesvirus 6 variant A in a renal transplant recipient. Transplantation. 2001; 71(2):288-292. doi:10.1097/00007890-200101270-00021.

36. Luppi M, Barozzi P, Garber R, et al. Expression of human herpesvirus-6 antigens in benign and malignant lymphoproliferative diseases. Am J Pathol. 1998; 153(3):815-823. doi:10.1016/S0002-9440(10)65623-4.

37. Maeda A, Sata T, Enzan H, et al. The evidence of human herpesvirus 6 infection in the lymph nodes of Hodgkin's disease. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1993; 423(1):71-75. doi:10.1007/BF01606435.

38. Rojo J, Ferrer Argote VE, Klueppelberg U, et al. Semiquantitative in situ hybridization and immunohistology for antigen expression of human herpesvirus-6 in various lymphoproliferative diseases. In Vivo. 1994; 8(4):517-526.

39. Crawford JR, Santi MR. Thorarinsdottir HK, Cornelison R, et al. Detection of human herpesvirus-6 variants in pediatric brain tumors: Association of viral antigen in low grade gliomas. Journal of Clinical Virology. 46, 37-42. doi:10.1016/j.jcv.2009.05.011

40. Wells MJ, Jacobson S, Levine PH. An evaluation of HHV-6 as an etiologic agent in Hodgkin lymphoma and brain cancer using IARC criteria for oncogenicity. Infect Agent Cancer. 2019; 14:31. Published 2019 Nov 5. doi:10.1186/s13027-019-0248-3.

41. Yoshimoto, Goichi et al. Human Herpes Virus-6—Associated Encephalitis/Myelitis Mimicking Calcineurin Inhibitor—Induced Pain Syndrome in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2018. Volume 24, Issue 12, 2540 — 2548.

42. Feldstein AE, Razonable RR, Boyce TG, et al. Prevalence and clinical significance of human herpesviruses 6 and 7 active infection in pediatric liver transplant patients. Pediatr Transplant. 2003; 7(2):125-129. doi:10.1034/j.1399-3046.2003.00028.x.

43. Антонова, Т.В. Реактивация цитомегаловирусной инфекции, инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6 типа и Эпштейна — Барр, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей / Т.В. Антонова, О.Е. Побегалова, О.В. Горчакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2023. — Т. 15, № 4. — С. 62—69. doi:10.22625/2072-6732-2023-15-4-62-69

44. Zerr DM, Ogata M. HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation 2014., p 217—234. In Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D (ed), Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7, 3rd ed. Elsevier, New York, NY. doi:10.1016/B978-0-444-62703-2.00013-6

45. Phan TL, Lautenschlager I, Razonable RR, Munoz FM. HHV-6 in liver transplantation: A literature review. Liver Int. 2018; 38(2):210-223. doi:10.1111/liv.13506.

46. Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, Gaillard WD. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. Epilepsy Res. 2019; 153:34-39. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.016.

47. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. Clin Microbiol Rev. 2020; 34(1):e00143-20. Published 2020 Nov 11. doi:10.1128/CMR.00143-20.

48. Wang JQ, Yang HY, Shao X., Jiang XY, Li JM. Latent, Early or Late Human Herpes Virus-6B Expression in Adult Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Association of Virus Life Cycle with Inflammatory Cytokines in Brain Tissue and Cerebral Spinal Fluid. Neuroscience. 2022; 504, 21—32. doi:10.1016/j.neuroscience.2022.08.021.

49. Sokolovska L, Cistjakovs M, Matroze A, Murovska M, Sultanova A. From Viral Infection to Autoimmune Reaction: Exploring the Link between Human Herpesvirus 6 and Autoimmune Diseases. Microorganisms. 2024; 12(2):362. Published 2024 Feb 9. doi:10.3390/microorganisms12020362.

50. Caselli E, Zatelli MC, Rizzo R, et al. Virologichyr and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. PLoS Pathog. 2012; 8(10):e1002951. doi:10.1371/journal.ppat.1002951.

51. Seyyedi N, Dehbidi GR, Karimi M, et al. Human Herpesvirus 6A Active Infection in Patients with Autoimmune Hashimotos Thyroiditis. Braz. J. Infect. Dis. 2019, 23, 435—440.

52. Sultanova A, Cistjakovs M, Gravelsina S, et al. Association of active human herpesvirus-6 (HHV-6) infection with autoimmune thyroid gland diseases. Clin Microbiol Infect. 2017;23(1):50.e1-50.e5. doi:10.1016/j.cmi.2016.09.023.

53. Skuja S, Svirskis S, Murovska M. Human Herpesvirus-6 and -7 in the Brain Microenvironment of Persons with Neurological Pathology and Healthy People. Int J Mol Sci. 2021; 22(5):2364. doi:10.3390/ijms22052364.

54. Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. Neurology. 2003; 61(10):1405-1411. doi:10.1212/01.wnl.0000094357.10782.f9.

55. Fox JD, Briggs M, Ward PA, Tedder RS. Human herpesvirus 6 in salivary glands. Lancet. 1990; 336(8715):590-593. doi:10.1016/0140-6736(90)93392-3.

56. Robert C, Aubin JT, Visse B, Fillet AM, Huraux JM, Agut H. Difference in permissiveness of human fibroblast cells to variants A and B of human herpesvirus-6. Res Virol. 1996;147(4):219-225. doi:10.1016/0923-2516(96)89652-x.

57. Grivel, JC, Santoro F, Chen S, Faga G, Malnati MS, et al. Pathogenic effects of human herpesvirus 6 in human lymphoid tissue ex vivo. J. Virol. 2003. 77:8280-8289. doi:10.1128/JVI.77.15.8280-8289.2003.

58. Rizzo R, Soffritti I, D'Accolti M, Bortolotti D, et al. HHV-6A/6B Infection of NK Cells Modulates the Expression of miRNAs and Transcription Factors Potentially Associated to Impaired NK Activity. Front. Microbiol. 2017, 8, 2143. doi:10.3389/fmicb.2017.02143.

59. Kondo K, Kondo T, Okuno T, Takahashi M, Yamanishi K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. J Gen Virol. 1991; 72 (Pt 6):1401-1408. doi:10.1099/0022-1317-72-6-1401.

60. Caruso A, Caselli E, Fiorentini S, Rotola A, Prandini A, et al. U94 of human herpesvirus 6 inhibits in vitro angiogenesis and lymphangiogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2009. 106, 20446—20451. doi:10.1073/pnas.0905535106.

61. Zhen Z, Bradel-Tretheway B, Sumagin S, Bidlack JM, Dewhurst S. The human herpesvirus 6 G protein-coupled receptor homolog U51 positively regulates virus replication and enhances cell-cell fusion in vitro. Journal of Virology. 2005. 79: 11914-24. doi:10.1128/Jvi.79.18.11914-11924.2005.

62. Bronisz E, Kurkowska-Jastrzębska I. Matrix Metalloproteinase 9 in Epilepsy: The Role of Neuroinflammation in Seizure Development. Mediators Inflamm. 2016; 2016:7369020. doi:10.1155/2016/7369020.

63. Kaufer BB, Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. Curr Opin Virol. 2014; 9:111-118. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.010.

64. Arbuckle JH, Medveczky MM, Luka J, et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(12):5563-5568. doi:10.1073/pnas.0913586107.

65. Gravel A, Hall CB, Flamand L. Sequence analysis of transplacentally acquired human herpesvirus 6 DNA is consistent with transmission of a chromosomally integrated reactivated virus. J Infect Dis. 2013; 207(10):1585-1589. doi:10.1093/infdis/jit060.

66. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. Pediatrics. 2008; 122(3):513-520. doi:10.1542/peds.2007-2838.

67. Dantuluri KL, Konvinse KC, Crook J, Thomsen IP, Banerjee R: Human herpesvirus 6 detection during the evaluation of sepsis in infants using the FilmArray meningitis/encephalitis panel. J Pediatr. 2020, 223:204-206. doi:10.1016/j.jpeds.2020.03.023.

68. Kharbat AF, Lakshmi-Narasimhan M, Bhaskaran S, Parat S. Incidental Detection of Human Herpesvirus-6 in Cerebrospinal Fluid Analysis: To Treat or Not to Treat?. Cureus. 2022; 14(6):e25629. Published 2022 Jun 3. doi:10.7759/cureus.25629.

69. Dagna L, Pritchett JC, Lusso P. Immunomodulation and immunosuppression by human herpesvirus 6A and 6B. Future Virol. 2013; 8(3):273-287. doi:10.2217/fvl.13.7.

70. Luppi M, Barozzi P, Morris C, et al. Human herpesvirus 6 latently infects early bone marrow progenitors in vivo. J Virol. 1999; 73(1):754-759. doi:10.1128/JVI.73.1.754-759.1999.

References

1. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Human herpesviruses 6A, 6B, and 7. Microbiology Spectrum 2016; 4(3):DMIH2-0007-2015. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0007-2015.

2. Caselli E, D'Accolti M, Caccuri F, et al. The U94 Gene of Human Herpesvirus 6: A Narrative Review of Its Role and Potential Functions. Cells. 2020; 9(12):2608. Published 2020 Dec 4. doi:10.3390/cells9122608.

3. Biberfeld P, Kramarsky B, Salahuddin SZ, Gallo RC. Ultrastructural characterization of a new human B lymphotropic DNA virus (human herpesvirus 6) isolated from patients with lymphoproliferative disease. Journal of the National Cancer Institute. 1987; 79(5):933-941.

4. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, Diluca D, Flamand L, Frenkel N, Gallo R, Gompels

UA, Hollsberg P, Jacobson S, Luppi M, Lusso P, Malnati M, Medveczky P, Mori Y, Pellett PE, Pritchett JC, Yamanishi K, Yoshikawa T. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. Archives of Virology. 2014; 159:863–870. doi: 10.1007/s00705-013-1902-5.

5. Zou P, Isegawa Y, Nakano K, Haque M, Horiguchi Y, Yamanishi K. Human herpesvirus 6 open reading frame U83 encodes a functional chemokine. Journal of Virology. 1999; 73(7):5926-5933. doi:10.1128/JVI.73.7.5926-5933.1999.

6. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections Clinical microbiology reviews. 2015;28(2):313-335. doi:10.1128/CMR.00122-14.

7. Gompels UA, Macaulay HA. Characterization of human telomeric repeat sequences from human herpesvirus 6 and relationship to replication. J Gen Virol. Journal of General Virology. 1995; 76 (Pt 2):451-458. doi:10.1099/0022-1317-76-2-451.

8. Cuende JI, Ruiz J, Civeira MP, et al. High prevalence of HHV-6 DNA in peripheral blood mononuclear cells of healthy individuals detected by nested-PCR. Journal of Medical Virology. 1994; 43:115–118. doi:10.1002/jmv.1890430203.

9. Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. Journal of clinical microbiology. 1989; 27:651–653. doi:10.1128/jcm.27.4.651-653.1989.

10. Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. Current opinion in virology. 2014; 9:91-96. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.013.

11. Levy JA, Ferro F, Greenspan D, Lennette ET. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. Lancet. 1990; 335(8697):1047-1050. doi:10.1016/0140-6736(90)92628-u.

12. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. The New England Journal of Medicine. 2005; 352(8):768-776. doi:10.1056/NEJMoa042207.

13. Nikolsky MA, Vyazovaya AA, Vedernikov VE, et al. Molecular and biological characteristics of human herpes virus type 6 in patients with different variants of the disease course. Pediatria. Journal named after G.N. Speransky. 2019; 98(1):53-56. (In Russ.) doi:10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56.

14. Bates M, Monze M, Bima H, et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. Journal of Medical Virology. 2009; 81(5):779-789. doi:10.1002/jmv.21455.

15. Maeda T, Okuno T, Hayashi K, et al. Outcomes of infants whose mothers are positive for human herpesvirus-6 DNA within the genital tract in early gestation. 1997. Acta Paediatrica. Japan. 39:653–657.

16. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. Clin Microbiol Rev. 2005; 18(1):217-245. doi:10.1128/CMR.18.1.217-245.2005.

17. Knowles WA, Gardner SD. High prevalence of antibody to human herpesvirus-6 and seroconversion associated with rash in two infants. Lancet. 1988; 2(8616):912-913. doi:10.1016/s0140-6736(88)92522-6.

18. Tarhan G, Yilmaz N, Ilhan F, Çeliker H, Cesur S, et al. Prevalence of Human Herpes Virus 6 (HHV-6) in Patients with Hemodialysis. Journal of infectious disease and therapy. 2015; 3:224. doi:10.4172/2332-0877.1000224.

19. Ishikawa K, Hasegawa K, Naritomi T, et al. Prevalence of herpesviridae and hepatitis virus sequences in the livers of patients with fulminant hepatitis of unknown etiology in Japan. Journal of Gastroenterology. 2002; 37:523-530.

20. Melekhina EV, Znojko OO, Abramov DD, et. al K voprosu o formirovanii bessimptomnyh form infekcii, vyzvannoj virusom gerpesa cheloveka 6A/V, u detej/ Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenie. 2020; 9; 1(32): 78-87. (In Russ.)

21. Nastke MD, Becerra A, Yin L, Dominguez-Amorocho O, Gibson L, Stern LJ, Calvo-Calle JM. Human CD4+ T cell response to human herpesvirus 6. Journal of Virology. 2012; 86:4776–4792.

22. Borghesi A, Cipelletti P, Maragliano R, Manzoni P, Stronati M. Human herpesvirus-6 associated neonatal urticaria multiforme. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013; 98(5):F450. doi:10.1136/archdischild-2012-301995.

23. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. Lancet. 1988;1(8594):1065-1067. doi:10.1016/s0140-6736(88)91893-4.

24. Mullins TB, Krishnamurthy K. Roseola Infantum. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2023.

25. Kim F, Reichman V, Hooven TA. Human Herpesvirus-6 Meningitis in a Premature Infant with Fevers: A Case and Literature Review. Clinical Medicine Insights-Case Reports. 2020; 13:1179547620912952. doi:10.1177/1179547620912952

26. Baumer T, Fry C, Luppe S, Gunawardena H, Sieradzan K. Human herpes virus-6 encephalitis causing severe anterograde amnesia associated with rituximab, azathioprine and prednisolone combination therapy for dermatomyositis. Journal of NeuroVirology. 2017;23(3):508-510. doi:10.1007/s13365-017-0517-0

27. Knox KK, Harrington DP, Carrigan DR. Fulminant human herpesvirus six encephalitis in a human immunodeficiency virus-infected infant. J Med Virol. 1995; 45(3):288-292. doi:10.1002/jmv.1890450309.

28. Berzero G, Campanini G, Vegezzi E, et al. Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021; 8(2):e942. doi:10.1212/NXI.0000000000000942.

29. Mendel I, Bertin C, Delaporte B, Maguer D, et al. Fulminant hepatitis in neonates with human herpesvirus 6 infection. Pediatr. Infect. Dis. J. 1995; 14:993-997.

30. Tajiri H., Tanaka-Taya K, Ozaki Y, et al. Chronic hepatitis in an infant, in association with human herpesvirus-6 infection. J. Pediatr. 1997;131:473-475.

31. De Rose DU, Auriti C, Lozzi S, et al. Severe herpes virus 6 interstitial pneumonia in an infant with three variants in genes predisposing to lung disease. J Med Virol. 2021; 93(8):5182-5187. doi:10.1002/jmv.27016

32. Balakrishna JP, Bhavsar T, Nicolae A, Raffeld M, Jaffe ES, Pittaluga S. 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. doi:10.1097/PAS.0000000000001121.

33. Portolani M, Cermelli C, Meacci M, et al. Primary infection by HHV-6 variant B associated with a fatal case of hemophagocytic syndrome. New Microbiol. 1997; 20(1):7-11.

34. Rahman AU, Baig F, Javid Chaudhary UI, Ashraf MB, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated With Human Herpesvirus-6 (HHV-6) Infection in an Immunocompetent Adult: A Case Report. Cureus. 2024. 16(2), e54299. doi:10.7759/cureus.54299.

35. Rossi C, Delforge ML, Jacobs F, et al. Fatal primary infection due to human herpesvirus 6 variant A in a renal transplant recipient. Transplantation. 2001; 71(2):288-292. doi:10.1097/00007890-200101270-00021.

36. Luppi M, Barozzi P, Garber R, et al. Expression of human herpesvirus-6 antigens in benign and malignant lymphoproliferative diseases. Am J Pathol. 1998; 153(3):815-823. doi:10.1016/S0002-9440(10)65623-4.

37. Maeda A, Sata T, Enzan H, et al. The evidence of human herpesvirus 6 infection in the lymph nodes of Hodgkin's dis-

ease. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1993; 423(1):71-75. doi:10.1007/BF01606435.

38. Rojo J, Ferrer Argote VE, Klueppelberg U, et al. Semiquantitative in situ hybridization and immunohistology for antigen expression of human herpesvirus-6 in various lymphoproliferative diseases. In Vivo. 1994; 8(4):517-526.

39. Crawford JR, Santi MR. Thorarinsdottir HK, Cornelison R, et al. Detection of human herpesvirus-6 variants in pediatric brain tumors: Association of viral antigen in low grade gliomas. Journal of Clinical Virology. 46, 37-42. doi:10.1016/j.jcv.2009.05.011

40. Wells MJ, Jacobson S, Levine PH. An evaluation of HHV-6 as an etiologic agent in Hodgkin lymphoma and brain cancer using IARC criteria for oncogenicity. Infect Agent Cancer. 2019; 14:31. Published 2019 Nov 5. doi:10.1186/s13027-019-0248-3.

41. Yoshimoto, Goichi et al. Human Herpes Virus-6—Associated Encephalitis/Myelitis Mimicking Calcineurin Inhibitor—Induced Pain Syndrome in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2018. Volume 24, Issue 12, 2540 — 2548.

42. Feldstein AE, Razonable RR, Boyce TG, et al. Prevalence and clinical significance of human herpesviruses 6 and 7 active infection in pediatric liver transplant patients. Pediatr Transplant. 2003; 7(2):125-129. doi:10.1034/j.1399-3046.2003.00028.x.

43. Antonova TV, Pobegalova OE, Gorchakova OV, et al. Reactivation of cytomegalovirus, human herpes virus, and Epstein-Barr virus infections after hemapoietic stem cell transplantation in children. Journal Infectology. 2023;15(4):62-69. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-4-62-69

44. Zerr DM, Ogata M. HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation 2014., p 217—234. In Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D (ed), Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7, 3rd ed. Elsevier, New York, NY. doi:10.1016/B978-0-444-62703-2.00013-6

45. Phan TL, Lautenschlager I, Razonable RR, Munoz FM. HHV-6 in liver transplantation: A literature review. Liver Int. 2018; 38(2):210-223. doi:10.1111/liv.13506.

46. Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, Gaillard WD. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. Epilepsy Res. 2019; 153:34-39. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.016.

47. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. Clin Microbiol Rev. 2020; 34(1):e00143-20. Published 2020 Nov 11. doi:10.1128/CMR.00143-20.

48. Wang JQ, Yang HY, Shao X., Jiang XY, Li JM. Latent, Early or Late Human Herpes Virus-6B Expression in Adult Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Association of Virus Life Cycle with Inflammatory Cytokines in Brain Tissue and Cerebral Spinal Fluid. Neuroscience. 2022; 504, 21—32. doi:10.1016/j.neuroscience.2022.08.021.

49. Sokolovska L, Cistjakovs M, Matroze A, Murovska M, Sultanova A. From Viral Infection to Autoimmune Reaction: Exploring the Link between Human Herpesvirus 6 and Autoimmune Diseases. Microorganisms. 2024; 12(2):362. Published 2024 Feb 9. doi:10.3390/microorganisms12020362.

50. Caselli E, Zatelli MC, Rizzo R, et al. Virologichyr and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. PLoS Pathog. 2012; 8(10):e1002951. doi:10.1371/journal.ppat.1002951.

51. Seyyedi N, Dehbidi GR, Karimi M, et al. Human Herpesvirus 6A Active Infection in Patients with Autoimmune Hashimotos Thyroiditis. Braz. J. Infect. Dis. 2019, 23, 435—440.

52. Sultanova A, Cistjakovs M, Gravelsina S, et al. Association of active human herpesvirus-6 (HHV-6) infection with autoimmune thyroid gland diseases. Clin Microbiol Infect. 2017;23(1):50.e1-50.e5. doi:10.1016/j.cmi.2016.09.023.

53. Skuja S, Svirskis S, Murovska M. Human Herpesvirus-6 and -7 in the Brain Microenvironment of Persons with Neurological Pathology and Healthy People. Int J Mol Sci. 2021; 22(5):2364. doi:10.3390/ijms22052364.

54. Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. Neurology. 2003; 61(10):1405-1411. doi:10.1212/01.wnl.0000094357.10782.f9.

55. Fox JD, Briggs M, Ward PA, Tedder RS. Human herpesvirus 6 in salivary glands. Lancet. 1990; 336(8715):590-593. doi:10.1016/0140-6736(90)93392-3.

56. Robert C, Aubin JT, Visse B, Fillet AM, Huraux JM, Agut H. Difference in permissiveness of human fibroblast cells to variants A and B of human herpesvirus-6. Res Virol. 1996;147(4):219-225. doi:10.1016/0923-2516(96)89652-x.

57. Grivel, JC, Santoro F, Chen S, Faga G, Malnati MS, et al. Pathogenic effects of human herpesvirus 6 in human lymphoid tissue ex vivo. J. Virol. 2003. 77:8280-8289. doi:10.1128/JVI.77.15.8280-8289.2003.

58. Rizzo R, Soffritti I, D'Accolti M, Bortolotti D, et al. HHV-6A/6B Infection of NK Cells Modulates the Expression of miRNAs and Transcription Factors Potentially Associated to Impaired NK Activity. Front. Microbiol. 2017, 8, 2143. doi:10.3389/fmicb.2017.02143.

59. Kondo K, Kondo T, Okuno T, Takahashi M, Yamanishi K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. J Gen Virol. 1991; 72 (Pt 6):1401-1408. doi:10.1099/0022-1317-72-6-1401.

60. Caruso A, Caselli E, Fiorentini S, Rotola A, Prandini A, et al. U94 of human herpesvirus 6 inhibits in vitro angiogenesis and lymphangiogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2009. 106, 20446—20451. doi:10.1073/pnas.0905535106.

61. Zhen Z, Bradel-Tretheway B, Sumagin S, Bidlack JM, Dewhurst S. The human herpesvirus 6 G protein-coupled receptor homolog U51 positively regulates virus replication and enhances cell-cell fusion in vitro. Journal of Virology. 2005. 79: 11914-24. doi:10.1128/Jvi.79.18.11914-11924.2005.

62. Bronisz E, Kurkowska-Jastrzębska I. Matrix Metalloproteinase 9 in Epilepsy: The Role of Neuroinflammation in Seizure Development. Mediators Inflamm. 2016; 2016:7369020. doi:10.1155/2016/7369020.

63. Kaufer BB, Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. Curr Opin Virol. 2014; 9:111-118. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.010.

64. Arbuckle JH, Medveczky MM, Luka J, et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(12):5563-5568. doi:10.1073/pnas.0913586107.

65. Gravel A, Hall CB, Flamand L. Sequence analysis of transplacentally acquired human herpesvirus 6 DNA is consistent with transmission of a chromosomally integrated reactivated virus. J Infect Dis. 2013; 207(10):1585-1589. doi:10.1093/infdis/jit060.

66. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. Pediatrics. 2008; 122(3):513-520. doi:10.1542/peds.2007-2838.

67. Dantuluri KL, Konvinse KC, Crook J, Thomsen IP, Banerjee R: Human herpesvirus 6 detection during the evaluation of sepsis in infants using the FilmArray meningitis/encephalitis panel. J Pediatr. 2020, 223:204-206. doi:10.1016/j.jpeds.2020.03.023.

68. Kharbat AF, Lakshmi-Narasimhan M, Bhaskaran S, Parat S. Incidental Detection of Human Herpesvirus-6 in Cerebrospinal Fluid Analysis: To Treat or Not to Treat?. Cureus. 2022; 14(6):e25629. Published 2022 Jun 3. doi:10.7759/cureus.25629.

69. Dagna L, Pritchett JC, Lusso P. Immunomodulation and immunosuppression by human herpesvirus 6A and 6B. Future Virol. 2013; 8(3):273-287. doi:10.2217/fvl.13.7.

70. Luppi M, Barozzi P, Morris C, et al. Human herpesvirus 6 latently infects early bone marrow progenitors in vivo. *J Virol*. 1999; 73(1):754-759. doi:10.1128/JVI.73.1.754-759.1999.

Авторский коллектив:

Дроздовская Полина Андреевна — лаборант-исследователь отдела патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; студентка Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; e-mail: drozdovskaya.p@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий отделом патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; профессор кафедры Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; руководитель центра инфекционной патологии на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; e-mail: zinserling@yandex.ru