

Е.В. Мелёхина^{1*}, А.Д. Музыка^{1,2}, М.Ю. Калугина¹,
А.В. Горелов¹, О.Л. Чугунова²

¹ — Клинический отдел инфекционной патологии ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

² — Кафедра госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА

E.V. Melehina^{1*}, A.D. Muzyka^{1,2}, M.Ju. Kalugina¹,
A.V. Gorelov¹, O.L. Chugunova²

¹ — Clinical department of infectious diseases, Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology», Moscow, Russian Federation

² — Department of hospital Pediatrics № 1 pediatric faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

CURRENT CONCEPT OF HUMAN HERPESVIRUS TYPE 6 INFECTION

Резюме

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 типа, относящегося к β -герпесвирусам, широко распространена и активно изучается в последние годы в связи с несовершенством диагностики, а также участием в формировании хронической соматической патологии. Согласно международной классификации, принятой в 2012 г., вирус герпеса человека 6А типа и вирус герпеса человека 6В типа являются самостоятельными таксономическими единицами, которые различаются по последовательности нуклеотидов, строению, эпидемиологии, возрасту инфицирования, особенностям течения, чувствительности к терапии. В обзоре приведены современные данные о клинических проявлениях, способах диагностики и терапии инфекции вируса герпеса человека 6 типа в разном возрасте.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6 типа, изоляты типа А и В вируса герпеса человека 6 типа, противовирусная терапия

Abstract

Human herpes virus type 6 infection is widely distributed. It is extensively studied recent years due to the imperfection of diagnostics, as well as participation in the formation of chronic somatic pathology. According to the international classification 2012, the human herpes virus 6A and human herpesvirus 6B are separate taxonomic units, which vary in sequence of nucleotides, structure, epidemiology, age of infection, the characteristics of flow, sensitivity to therapy. The review contains current data on clinical manifestations, methods of diagnosis and therapy of human herpes virus 6 infection at different ages.

Key words: human herpes virus type 6, isolates A and B of human herpesvirus type 6, antiviral therapy

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19

HLA — человеческий лейкоцитарный антиген, IgG — иммуноглобулины G, IgM — иммуноглобулины M, Th — Т-хелперы, ВГЧ-6А — вирус герпеса человека 6А типа, ВГЧ-6В — вирус герпеса человека 6В типа, ВГЧ-8 — вирус герпеса человека 8 типа, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВПГ-1 — вирус простого герпеса 1 типа, ВПГ-2 — вирус простого герпеса 2 типа, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, ГВИ — герпесвирусная инфекция, ИФА — иммуноферментный анализ, ИФН — интерфероны, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, хВГЧ-6 — хромосомная интеграция ВГЧ-6, ЦМВ — цитомегаловирус

Семейство герпесвирусов широко распространено в природе и представлено более чем 100 видами. Вирусы данной группы поражают не только человека, но и других млекопитающих, а также земноводных и пресмыкающихся. Представители семейства характеризуются пантропностью к органам и тканям, пожизненной персистенцией в организме, способно-

стью вызывать многообразные манифестные формы (табл. 1) [2].

Все герпесвирусы человека могут быть подразделены на три основных подсемейства, которые отличаются по структуре генома, тропизму к клеткам хозяина, спектру активности и способности к латенции.

*Контакты. E-mail: e.melekhina@mail.ru. Телефон: (495) 672-11-58

Таблица 1. Характеристика семейства герпесвирусов человека (Paludan S.R. et al., 2011; West J.A. et al., 2011)

Название	Подсеме-йство	Тип инфицируемых клеток		Патофизиология
		Литическая инфекция	Латентная инфекция	
Вирус простого герпеса 1 типа	α	Эпителиальные клетки	Нейроны	Орофациальные инфекции, энцефалит
Вирус простого герпеса 2 типа	α	Эпителиальные клетки	Нейроны	Генитальные и неонатальные инфекции
Вирус ветряной оспы	α	Эпителиальные клетки	Нейроны	Ветряная оспа, опоясывающий лишай
Вирус Эпштейна-Барр	γ	В-клетки, эпителиальные клетки	В-клетки	Инфекционный мононуклеоз, лимфома, карцинома
Цитомегаловирус	β	Макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки	Макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки	Врожденные инфекции, ретинит, гепатит
Вирус герпеса человека 6 типа (А, В)	β	CD4+ Т-клетки	Моноциты, макрофаги	Внезапная экзантема
Вирус герпеса человека 7 типа	β	Т-клетки	Т-клетки	Внезапная экзантема
Вирус герпеса человека 8 типа	γ	Лимфоциты, плазмацитоидные дендритные клетки	Лимфоциты, плазмацитоидные дендритные клетки	Саркома Капоши

Альфа-герпесвирусы 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-герпесвирусы (вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8)), способны инфицировать моноциты и приводить к нарушению апоптоза клеток хозяина при латентной инфекции. Бета-герпесвирусы 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 [2]. 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.

Согласно новой международной классификации, принятой в 2012 г., вирус герпеса человека 6А типа (ВГЧ-6А) и вирус герпеса человека 6В типа (ВГЧ-6В) являются самостоятельными таксономическими единицами. Вирусы различаются по эпидемиологии, строению, времени инфицирования, клиническим проявлениям, последовательности нуклеотидов (геном идентичен в диапазоне от 75 до 95% в зависимости от сравниваемого гена [5]). ВГЧ-6В описан как более нейровирулентный, может являться этиологическим фактором развития энцефалита, отторжения трансплантата, внезапной экзантемы [10]. Вирусы обладают различной чувствительностью к терапии, в частности, к интерферонам (ИФН). В 2004 году группой ученых из Канады на приме-

ре первичных изолятов и лабораторных штаммов была продемонстрирована резистентность ВГЧ-6В к ИФН α/β, при выраженном противовирусном эффекте по отношению к ВГЧ-6А.

Особенности репликативного цикла ВГЧ-6

Репликация ВГЧ-6 является классическим вариантом репликации β-герпесвирусов. состоит из нескольких этапов. В настоящий момент определен тетрамерный комплекс вирусных лигандов (гликопротеины Н, L, Q1 и Q2) благодаря которому вирус прикрепляется к клетке хозяина. После высвобождения ДНК вируса в нуклеоплазму транскрибируются гены ранних (Е) и поздних (L) антигенов вируса. Репликация генома происходит после синтеза Е белков, которые обладают ферментативной активностью для метаболизма нуклеотидов и синтеза ДНК. Дочерняя ДНК образуется в виде конкатемерных нитей (конкатемер — фрагмент ДНК, составленный из повторяющихся нуклеотидных последовательностей, соединенных «голова» к «хвосту»). Полный цикл репликации, который длится около 3 дней, оказывает серьезное влияние на функции и морфологию клетки-хозяина. Зараженные клетки, в конечном счете, погибают путем апоптоза и/или некроза [2, 9].

В 1993 г. Lurpi и соавторы продемонстрировали присутствие полноразмерного интегрального генома ВГЧ-6 или его части в ДНК свежеизолированных мононуклеарах периферической крови. Данное состояние было обозначено как хромосомная интеграция ВГЧ-6 (хиВГЧ-6, СИННВ-6) [6]. Ковалентная связь между вирусной и клеточной ДНК возника-

ет в субтеломерных областях хромосом, вероятно, по механизму гомологичной рекомбинации. Данный феномен был описан для ВГЧ-6А и ВГЧ-6В и встречается у 0,2-1% населения развитых стран. Он рассматривается некоторыми авторами как основной путь латенции ВГЧ-6. Первичная инфекция может привести к накоплению вируса в организме хозяина, интеграции в его герминативные клетки и передаче потомству. Кроме того, хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 способен к реактивации, продукции вирусных частиц, белков, и даже передаче вирионов. Это доказывает тесную связь между хромосомной интеграцией, латенцией и реактивацией [9, 17].

Особенности взаимодействия ВГЧ-6 с иммунной системой организма хозяина

В момент инфицирования ВГЧ-6 инфекция способна к стимуляции эффекторов врожденного иммунитета: повышению секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1, фактор некроза опухоли альфа и ИФН- α в мононуклеарах периферической крови, стимулирует выработку натуральных киллеров, связанных с интерлейкином 15, который способствует развитию инфекции.

Специфический иммунный ответ к ВГЧ-6 у пациентов с первичной инфекцией проявляется наработкой специфических иммуноглобулинов М (IgM) в течение первой недели и их последующее исчезновение после 1 месяца, в то время как иммуноглобулины G (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. Например, усиление активности провоспалительных цитокинов в мононуклеарах периферической крови связано с подавлением синтеза интерлейкина 2 и последующим снижением активности Т-клеток. Соответственно, ВГЧ-6 провоцирует сдвиг Т-хелперов (Th) с Th1 на Th2, стимулируя интерлейкин 10 и подавляя интерлейкин 12.

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 ко-фактора вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдрома приобретен-

ного иммунодефицита (СПИД) остается предметом дискуссии [16, 25]. 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.

Кроме того, ВГЧ-6-инфекция стимулирует реактивацию ВЭБ из состояния латенции, а также, как и экспрессию человеческого эндогенного ретровируса K-18 [9].

Роль генетического полиморфизма человека в развитии герпесвирусной инфекции (ГВИ) продемонстрирована при различных заболеваниях. Известно, после инфицирования Herpes zoster, чаще в детском возрасте, развивается ветряная оспа. Затем вирус может длительно оставаться латентным в нервной ткани, и иногда реактивируется на фоне иммуносупрессии и старения с развитием опоясывающего лишая. Crosslin D.R. и соавторами выявлен регион некодирующих генов HCP5 главного комплекса гистосовместимости. Этот ген является эндогенным ретровирусом и, скорее всего, влияет на вирусную активность, что обеспечивает развитие опоясывающего герпеса [13].

В 2014 году опубликовано сообщение о том, что связи с риском развития и рецидивирования ВПГ 1 типа-энцефалита может быть связан с дефицитом Toll-like рецепторов 3 (TLR3) [21].

Таким образом, развитие различных клинических форм ГВИ вообще, и ВГЧ-6 инфекции в частности, связано не только с особенностями самого вируса и его влияние на иммунную систему, но и генетическим полиморфизмом распознающих систем организма хозяина.

Клиническая картина

Впервые клиническая картина первичной инфекции ВГЧ-6 (внезапная экзантема) была описана американским педиатром Загорским в 1920 году и получила название детская розеола (roseola infantum) [31], а в 1921 г. американские ученые Видер и Гемпельман ввели термин — «внезапная экзантема» (exanthema subitum) [28]. Позже этиологию заболевания приписывали энтеровирусной инфекции. Однако в 1988 году Yamanishi K. было доказано, что внезапная экзантема является острой формой инфекции ВГЧ-6 [29]. С течением времени появилось много данных в зарубежной литературе о роли вируса в развитии фебрильных судорожных приступов у детей. Согласно нашим данным, острые

формы ВГЧ-6 у детей в условиях инфекционного стационара протекают с развитием внезапной экзантемы, фебрильных приступов, афтозного стоматита, мононуклеозоподобного синдрома или лихорадки без очага инфекции [4]. Более чем у половины детей с фебрильными судорожными приступами выявляются маркеры активной ВГЧ-6 инфекции в крови.

На сегодняшний день считается доказанной роль ВГЧ-6 в формировании инфекционного мононуклеоза, который имеет свои клинические особенности по сравнению с инфекционным мононуклеозом, вызванным ЦМВ и ВЭБ. У детей инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с ВГЧ 6 типа, характеризуется непродолжительной фебрильной лихорадкой, умеренно выраженными симптомами интоксикации, умеренной лимфоаденопатией, ангиной, с наложениями или без таковых, умеренным увеличением печени, и, в половине случаев, селезенки. У трети больных возникает сыпь. Основными гематологическими изменениями в клиническом анализе крови являются умеренный лейкоцитоз, на первой неделе часто нейтрофильного характера, лимфоцитоз в разгаре болезни, тромбоцитоз на второй неделе болезни, значительное ускорение СОЭ, а также появление атипичных мононуклеаров у половины больных на 1-2 неделе заболевания [7].

В связи с тем, что ВГЧ-6 является близким по своему строению и свойствам к ЦМВ, играющему важную роль в формировании перинатальной патологии, обсуждается его роль в патологии плода и новорожденных. Так, Калугиной М.Ю. в 2009 году маркеры ВГЧ-6 были обнаружены в органах и тканях детей, умерших от тяжелой неонатальной патологии. Наблюдалась моноинфекция, а также сочетание с ВЭБ, ЦМВ, вирусом краснухи. Антигены ВГЧ-6 определялись значительно чаще, чем антигены других герпес-вирусов, выявлялись в сердечной мышце, печени и головном мозге. Проведенные исследования показали роль ВГЧ-6 и других герпесвирусов 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 [3, 14].

Caserta M.T. и соавторы в 2014 году провели исследование, целью которого была оценка влияния врожденной инфекции ВГЧ-6 на интеллектуальное и психомоторное развитие детей первого года жизни. Наблюдалось 299 детей с периода новорожденности до 2,5 лет. Было установлено, что врожденная инфекция ВГЧ-6 не оказывает влияния на интеллектуальное развитие и может вызывать негрубую задержку психомоторных навыков [12].

Врожденная инфекция ВГЧ-6 обнаруживается у 1% новорожденных [15] и часто протекает бессим-

птомно. По некоторым данным, среди пациентов с врожденной инфекцией преобладает хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 [9]. Однако в литературе описана роль вируса в развитии афебрильных неонатальных судорог (ВГЧ-6В) [20], тяжелой органной патологии и гибели новорожденных, а также негативное влияние на дальнейшее неврологическое развитие ребенка [12].

После первичного попадания в организм, ВГЧ-6 способен длительно находиться в латентном состоянии и вызывать генерализованную инфекцию при снижении иммунной реактивности организма. Поэтому наиболее тяжелые, связанные с поражением нервной системы, формы заболевания развиваются у больных после трансплантации органов, пациентов с гемобластомами, ВИЧ-инфицированных. Описаны гемофагоцитарный синдром, гастроэнтерит, колит, миокардит, менингоэнцефалит и энцефалит [9]. Хроническая инфекция у взрослых может выступать триггером в развитии таких заболеваний, как рассеянный склероз и синдром хронической усталости, лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности (DRESS-синдром) [26].

У детей хроническое течение с формированием вторичного иммунодефицитного состояния проявляется рецидивирующей инфекцией ЛОР-органов, лимфопролиферативным синдромом, длительным субфебрилитетом. Более чем у половины детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта (инфекционный индекс более 1,1) выявляются хронические персистирующие ГВИ, треть из которых — ВГЧ-6 [4].

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

Диагностика

Современная диагностика инфекции ВГЧ-6 базируется на комплексных методах определения антигенов вируса и антител к ним.

Наиболее трудны для диагностики персистирующая и латентная формы инфекции. Общепринято обнаружение ДНК ВГЧ-6 в лимфоцитах периферической крови или в других тканях методом гибридизации (полимеразная цепная реакция, ПЦР). Наиболее чувствительным методом для диагностики первич-

ной инфекции (около 90%) является детекция ДНК ВГЧ-6 в плазме и определение титра вирусной нагрузки количественным методом, однако это может свидетельствовать и о реактивации хронической инфекции. ПЦР с использованием обратной транскриптазы, разработанная недавно, позволяет надежно дифференцировать латентную инфекцию ВГЧ-6 и реактивацию инфекции.

Существует целый ряд серологических методов определения ВГЧ-6-инфекции: иммунофлюоресцентный метод, иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблот, иммунопреципитация. Наиболее часто используется ИФА, однако он имеет целый ряд недостатков и редко помогает в диагностике клинической манифестации. Определение титра специфических IgM используют для диагностики острой инфекции или реактивации. Однако не у всех детей, переносящих первичную инфекцию, отмечается продукция антител IgM, а приблизительно 5% здоровых взрослых имеют антитела IgM к ВГЧ-6. В связи с тем, что практически у всех взрослых выявляют IgG к ВГЧ-6, обнаружение специфических антител в одном образце незначимо. К тому же, повышение их титра не позволяет дифференцировать первичную инфекцию от реактивации. Возможно также выявление перекрестно реагирующих антител к другим ДНК вирусам, особенно ВГЧ-7, в силу схожести геномов на 42,5%.

Доступные в настоящий момент серологические тест-системы не позволяют дифференцировать

варианты А и В ВГЧ-6. У детей диагноз первичной инфекции ВГЧ-6 требует обнаружения виремии (изоляции ВГЧ-6 в моноклониальных клетках периферической крови) и 4-х кратного нарастания серологических тестов. Виремия наблюдается относительно редко у здоровых детей по сравнению с детьми, переносящими первичную инфекцию. Изоляция ВГЧ-6 требует культивирования на чувствительных клетках *in vitro* и последующей идентификации на оборудовании, которое доступно только исследовательским лабораториям.

Современные представления о стадии развития ВГЧ-6-инфекции в зависимости от наличия тех или иных её маркёров представлены в таблице 2.

Наличие только антител класса IgG (ИФА) к ВГЧ-6 в средних (1:250 — 1:500) и высоких титрах (IgG в титре $\geq$ 1:500) свидетельствует о не так давно перенесенной инфекции; наличие только антител класса IgG к ВГЧ-6 в низких титрах — свидетельствует о том, что у ребенка был контакт с вирусом и организм ответил слабовыраженной иммунной реакцией.

Присутствие антител класса IgG к ВГЧ-6 в низких титрах при наличии антигенов или ДНК свидетельствует о развитии заболевания в латентной форме, либо в острой, но при слабой наработке организмом антител (дети с иммунодефицитными состояниями различной природы); присутствие антител класса IgG к ВГЧ-6 в высоких титрах в сочетании с

Таблица 2. Выявление маркеров ВГЧ-6-инфекции на различных стадиях заболевания комплексом современных методов диагностики (ИФА, НРИФ, метод культуры клеток, ПЦР).

Стадии развития заболевания		МАРКЕРЫ ИНФЕКЦИИ			
		АНТИТЕЛА (ИФА)	АНТИГЕНЫ (общие и поздние) (НРИФ)	Метод культуры клеток	ДНК (ПЦР)
		IgG		Ранние антигены	
Нет встречи с возбудителем		–	–	–	–
Встреча с возбудителем в прошлом		+ (анамnestические титры)	–	–	–
Первичная инфекция (вирусемия)		–	±	+	+
Острая инфекция	начало	–	±	+	+
	разгар	+ (диагностические титры)	+	±	+
	конец	+ (высокие титры)	±	–	±
Реконвалесценция		+ (диагностические титры)	–	–	–
Хроническая персистирующая инфекция — латентная форма, когда вирус находится в депо		+ (анамnestические или начальные диагностические титры)	±	–	±
Хроническая персистирующая инфекция в стадии обострения (реактивация)		+ (диагностические титры)	+	+	+
		+ (высокие титры) нарастание антител в 10 раз и более)	+	+	+

обнаружением антигенов или ДНК, свидетельствует об острой стадии заболевания (как при первичном инфицировании, так и на стадии реактивации инфекции).

Следовательно, только комплексный анализ полученных результатов позволяет правильно определить стадию заболевания и подбирать рациональную терапию.

Терапия

Терапия инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, до сих пор не стандартизирована, подходы к лечению отличаются в зависимости от региона, возраста пациентов, клинических проявлений.

На современном этапе подходы к терапии ГВИ и, в частности, инфекции ВГЧ-6, складываются из двух подходов: прямого противовирусного воздействия и иммуномодулирующей терапии.

Из препаратов прямого противовирусного действия в педиатрической практике в России разрешены ацикловир, ганцикловир и инозин пранобекс (с 3-х лет). Показанием к назначению этой терапии является лабораторно или клинически подтвержденная активная форма инфекции в стадии репликации вируса. Однако неспецифичность клинических проявлений ГВИ позволяет говорить об активной репликации вируса только в случае высыпаний при ветряной оспе и инфекции ВПГ-1 типа. Во всех остальных случаях требуется быстрое лабораторное подтверждение диагноза герпесвирусной инфекции с установлением стадии процесса, что не всегда выполнимо в реальных клинических условиях.

За рубежом для терапии ВГЧ-6-инфекции широко применяются препараты нуклеозидов и их аналоги: ганцикловир, валацикловир, фоскарнет, цидофовир [11, 23, 24]. Ацикловир обладает более низкой активностью против ВГЧ-6, чем ганцикловир (от 2 до 48 раз). Ганцикловир более активен в отношении ВГЧ-6А, чем ВГЧ-6В [23]. Однако эти лекарства имеют ряд побочных эффектов и противопоказаний, что ограничивает их использование [19], кроме того, у ряда пациентов описана лекарственная резистентность. Причиной резистентности могут быть частое и нерациональное применение препаратов, наличие иммунодефицита, заражение резистентным штаммом вируса [4]. Это явление обусловлено генетически. Например, устойчивость ВГЧ-6 к ганцикловиру опосредуется мутациями в U69 и/или U38 генов. Восприимчивость ВГЧ-6 к противовирусным препаратам может быть определена в первичных лимфоцитах (периферической и пуповинной крови) и в человеческих Т-лимфобластных клеточных линиях [23]. В педиатрии из препаратов

аномальных нуклеозидов разрешен только ацикловир (с рождения).

В России для терапии инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, применяются препараты, влияющие на систему интерферона. Интерфероны являются гуморальными факторами врожденного звена иммунитета. ИФН- $\alpha 2\beta$ оказывает противовирусный эффект в первые часы после заражения, стимулирует активность эффекторных клеток, участвуя в запуске каскада адаптивного иммунитета и формирования долгосрочной иммунной защиты против ГВИ [4]. Препараты данной группы успешно применяются ректально как у взрослых, так и у детей. В 2014 году ученые из Японии опубликовали данные об успешном использовании суппозиторий с низкими дозами ИФН в комплексной терапии пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. В результате лечения было отмечено снижение вирусной нагрузки, положительная динамика лабораторных показателей, иммуномодулирующее действие, в то время как побочные эффекты не были зарегистрированы [30].

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 [2, 8]. Кроме воздействия на индукцию быстрого ИФН- α , он имеет уникальный противовирусный эффект, за счет образования дефект-интерферирующих частиц. В результате происходит постепенная потеря клетками организма хозяина вирусного генома и прекращение персистенции вируса.

Перспективным направлением терапии ГВИ считаются ингибиторы активности ферментного комплекса геликазы-праймазы. Он является одним из компонентов системы репликации ДНК герпесвирусов и состоит из UL5 (геликазы), UL52 (праймазы) и UL8 [18]. Комплекс геликазы-праймазы не только необходим для раскручивания ДНК и синтеза праймеров при репликации вируса, но и может быть мишенью для противовирусной терапии [22]. 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 (ASP2451) находится сейчас в стадии клинических испытаний для перорального лечения опоясывающего герпеса (в Японии) и рецидивирующего генитального герпеса (в США) [27].

Таким образом, терапия ГВИ должна быть комплексной и основываться на лабораторном подтверждении стадии процесса и типа инфекции (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В). 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.

Заключение

Таким образом, дальнейшее изучение герпесвирусных инфекций и их взаимосвязи с иммунной системой человека, полиморфизма клинических проявлений, позволяет совершенствовать раннюю диагностику и дифференциальную диагностику патологических состояний, связанных с воздействием герпесвирусов, а также разработать дифференциальные подходы к терапии в зависимости от стадии инфекции.

Ⓐ

Список литературы:

1. Вашура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника). Лечащий врач; 2014; 11: 18-25.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей/под ред. В.А. Исакова. СПб.: Спецлит. 2013; 670 с.
3. Калугина М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа: дисс. канд. биол. наук. М, 2009.
4. Мелёхина Е.В., Чугунова О.Л., Музыка А.Д. и др. Роль герпесвирусных инфекций в формировании патологии у детей. Особенности течения, диагностика и лечение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6 типа у детей. Методические рекомендации. М. 2014; 50 с.
5. Никольский М.А. Клинические варианты первичной инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов, у детей раннего возраста. Педиатрия. 2008; 87(4): 52-55.
6. Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа. Инфекция и иммунитет. 2015; 5(1): 7-14.
7. Новосад Е.В. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа: автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2010; 127с.
8. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006; 190 с.
9. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin.Microbiol.Rev. 2015; 28(2): 313-335.
10. Arbuckle J.H., Medveczky P.G. The molecular biology of human herpesvirus-6 latency and telomere integration. Microbes.Infect. 2011; 13(8-9): 731-741.
11. Bounaadja L., Piret J., Goyette N. et al. Analysis of HHV-6 mutations in solid organ transplant recipients at the onset of cytomegalovirus disease and following treatment with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. J. Clin. Virol. 2013; 58(1): 279-82.
12. Caserta M.T., Hall C.B., Canfield R.L. et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. Pediatrics. 2014; 134(6): 1111-1118.
13. Crosslin D.R., Carrell D.S., Amber A. Burt. et al. Genetic variation in the HLA region is associated with susceptibility to herpes zoster. Genes and Immunity. 2015; 16: 1-7.
14. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al. Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternally chromosomally integrated virus. J Infect Dis. 2010; 201(4): 505-507.
15. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). J Pediatr. 2004; 145(4): 472-477.
16. Kainth M.K., Fisher S.G., Fernandez D. et al. Understanding the association between chromosomally integrated human herpesvirus 6 and HIV disease: a cross-sectional study. F1000Res. 2013; 2: 269.
17. Kaufer B.B., Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. Curr. Opin. Virol. 2014; 9: 111-118.
18. Kazlauskas D., Venclovas Č. Herpesviral helicase-primase subunit UL8 is inactivated B-family polymerase. Bioinformatics. 2014; 30(15): 2093-2097.
19. Ketsueki R. Salt-wasting nephropathy induced by foscarnet treatment for HHV-6 encephalitis in a hematopoietic stem cell transplant. 2008; 49(1): 40-45.
20. Lanari M., Papa I., Venturi V. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome. J Med Virol. 2003; 70(4): 628-632.
21. Lim H. K., Seppänen M., Hautala T. et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: High allelic heterogeneity and recurrence risk. Neurology. 2014; 83 (21): 1888-1897.
22. 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.
23. Piret J., Boivin G. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus. Rev. Med. Virol. 2014; 24: 186-218.
24. Pohlmann C., Johannes Schetelig, Ulrike Reuner et al. Cidofovir and Foscarnet for Treatment of Human Herpesvirus 6 Encephalitis in a Neutropenic Stem Cell Transplant Recipient/ CID 2007; 44: e118-e120.
25. Rdos P., Dde Ferreira, Nóbrega F. et al. Current status of herpesvirus identification in the oral cavity of HIV-infected children. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2013; 46(1): 15-19.
26. Shiohara T., Iijima M., Ikezawa Z. et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Br. J. Dermatol. 2007; 156: 1083-1084.
27. Subhagit Biswas, Hugh J Field, Madingley Road. Pointer Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors: recent findings from the study of drug resistance mutations. Antiviral Chemistry & Chemotherapy. 2008; 19: 1-6
28. Veeder B., Hempelmann T. A febrile exanthem occurring in childhood (exanthem subitum). JAMA 1921; 77: 1787-1789.
29. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus 6 as a casual agent for exanthema subitum. Lancet. 1988; 1: 1065.
30. Yoshimichi H., Atsuo I. Minimal Dose Interferon Suppository Treatment Suppresses Viral Replication with Platelet Counts and Serum Albumin Levels Increased in Chronically Hepatitis C Virus-Infected Patients: A Phase 1b, Placebo-Controlled, Randomized Study. Journal of interferon & cytokine research. 2014; 34(2): 111-116.
31. Zahorsky J. Roseola infantum. JAMA. 1913; 61: 446-450.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.