К вопросу о формировании бессимптомных форм инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, у детей

Мелехина Е.В.¹,
Знойко О.О.²,
Абрамов Д.Д.³,
Музыка А.Д.¹,
Горелов А.В.¹

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

³ Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма ДНК-Технология», 117587, г. Москва, Российская Федерация

Лабораторные маркеры инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6А и 6В (ВГЧ-6А/В), выявляют с высокой частотой не только у пациентов с соматической патологией, но и у клинически здоровых людей. До настоящего времени не изучены механизмы возникновения различных форм инфекционного процесса (с клиническими симптомами и латентных), вызванных ВГЧ-6А/В.

Цель исследования – оценка клинико-патогенетических особенностей формирования бессимптомных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6 А/В.

Материал и методы. Обследованы 479 детей в возрасте от 1 года до 16 лет с острой первичной (109), реактивированной (209) и латентной инфекцией (56), вызванной ВГЧ-6А/В, и 105 клинически здоровых детей. Использовали общеклинические методы; прямые методы диагностики вируса простого герпеса 1, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, ВГЧ-6 (полимеразная цепная реакция, быстрый культуральный метод) и косвенные (иммуноферментный анализ). Кроме того, выполнено молекулярно-генетическое исследование ДНК человека, выделенной из крови обследуемых, методом определения вариантов следующих одиночных нуклеотидных полиморфизмов: TLR9 -1486 T>C, TLR3 908T>C, NLRP3 2107C>A; MxA G-88T, MxA C-123A, IFITM3 rs12252; TNF -238 G>A, TNFG -308A; CCR5 delta32, CCR5 -2554G>T, CCR5 -2459A>G.

Результаты и обсуждение. В 60% случаев у детей с подтвержденной реактивированной и латентной инфекцией ВГЧ-6А/В в анамнезе не было указаний на перенесенную инфекцию ВГЧ-6А/В, у 22% – были указания на манифестные клинические формы (из них фебрильный судорожный приступ – 39%, внезапная экзантема – 22%, респираторная форма – 11%, инфекционный мононуклеоз – 5%) и у 15% – на перенесенное острое респираторное заболевание. У 45% клинически здоровых детей было установлено бессимптомное течение инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В. У детей младше 4 лет с клиническими проявлениями ВГЧ-6А/В-инфекции достоверно чаще определен генотип GT для MxA-88 G>T (RR=5,0; $p=0,04$) и генотип CT для MxA-123 C>A (RR=4,38; $p<0,05$). Дети с неспецифическими клиническими проявлениями ВГЧ-6А/В-инфекции достоверно чаще были носителями генотипа GT MxA -88 G>T (RR=2,96; $p=0,04$). В группе детей 4 лет и старше с манифестными формами ВГЧ-6А/В-инфекции достоверно чаще выявлен генотип GG CCR5-2554 G>T (RR=1,89; $p=0,047$).

Заключение. Острая первичная инфекция ВГЧ-6А/В в 60% случаев протекает в виде бессимптомных форм. Развитие клинически манифестных форм инфекции ВГЧ-6А/В определяется возрастом ребенка на момент инфицирования ВГЧ-6, а также структурными и функциональными характеристиками интерферон-индуцированного белка MxA и СС-рецептора хемокина 5.

Ключевые слова:

вирус герпеса человека 6А/В, бессимптомное течение, одиночные нуклеотидные полиморфизмы

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мелехина Е.В., Знойко О.О., Абрамов Д.Д., Музыка А.Д., Горелов А.В. К вопросу о формировании бессимптомных форм инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, у детей // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 1. С. 78–87. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-78-87

Статья поступила в редакцию 22.08.2019. Принята в печать 13.01.2020.

Turning to the question of formation of asymptomatic forms of infection caused by human herpes virus 6 variant B in children

Melekhina E.V.¹, Znoyko O.O.²,
Abramov D.D.³, Muzyka A.D.¹,
Gorelov A.V.¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 111123, Moscow, Russian Federation

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

³ DNA-Technology LLC, 117587, Moscow, Russian Federation

Laboratory markers of human herpesvirus 6A and 6B infection are detected with high frequency not only in patients with somatic pathology, but also in apparently healthy people. Up to the present moment mechanisms of occurrence of various forms of infection process (symptomatic and latent) caused by HHV-6 A/B are still unclear.

The aim of the study was to evaluate clinical and pathogenetic features of formation of asymptomatic forms of infection induced by HHV-6 A/B.

Material and methods. 479 children between 1 and 16 years old with acute primary ($n=109$), reactivated ($n=209$) and latent infections ($n=56$) caused by HHV-6A/B and 105 clinically healthy children were examined. The authors used general clinical methods; direct and indirect (ELISA) methods for HSV-1, VEB, CMV, HHV-6 [qualitative polymerase chain reaction (PCR) method, rapid culture method] diagnosis. The molecular genetic testing of DNA samples extracted from peripheral blood was also performed by determining single nucleotide polymorphism variants of the following genes: TLR9 -1486 T>C, TLR3 908T>C, NLRP3 2107C>A; MXA G-88T, MXA C-123A, IFITM3 rs12252; TNF-238 G>A; TNFG-308A; CCR5 delta32, CCR5 -2554G>T, CCR5 -2459A>G.

Results and discussion. In 60% of cases there was no information about pre-existing HHV-6A/B infection in history of children with confirmed reactivated and latent HHV-6A/B infection. In 22% of cases there were indications of manifest clinical forms (among them: febrile seizure – 39%, exanthem subitum – 22%, respiratory form – 11%, infectious mononucleosis – 5%), and in 15% of cases there were signs of pre-existing acute respiratory disease. In 45% of apparently healthy children asymptomatic forms of infection induced by HHV-6 A/B was diagnosed. In children younger than 4 years with clinical manifestations of HHV-6A/B infection, the GT genotype for MxA -88 G>T (RR=5.0; $p=0.04$) and the CT genotype for MxA-123 C>A (RR=4.38; $p<0.05$) were significantly more frequently determined. Children with nonspecific clinical manifestations of HHV-6A/B infection were significantly more often carriers of the GT genotype for MxA -88 G>T (RR=2.96; $p=0.04$). In group of children 4 years and older with manifest forms of HHV-6A/B infection, the GG genotype for CCR5-2554 G>T was significantly more often detected (RR=1.89; $p=0.047$).

Conclusions. Acute primary HHV-6A/B infection in 60% of cases is asymptomatic. Progression of HHV-6A/B infection clinically manifest forms is determined by child's age at time of HHV-6 contamination, as well as by structural and functional characteristics of interferon-induced protein MxA and CC chemokine receptor type five.

Keywords:

human herpesvirus types 6A and 6B, asymptomatic course, single nucleotide polymorphisms

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Melekhina E.V., Znoyko O.O., Abramov D.D., Muzyka A.D., Gorelov A.V. Turning to the question of formation of asymptomatic forms of infection caused by human herpes virus 6 variant B in children. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (1): 78–87. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-78-87 (in Russian)

Received 22.08.2019. Accepted 13.01.2020.

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются важной медико-социальной проблемой в связи с широчайшей распространенностью среди населения, пантропизмом, способностью вызывать различные клинические формы болезни, особенно на фоне иммуносупрессии [1–3]. В 2012 г. вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6) был разделен на два вида: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. Лабораторные маркеры ВГЧ-6 обнаруживают у подавляющего большинства людей начиная с грудного возраста. Их выявление не всегда свидетельствует о наличии активных форм инфекции, требующих проведения терапевтических мероприятий [4, 5].

Как и другие человеческие герпесвирусы, ВГЧ-6 персистирует в организме хозяина постоянно и способен к реактивации, т.е. активному воспроизведению вирионов в органах-мишенях, за которой следует фаза полного очищения. Эти свойства основаны на предполагаемой способности генома вируса сохраняться в нуклеарной латентной форме или снижать уровень продукции вируса в одних клетках, индуцируя гибель клетки при высвобождении вирусных частиц в других [4]. Предполагают, что ген *U94* вируса, экспрессия которого происходит во время латентной инфекции, играет важную роль в установлении и поддержании латенции вируса (пожизненного сохранения герпесвирусов в морфологически и иммунохимически измененной форме в клетках) [6]. Были описаны и другие гены, ассоциированные с латенцией вируса [7].

Имеются данные о реактивации ВГЧ-6, которая связана с транскрипцией гена *IE* в локусах *IE1* и *IE2*, и происходит, скорее всего, после транскрипции клеточных и/или вирусных факторов, природа которых пока неизвестна [8]. Процесс реактивации приводит к индукции цикла репликации и, возможно, возникновению цитопатического эффекта [8].

Существует ряд гипотез, объясняющих характер клинических проявлений и тяжесть течения инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6А и 6В (ВГЧ-6А/В). Существование ВГЧ-6 в двух генетически различных видах: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, – отчасти объясняет широкие границы клинических проявлений инфекции. Было показано, что ВГЧ-6А чаще выявляют у клинически здоровых индивидуумов, а ВГЧ-6В вызывает внезапную экзантему [9]. Некоторые авторы полагают, что ВГЧ-6А не способен к латенции в клетках-мишенях, в отличие от ВГЧ-6В [10]. Однако генетические особенности ВГЧ-6А и ВГЧ-6В до конца не объясняют факта выявления лабораторных маркеров активной формы инфекции (ДНК и антигенов ВГЧ-6А/В в крови и/или анти-ВГЧ-6 IgM антител) у клинически здоровых индивидуумов.

Считают, что для установления ВГЧ-6А/В как этиологического фактора инфекционного процесса необходимо, во-первых, выявить наличие ВГЧ-6А- или ВГЧ-6В-инфекции, т.е. определить присутствие вируса(-ов) у объектов исследования с использованием прямых методов диагностики. Во-вторых, определить стадию этой инфекции (латентная, активная, которую также можно назвать продуктивной либо острой, или связанная с хромосомно-интегрированным ВГЧ-6). В-третьих, определить уровень вирусной нагрузки в крови (поскольку вирусная нагрузка является основным критерием активности инфекционного процесса) [4]. Далее, если это возможно, установить экспрессию вирусных генов

(количественное определение мРНК) и ее причинные связи с имеющейся клинической симптоматикой. В-четвертых, решить вопрос о результативности лечения инфекции противовирусными препаратами, активными в отношении ВГЧ-6 [11].

Прямая диагностика основана на использовании методов выявления вирионов или их отдельных компонентов, что наиболее отработано в настоящее время для определения нуклеиновых кислот. Выделение ВГЧ-6А/В в клеточных культурах – эталонный метод, который однозначно указывает на наличие инфекционных вирусных частиц в пробе. Однако этот способ недостаточно чувствительный, трудоемкий и дорогой. Его нельзя использовать для рутинной диагностики – он недоступен для большинства учреждений [4, 12]. В связи с этим обнаружение, количественное определение и секвенирование нуклеиновых кислот ВГЧ-6 может рассматриваться как «золотой стандарт» в диагностике ВГЧ-6А/В.

Виремию, как правило, считают визитной карточкой активной системной инфекции. По данным ряда авторов, цельная кровь – наилучший биологический материал для обнаружения виремии с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени [13]. Использование моноклеаров периферической крови также обоснованно, поскольку ВГЧ-6 остается в клетках в период активной инфекции. В противоположность этому при использовании плазмы возникает вопрос о происхождении выявленной вирусной ДНК в крови. Это может быть как результат продукции вируса в клетках лимфоидной ткани, так и случайное попадание ДНК в плазму крови за счет лизиса циркулирующих клеток [14]. В связи с этим для правильного толкования активности инфекционного процесса в каждом случае должно быть определено конкретное количество ДНК вируса.

По мнению Н. Agut, L. Flamand, положительные серологические тесты в отсутствие маркеров активной инфекции могут быть признаком латентной инфекции [4, 12].

В последние годы большое внимание уделено изучению генетических маркеров предрасположенности индивидуума к развитию того или иного патологического состояния, в том числе инфекционных заболеваний [15, 16]. Существуют немногочисленные публикации, демонстрирующие роль одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов хозяина в формировании различных клинических вариантов инфекции, вызванной ВГЧ-6 [17]. Есть данные, что полиморфизм rs35829419 гена инфламасомы *NLRP3* связан с ответом на терапию интерфероном β у пациентов с рассеянным склерозом и активной ВГЧ-6-инфекцией [18]. Полиморфизм генов *Mx* белка играет важную роль в развитии неврологических заболеваний (болезни Альцгеймера) при поражении микроглии ВГЧ-6А [19]. Было показано, что дети с мутацией хотя бы в одном из аллелей гена *TLR-3* *L412F* и с гетерозиготными генотипами гена *TLR-9* rs3775296 имели повышенный риск заболевания цитомегаловирусной инфекцией, филогенетически близкой с инфекцией ВГЧ-6 [20, 21].

Таким образом, в настоящий момент, с одной стороны, инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В, является наиболее часто встречающейся герпесвирусной инфекцией в челове-

ской популяции, а с другой стороны, недостаточно изучены аспекты ее патогенеза и развития клинических проявлений. Особенно актуален вопрос о необходимости назначения противовирусной терапии клинически здоровым лицам, у которых обнаружены лабораторные маркеры инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В.

Исходя из вышеизложенного, проведено исследование, **целью** которого было установление клинико-патогенетических особенностей формирования бессимптомных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В.

Задачи исследования:

1. Определить частоту развития бессимптомных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, на основании изучения данных анамнеза пациентов с установленной реактивацией или латентной формой инфекции.
2. Описать частоту выделения различных лабораторных маркеров инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у клинически здоровых детей.
3. Проанализировать взаимосвязь одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов клеточных рецепторов, противовирусных белков и рецепторов клеточной иммунорегуляции (TLR9, TLR3, NLRP3, MxA, IFITM3, CCR5) с характером манифестации и формой течения инфекции ВГЧ-6А/В.

Материал и методы

Исследование проведено в 3 этапа. На первом этапе проанализированы данные анамнеза 374 детей (130 мальчиков и 138 девочек). Из них с установленной реактивацией инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, – 209 детей (91 мальчик и 118 девочек) старше 1 года (от 1 года до 3 лет 11 мес – 75 детей, от 4 лет до 6 лет 11 мес – 67, от 7 лет и старше – 67). С подтвержденными латентными формами инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, было 59 детей в возрасте от 1 года до 16 лет (39 мальчиков, 20 девочек), с острой первичной ВГЧ-6А/В инфекцией, вызванной ВГЧ-6А/В, – 106 детей.

С родителями обследованных пациентов проводили беседу, полученные данные анамнеза анализировали по специально разработанной схеме.

На втором этапе проведено комплексное обследование 105 клинически здоровых детей (50 мальчиков и 55 девочек), обратившихся для профилактического осмотра врачом-педиатром перед проведением вакцинации. Пациенты на момент включения в исследование не предъявляли жалоб. Термометрия в аксиллярной области на момент осмотра была проведена всем детям ртутным термометром в течение 7 мин. Ни у одного ребенка температура тела не превышала 36,8 °С.

Пациенты всех групп были обследованы с использованием общеклинических методов. Проведено определение лабораторных маркеров инфекций вируса простого герпеса 1 (ВПГ-1), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), ВГЧ-6А/В в крови и мазках из ротоглотки с применением прямых методов диагностики: ПЦР в режиме реального времени, быстрого культурального метода (БКМ), реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), а также непрямых методов – определение IgM- и IgG-антител в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Количественное определение ДНК ВГЧ-6А/В выполняли методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ННВ6-скрин-титр-FL» (ПУ № ФСР 2010/09506, ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, Россия) на приборе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени «Rotor-Gene Q» (Qiagen, ФРГ). Концентрацию ДНК ВГЧ-6А/В рассчитывали в логарифмах (lg) копий ДНК вируса на стандартное количество (10^5) клеток человека, оцененное по β -глобиновому гену. В соответствии с аналитической чувствительностью метода ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме реального времени положительным результатом исследования был уровень ДНК Human betaherpesvirus 6 А/В в крови ≥ 5 копий/ 10^5 клеток, мазка из ротоглотки – 400 копий/мл.

На третьем этапе был проанализирован спектр одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) ДНК человека: TLR9 -1486 T>C, TLR3 908T>C, NLRP3 2107C>A; MxA G-88T, MxA C-123A, IFITM3 rs12252; TNF: -238 G>A, TNFG-308A; CCR5delta32, CCR5 -2554G>T, CCR5 -2459A>G. Исследование проведено у 40 пациентов (20 мальчиков и 20 девочек) с клиническими проявлениями инфекции, вызванной ВГЧ-6, госпитализированных в стационар, и 37 клинически здоровых детей (14 мальчиков, 23 девочки), в крови которых были обнаружены ДНК ВГЧ-6 и/или ранние и поздние антигены ВГЧ-6А/В (БКМ и РНИФ). Выявление замен одиночных нуклеотидов проведено с применением модифицированного метода примыкающих проб. Определение генотипа по SNP выполнено после ПЦР и гибридизации путем измерения уровня флуоресценции в ходе температурной денатурации дуплексов олигонуклеотидов и полученных матриц. ПЦР и определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТпрайм (тест-системы производства ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия).

Статистический анализ включал анализ количественных и порядковых данных с расчетом значений среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), ошибки среднего (m), медианы (Me). Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высокодостоверными – при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью точного двустороннего критерия Фишера для частот < 5 . Для определения достоверности различий рассчитывали величину критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Результаты и обсуждение

При анализе данных анамнеза 209 пациентов с реактивацией инфекции ВГЧ-6А/В было установлено, что только у 21,5% обследованных (45 из 209) в анамнезе были четкие указания на перенесенные манифестные формы инфекции ВГЧ-6А/В: внезапная экзантема (8 детей), фебрильный судорожный приступ (12 детей), менингит и менингоэнцефалит (2 ребенка), инфекционный мононуклеоз – 23. Еще у 6 детей инфекция ВГЧ-6А/В манифестировала с проявлений изолированного шейного лимфаденита; у 15 детей –

Структура клинических проявлений манифестных форм инфекции вируса герпеса человека 6 с учетом возраста на момент реактивации инфекции

в виде острого респираторного заболевания с лихорадкой до 39,5 °C и поражением верхних отделов респираторного тракта; у 6 детей – с проявлений стоматита. У остальных 137 детей (66%) с подтвержденной клинически и лабораторно реактивированной инфекцией ВГЧ-6А/В в анамнезе не было указания на перенесенную ранее манифестную форму инфекции ВГЧ-6. Выявлена тенденция к более частой регистрации внезапной экзантемы и стоматита как первого проявления инфекции ВГЧ-6 (различия статистически не достоверны).

Такие формы инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, как внезапная экзантема, фебрильный судорожный приступ, нейроинфекция, чаще встречались в анамнезе детей младше 3 лет – в 60% наблюдений. У детей 7 лет и старше наиболее часто фиксировали факт перенесенного инфекционного мононуклеоза – в 47% случаев против 22% наблюдений

у детей младше 3 лет (см. рисунок). У детей старшего возраста чаще не было указаний в анамнезе на перенесенную манифестную форму ВГЧ-6А/В-инфекции, предшествующей реактивации, в то время как у детей младше 4 лет в 43% случаев в анамнезе были указания на перенесенную манифестную форму острой первичной инфекции ВГЧ-6А/В; в возрасте от 4 до 7 лет – у 34%, а у детей от 7 лет и старше – только в 25% случаев.

Для выявления прогностически неблагоприятных в плане реактивации первичных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, было проведено сравнение клинических проявлений острых первичных форм заболевания с клиническими проявлениями манифестных форм при реактивации инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В (табл. 1).

Статистический анализ показал, что фебрильные судорожные приступы и их сочетание с внезапной экзантемой достоверно чаще выявляли у детей, госпитализированных в стационар, чем в анамнезе у детей с подтвержденной реактивацией инфекции ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно). Таким образом, эти формы являются наиболее благоприятными в плане прогноза реактивации инфекционного процесса. Напротив, инфекционный мононуклеоз достоверно чаще фигурировал в анамнезе детей с подтвержденной реактивацией ВГЧ-6А/В-инфекции, чем у детей, госпитализированных в стационар ($p<0,01$), что позволяет оценить эту форму как неблагоприятную для прогноза реактивации инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В в будущем.

Результаты анализа анамнестических данных пациентов с латентными формами инфекции ВГЧ-6А/В (59 детей) представлены в табл. 2.

Проведенный анализ показал, что у детей с подтвержденной реактивацией инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, достоверно чаще в анамнезе не было указаний ни на какие перенесенные ранее манифестные формы, чем в группе пациентов с латентными формами ВГЧ-6А/В, – 66 против 51% (критерий χ^2 – 3,982, $p=0,046$). Таким образом, бессимптомное течение заболевания, вызванного ВГЧ-6А/В, неблагоприятно в плане формирования реактивации инфекции. У детей с развившейся впоследствии реактивацией инфекции ВГЧ-6А/В в анамнезе в 2 раза чаще было указание на манифестные формы с развитием фебрильного судорожного приступа, изолированного лимфаденита, инфекционного

Таблица 1. Сравнительная характеристика манифестных форм инфекции вируса герпеса человека 6 (ВГЧ-6) у обследованных детей

Клинические проявления манифестных форм	Дети с острой первичной ВГЧ-6А/В-инфекцией (n=106)		Манифестные формы ВГЧ-6А/В при реактивации инфекции (n=72)		Величина p по критерию χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Фебрильный судорожный приступ (ФСП)	42	40**	8	11**	<0,01**
Внезапная экзантема	12	11	12	17	>0,05
Внезапная экзантема + ФСП	11	10*	1	1*	<0,05*
Неспецифические проявления по типу ОРИ	37	35	15	21	>0,05
Изолированный лимфаденит	4	4	6	8	>0,05
Стоматит	–	–	6	8	>0,05
Нейроинфекция	–	–	2	3	>0,05
Инфекционный мононуклеоз	–	–	22	31**	<0,01**

Примечание. ОРИ – острая респираторная инфекция. Достоверность различий между группами: * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Таблица 2. Сравнительная анамнестическая характеристика манифестных форм инфекции вируса герпеса человека 6 (ВГЧ-6) у обследованных детей

Клинические проявления манифестных форм в анамнезе		Частота клинических проявлений				Величина p по критерию χ^2
		подтвержденная реактивация ВГЧ-6А/В-инфекции (n=209)		подтвержденные латентные формы ВГЧ-6А/В-инфекции (n=59)		
		абс.	%	абс.	%	
Специфические формы	ФСП	8	4	1	2	>0,05
	Внезапная экзантема	12	6*	10	18*	*<0,05
	Внезапная экзантема + ФСП	1	–	–	–	>0,05
	Инфекционный мононуклеоз	22	11	6	11	>0,05
	Нейроинфекция	2	1	1	2	>0,05
	Всего	45	22	18	33	>0,05
Неспецифические формы	Проявления по типу ОРВИ	15	7	5	9	>0,05
	Изолированный лимфаденит	6	3	1	2	>0,05
	Стоматит	6	3	7	13	>0,05
	Всего	27	13	13	24	>0,05
Нет указаний		137	66*	28	51*	*<0,05

Примечание. Достоверность различий между группами: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; ФСП – фебрильный судорожный приступ; ОРВИ – острая респираторная инфекция.

мононуклеоза по сравнению с детьми, у которых в анамнезе установлены латентные формы. Указание на перенесенную ранее манифестную форму герпесвирусной инфекции в виде стоматита достоверно чаще было выявлено среди детей с определенными латентными формами ВГЧ-6, которая всегда протекала в виде сочетанных инфекций с другими герпесвирусами (наиболее часто ВПГ-1), критерий $\chi^2 = 5,328$, $p=0,0221$.

Таким образом, почти у половины пациентов сложно заподозрить манифестацию инфекции, вызванной ВГЧ-6, клинически, ориентируясь только на специфические клинические проявления, описанные ранее – внезапная экзантема, инфекционный мононуклеоз, фебрильные судорожные приступы. Следовательно, необходим комплексный подход к пациенту, включающий выявление отдельных симптомов заболевания (лимфопролиферативный синдром, фебрильный судорожный приступ) в сочетании с изменениями в клинических анализах крови (лейко-, нейтропения, моноцитоз) для определения показаний к дополнительному обследованию детей с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания на ВГЧ-6-инфекцию.

Бессимптомная форма инфекции ВГЧ-6А/В

При обследовании 105 клинически здоровых детей (50 мальчиков и 55 девочек) у 97 (92,4%) из них были обна-

ружены лабораторные маркеры герпесвирусных инфекций в материале мазков из ротоглотки и крови с использованием прямых и косвенных методов диагностики. Маркеры инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, выявлены у 80 (82,3%) из 97 обследованных детей, что было больше частоты определения у них маркеров ВЭБ (62%), ЦМВ (53%) и ВПГ-1 (29%). В табл. 3 представлена частота определения маркеров герпесвирусных инфекций у клинически здоровых детей в зависимости от возраста.

Анализ характера лабораторных маркеров ВГЧ-6, выявленных у клинически здоровых детей, показал, что наиболее часто выявляли анти-ВГЧ-6 IgG-антитела, а также ДНК ВГЧ-6А/В в низких количествах ($<1,86$ lg) в крови и материале мазков из ротоглотки (табл. 4).

Таким образом, были выявлены лабораторные маркеры не только латентной, но и активных форм (острой первичной и реактивированной) у клинически здоровых детей. Этот факт стал основанием для более детального изучения данной группы и анализа патогенетических предпосылок формирования бессимптомных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В.

Большинство детей с бессимптомной формой инфекции ВГЧ-6 были младше 4 лет (до 64%). У 12 детей установлена инфекция ВГЧ-6В, у 2 – ВГЧ-6А.

Для сравнения данных осмотра и показателей клинического анализа крови из группы условно здоровых детей были

Таблица 3. Частота встречаемости маркеров герпесвирусных инфекций у клинически здоровых детей в зависимости от возраста (n=97)

Показатель	Частота встречаемости маркеров герпесвирусных инфекций в возрастных группах					
	от 1 года до 3 лет 11 мес 30 дней (n=28)		от 4 лет до 6 лет 11 мес 30 дней (n=28)		от 7 лет и старше (n=41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Маркеры ЦМВ	10	36	19	61	29	63
Маркеры ВЭБ	12	43	22	71	34	74
Маркеры ВПГ1	0	0	12	39	16	35
Маркеры ВГЧ-6	24	86	28	90	28	61

Здесь и в табл. 4, 5: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Таблица 4. Частота выявления лабораторных маркеров инфекции вируса герпеса человека 6А и 6В (ВГЧ-6А/В) у клинически здоровых детей (n=80)

Лабораторные маркеры инфекции ВГЧ-6А/В	Группа условно здоровых детей	
	n	%
ДНК ВГЧ-6, мазок из ротоглотки (ПЦР)	33	31
Ранние антигены, мазок из ротоглотки (БКМ)	2	2
Поздние антигены, мазок из ротоглотки (РНИФ)	6	6
Все методы «+», ротоглотка	2	2
ДНК ВГЧ-6, кровь, <1,86 Ig	48	46
ДНК ВГЧ-6, кровь, >1,86 Ig	-	-
Ранние антигены, кровь (БКМ)	3	3
Поздние антигены, кровь (РНИФ)	13	12
Все методы «+», кровь	2	2
Анти-ВГЧ-6 IgM (ИФА)	2	2
Анти-ВГЧ-6 IgG (ИФА)	49	47
Анти-ВГЧ-6 IgM и IgG (ИФА)	1	1
Только анти-ВГЧ-6 IgM (ИФА)	1	1
Только анти-ВГЧ-6 IgG (ИФА)	48	46
Всего маркеров	81	77,1

отобраны 35 пациентов, у которых не выделено ни одного лабораторного маркера инфекции ВГЧ-6. Другие маркеры ВГЧ-6А/В-инфекции, выявленные у детей с бессимптомной формой, представлены в табл. 5.

В табл. 6 приведены сравнительные данные симптомов, выявленных при осмотре. Достоверных различий по частоте встречаемости отдельных симптомов лимфопролиферативного синдрома и степени их выраженности не получено. При этом у 8 пациентов, в крови которых были выделены ДНК и/или антигены ВГЧ-6, зафиксировано увеличение печени

Таблица 5. Маркеры инфекции вируса герпеса человека 6 (ВГЧ-6), выявленные у пациентов с бессимптомной формой (n=48)

Лабораторный маркер инфекции ВГЧ-6	Частота маркеров инфекции ВГЧ-6А/В	
	n	%
ДНК ВГЧ-6 в крови от 0,6<1 Ig копий/105 клеток	36	75
ДНК ВГЧ-6 в крови ≥1 Ig копий/105 клеток	12	25
ДНК ВГЧ-6 в материале мазков из ротоглотки	22	46
Анти-ВГЧ-6 IgG	29	60
Анти-ВГЧ-6 IgM	1	2
Ранние антигены ВГЧ-6 в материале мазка из ротоглотки (БКМ)	-	-
Ранние антигены ВГЧ-6 кровь (БКМ)	2	4
Поздние антигены ВГЧ-6 в материале мазка из ротоглотки (РНИФ)	2	4
Поздние антигены ВГЧ-6 в крови (РНИФ)	7	15

до 2 см из-под края реберной дуги, тогда как у пациентов без лабораторных маркеров ВГЧ-6 ни у одного край печени не пальпировался. У детей этой возрастной группы подобный симптом может быть вариантом возрастной нормы (УЗИ органов брюшной полости не проводили). Также только в группе условно здоровых детей без маркеров ВГЧ-6 у 3 пациентов было зафиксировано увеличение небных миндалин до III степени.

Характеристика гематологических показателей у клинически здоровых детей: у 1 ребенка с бессимптомной формой инфекции ВГЧ-6 выявлена нейтро- и лейкопения, у 9 детей установлен относительный лимфоцитоз и у 3 – моноцитоз. В группе детей без маркеров инфекции ВГЧ-6 у 5 пациентов зафиксирован относительный лимфоцитоз. Других изменений гематологических показателей у детей без маркеров ГВИ не выявлено.

Наблюдение за детьми с бессимптомной формой инфекции в течение 3 мес показало, что из 48 пациентов заболели 17 детей (10 мальчиков и 7 девочек) с проявлениями острого респираторного заболевания с преимущественным поражением верхних дыхательных путей. Симптомов заболевания, характерных для герпесвирусных инфекций, у заболевших детей не выявлено.

Таким образом, до 44% детей с установленной реактивацией ВГЧ-6 не имели в анамнезе указаний на перенесенные острые первичные формы инфекции ВГЧ-6. Наблюдение в течение 1 мес за клинически здоровыми детьми, у которых в крови были выявлены ДНК и антигены ВГЧ-6, позволило определить бессимптомную форму течения инфекции, вызванную ВГЧ-6А/В.

Влияние генетически детерминированных особенностей индивидуума на развитие манифестных форм инфекции

На основании полученных результатов была сформулирована гипотеза взаимосвязи манифестных проявлений инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, и индивидуальных, генетически детерминированных особенностей распознавания вируса иммунной системой хозяина. Для подтверждения гипотезы были изучены одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов клеточных рецепторов и их сигнальных молекул для взаимодействия с вирусом – TLR9 -1486 T>C, TLR3 908T>C, NLRP3 2107C>A; противовирусных белков – MxA G-88T, MxA C-123A, IFITM3 rs12252; генов цитокинов – TNF: -238 G>A, TNFG-308A; генов рецепторов клеточной иммунорегуляции CCR5delta32, CCR5 -2554G>T, CCR5 -2459A>G. В основе анализа лежал расчет относительных рисков развития манифестных клинических проявлений инфекции ВГЧ-6А/В у носителей неблагоприятных аллелей исследованных генов. При величине показателя >1,0 риск развития манифестной ВГЧ-6А/В-инфекции у носителей данного аллеля считался высоким. В ходе проведенного анализа было показано, что у детей в возрасте младше 4 лет с клиническими проявлениями ВГЧ-6А/В-инфекции достоверно чаще определяли генотип GT для MxA: -88 G>T (коэффициент относительного риска RR=5,0; p=0,04) и генотип CT для MxA: -123 C>A (коэффициент относительного риска RR=4,38; p<0,05). Дети с неспецифическими клиническими проявлениями ВГЧ-6А/В-инфекции достоверно чаще являлись

носителями генотипа GT для МхА: -88 G>T (коэффициент относительного риска RR=2,96; $p=0,04$, критерий χ^2 с поправкой Йейтса – 4,23). В группе детей ≥ 4 лет с манифестными формами ВГЧ-6А/В-инфекции достоверно чаще выявлен генотип GG для полиморфизма CCR5: -2554 G>T (коэффициент относительного риска RR=1,89; $p=0,047$, критерий χ^2 с поправкой Йейтса – 3,963).

Таким образом, при первичном инфицировании ВГЧ-6А/В манифестные формы в вариантах классических клинических форм (внезапная экзантема, фебрильный судорожный приступ, инфекционный мононуклеоз) развиваются у 22% пациентов, у 15% – заболевание протекает под маской ОРВИ, у 63% – бессимптомно. Развитие клинических манифестных форм инфекции ВГЧ-6А/В связано с возрастом ребенка на момент инфицирования ВГЧ-6А/В, а также индивидуальными генетическими характеристиками полиморфных генов, кодирующих интерферон-индуцированный белок МхА и рецептор хемокина С5 каждого конкретного индивидуума.

Заключение

В результате проведенного исследования было показано, что острая первичная инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В, в половине и более случаев (51–66%) протекает в виде бессимптомных форм. Следует отметить, что, согласно результатам статистического анализа, прогностически неблагоприятными в плане развития реактивации являются манифестные формы в виде фебрильных судорожных приступов, изолированного лимфаденита и инфекционного мононуклеоза. Анамнестическое упоминание о них было достоверно чаще у пациентов с реактивацией инфекции ВГЧ-6 по сравнению с детьми, имевшими латентные и бессимптомные формы течения. При манифестации инфекции ВГЧ-6 в виде стоматита, сочетанной герпесвирусной этиологии латентные формы ВГЧ-6-инфекции формируются достоверно чаще.

Существование бессимптомных форм герпесвирусных инфекций описано в ряде более ранних исследований [12, 22]. Однако механизмы, которые отвечают за развитие клинических проявлений герпесвирусных инфекций, до сих пор изучены недостаточно.

При изучении полиморфизмов генов интерферон-индуцированных белков в проведенном исследовании было установлено, что в формировании неспецифических клинических проявлений ВГЧ-6А/В-инфекции у детей от 1 года до 3 лет 11 мес 30 дней играют роль определенные полиморфизмы генов интерферон-индуцированного белка МхА, который определяет чувствительность клеток к стимулирующему действию интерферонов I типа. Было показано, что пациенты младше 4 лет с клиническими проявлениями ВГЧ-6А/В-инфекции в 4–5 раз чаще являются носителями гете-

Таблица 6. Сравнительная характеристика клинической симптоматики у клинически здоровых детей с различными формами инфекции вируса герпеса человека 6А и 6В (ВГЧ-6А/В)

Симптом	Частота симптомов			
	бессимптомная форма инфекции ВГЧ-6 (n=48)		маркеры ВГЧ-6 не обнаружены (n=35)	
	n	%	n	%
<i>Задняя стенка глотки</i>				
Зернистости нет	16	36	12	34
Зернистость минимальная	29	64	23	66
<i>Миндалины</i>				
Не увеличены	14	31	16	46
I степень увеличения	12	27	10	29
II степень увеличения	16	36	10	29
III степень увеличения	3	7	–	–
<i>Лимфатические узлы</i>				
Не увеличены	4	9	6	17
I степень увеличения	41	91	29	83
<i>Печень</i>				
Увеличение не более 2 см из-под края реберной дуги	8	18	–	–

розиготного генотипа СА МхА: -123 C>A и варианта G(-88)T (замена гуанина на тимин в позиции -88) гена МхА в гетерозиготном состоянии (GT) по сравнению со здоровыми детьми (коэффициенты относительного риска RR=4,38 и 5,0 соответственно; $p<0,05$). В более ранних исследованиях было показано, что генотип GT в позиции 88 промотора гена интерферон-индуцированного белка МхА является неблагоприятным для развития гриппа [15, 23], а у носителей минорной С-аллели гена МхА С-123А выше риск развития острых респираторных заболеваний [24].

Результаты проведенного исследования подтвердили гипотезу о существенной роли индивидуальных генетических детерминированных структурных и функциональных особенностей различных звеньев врожденного иммунного ответа каждого конкретного индивидуума в формировании манифестных клинических форм инфекции ВГЧ-6А/В. По-видимому, изучение SNP-генов является перспективным направлением для понимания патогенеза формирования различных форм и риска развития реактивации ВГЧ-6А/В-инфекции. Полученные данные открывают перспективы дальнейшего изучения особенностей течения инфекции ВГЧ-6А/В у детей и взрослых с точки зрения персонализированной медицины и определения терапевтической тактики.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мелехина Елена Валериевна (Elena V. Melekhina) – кандидат медицинских наук, доцент по специальности «педиатрия», старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

E-mail: e.melekhina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9238-9302>

Знойко Ольга Олеговна (Olga O. Znoyko) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: olgaznoyko@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

Абрамов Дмитрий Дмитриевич (Dmitry D. Abramov) – кандидат биологических наук, научный сотрудник ООО «НПФ ДНК-Технология», Москва, Российская Федерация

E-mail: mail@dna-technology.ru

Музыка Анна Драгиевна (Anna D. Muzyka) – кандидат медицинских наук, научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

E-mail: nikolitch-anna@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2269-2533>

Горелов Александр Васильевич (Alexandr V. Gorelov) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

E-mail: crie@pcr.ru

<http://orcid.org/0000-0001-9257-0171>

ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: учебное пособие для врачей педиатров, инфекционистов, иммунологов. Хабаровск: Полиграф-Партнер, 2016. 275 с.
2. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Савинков П.А. и др. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей // Детские инфекции. 2017. Т. 16, № 3. С. 10–19.
3. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2013. 670 с.
4. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections // Clin. Microbiol. Rev. 2015. Vol. 28, N 2. P. 313–335.
5. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. Diagnosis and Clinical Management / eds L. Flamand et al. Amsterdam: Elsevier, 2014. 341 p.
6. Rotola A., Ravaioli T., Gonelli A., Dewhurst S., Cassai E., Di Luca D. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95. P. 13 911–13 916.
7. Kondo K., Shimada K., Sashihara J., Tanaka-Taya K., Yamanishi K. Identification of human herpesvirus 6 latency-associated transcripts // J. Virol. 2002. Vol. 76. P. 4145–4151.
8. Kondo K., Kondo T., Okuno T., Takahashi M., Yamanishi K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages // J. Gen. Virol. 1991. Vol. 72. P. 1401–1408.
9. Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R., Clark D.A., Dewhurst S., Di Luca D. et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses // Arch. Virol. 2014. Vol. 159, N 5. P. 863–870. doi: 10.1007/s00705-013-1902-5
10. Yamanishi K., Mori Y., Pellett P.E. Human herpesviruses 6 and 7 // Fields Virology. 6th ed. / eds D.M. Knipe, P.M. Howley, J.I. Cohen, D.E. Griffin, R.A. Lamb, M.A. Martin et al. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2013. Vol. 2. P. 2058–2079.
11. Gautheret-Dejean A., Agut H. Practical diagnostic procedures for HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7 // Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B and HHV-7. 3rd ed. / eds L. Flamand, I. Lautenschlager, G. Krueger, D. Ablashi. Amsterdam: Elsevier, 2014. P. 9–34.
12. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7 // Med. Mal. Infect. Vol. 2017. Vol. 47, N 2. P. 83–91.
13. Flamand L., Komaroff A.L., Arbuckle J.H., Medveczky P.G., Ablashi D.V. Human herpesvirus-6-basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy // J. Med. Virol. 2010. Vol. 82. P. 1560–1568. doi: 10.1002/jmv.21839
14. Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K., Lofthus G., Marino A., Shelley L. et al. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) // J. Clin. Virol. 2010. Vol. 48. P. 55–57. doi: 10.1016/j.jcv.2010.02.007
15. Дудина К.Р., Кутателадзе М.М., Бокова Н.О. и др. Ассоциация полиморфизма гена IFITM3 с развитием гриппа у взрослых // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016. № 2 (15). С. 84–89.
16. Смелая Т.В. Генетическая предрасположенность, патоморфоз, лечение внебольничной и нозокомиальной пневмонии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 44 с.
17. Shao Q., Lin Z., Wu X., Tang J., Lu S., Feng D. et al. Transcriptome sequencing of neurologic diseases associated genes in HHV-6A infected human astrocyte // Oncotarget. 2016. Vol. 30, N 7. P. 48070–48080. doi: 10.18632/oncotarget.10127
18. Malhotra S., Río J., Urcelay E., Nurtidinov R., Bustamante M.F., Fernández O. et al. NLRP3 inflammasome is associated with the response to IFN- β in patients with multiple sclerosis // Brain. 2015. Vol. 138, N 3. P. 644–652. doi: 10.1093/brain/awu388
19. Wennström M., Surova Y., Hall S., Nilsson C., Minthon L., Hansson O. et al. The inflammatory marker YKL40 is elevated in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's but not Parkinson's disease or dementia with Lewy bodies // PLoS One. 2015. Vol. 8. Article ID 0135458. doi: 10.1371/journal.pone.0135458
20. Paradowska E., Jabłońska A., Studzińska M., Skowrońska K., Suski P., Wiśniewska-Ligier M. et al. TLR9-1486T/C and 2848C/T SNPs are associated with human cytomegalovirus infection in infants // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 4. Article ID 0154100. doi: 10.1371/journal.pone.0154100
21. Studzińska M., Jabłońska A., Wiśniewska-Ligier M., Nowakowska D., Gaj Z., Leśnikowski Z.J. et al. Association of TLR3 L412F polymorphism with cytomegalovirus infection in children // PLoS One. 2017. Vol. 12, N 1. Article ID 0169420. doi:10.1371/journal.pone.0169420
22. Тимченко В.Н., Хмилевская С.А. Болезни цивилизации (корь, ВЗБ-моноклеоз) в практике педиатра: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2017. 527 с.
23. Бокова Н.О. Клинико-лабораторная характеристика современного течения гриппа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
24. Verhelst J., Hulpiau P., Saelens X. Mx proteins: antiviral gatekeepers that restrain the uninvited // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2013. Vol. 77, N 4. P. 551–566. doi: 10.1128/MMBR.00024-13

REFERENCES

1. Bokovoy A.G. The herpes simplex virus in children and parents: a textbook for pediatricians, infectious disease specialists, immunologists. Khabarovsk: Poligraf-Partner, 2016: 275 p. (in Russian)
2. Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Savinkov P.A., et al. The importance of herpesviruses in the etiology of a number of infectious and somatic diseases in children. Detskie infektsii [Children's Infections]. 2017; 16 (3): 10–9. (in Russian)

3. Human herpesvirus infections: a guide for doctors. In: V.A. Isakov. Saint Petersburg: SpetsLit, 2013: 670 p. (in Russian)
4. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28 (2): 313–35.
5. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. Diagnosis and Clinical Management. In: L. Flamand et al. (eds). Amsterdam: Elsevier, 2014: 341 p.
6. Rotola A., Ravaioli T., Gonelli A., Dewhurst S., Cassai E., Di Luca D. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 13 911–6.
7. Kondo K., Shimada K., Sashihara J., Tanaka-Taya K., Yamanishi K. Identification of human herpesvirus 6 latency-associated transcripts. *J Virol.* 2002; 76: 4145–51.
8. Kondo K., Kondo T., Okuno T., Takahashi M., Yamanishi K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol.* 1991; 72: 1401–8.
9. Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R., Clark D.A., Dewhurst S., Di-Luca D., et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol.* 2014; 159 (5): 863–70. doi: 10.1007/s00705-013-1902-5
10. Yamanishi K., Mori Y., Pellett P.E. Human herpesviruses 6 and 7. In: D.M. Knipe, P.M. Howley, J.I. Cohen, D.E. Griffin, R.A. Lamb, M.A. Martin, et al. (eds). *Fields Virology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2013; 2: 2058–79.
11. Gautheret-Dejean A., Agut H. Practical diagnostic procedures for HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. In: L. Flamand, I. Lautenschlager, G. Krueger, D. Ablashi (eds). *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B and HHV-7*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2014: 9–34.
12. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Med Mal Infect.* Vol. 2017; 47 (2): 83–91.
13. Flamand L., Komaroff A.L., Arbuckle J.H., Medveczky P.G., Ablashi D.V. Human herpesvirus-6-basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy. *J Med Virol.* 2010; 82: 1560–8. doi: 10.1002/jmv.21839
14. Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K., Lofthus G., Marino A., Shelley L., et al. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6). *J Clin Virol.* 2010; 48: 55–7. doi: 10.1016/j.jcv.2010.02.007
15. Dudina K.R., Kutateladze M.M., Bokova N., et al. The Association of IFITM3 gene polymorphism with the development of flu in adults. *Infectionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2016; 2 (15): 84–9. (in Russian)
16. Smelaya T.V. Genetic predisposition, pathomorphosis, treatment of community-acquired and nosocomial pneumonia: Diss. Moscow, 2011: 44 p. (in Russian)
17. Shao Q., Lin Z., Wu X., Tang J., Lu S., Feng D., et al. Transcriptome sequencing of neurologic diseases associated genes in HHV-6A infected human astrocyte. *Oncotarget.* 2016; 30 (7): 48070–80. doi: 10.18632/oncotarget.10127
18. Malhotra S., Río J., Urcelay E., Nurtidinov R., Bustamante M.F., Fernández O., et al. NLRP3 inflammasome is associated with the response to IFN- β in patients with multiple sclerosis. *Brain.* 2015; 138 (3): 644–52. doi: 10.1093/brain/awu388
19. Wennström M., Surova Y., Hall S., Nilsson C., Minthon L., Hansson O., et al. The inflammatory marker YKL40 is elevated in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's but not Parkinson's disease or dementia with Lewy bodies. *PLoS One.* 2015; 8: 0135458. doi: 10.1371/journal.pone.0135458
20. Paradowska E., Jabłońska A., Studzińska M., Skowrońska K., Suski P., Wiśniewska-Ligier M., et al. TLR9-1486T/C and 2848C/T SNPs are associated with human cytomegalovirus infection in infants. *PLoS One.* 2016; 11 (4): 0154100. doi: 10.1371/journal.pone.0154100
21. Studzińska M., Jabłońska A., Wiśniewska-Ligier M., Nowakowska D., Gaj Z., Leśniowski Z.J., et al. Association of TLR3 L412F polymorphism with cytomegalovirus infection in children. *PLoS One.* 2017; 12 (1): 0169420. doi:10.1371/journal.pone.0169420
22. Timchenko V.N., KHMilevskaya S.A. Diseases of civilization (measles, EBV – mononucleosis) in the practice of pediatrician: a guide for doctors. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2017: 527 p. (in Russian)
23. Bokova N. O. Clinical and laboratory characteristics of the current course of influenza: Diss. Moscow, 2013. (in Russian)
24. Verhelst J., Hulpiau P., Saelens X. Mx proteins: antiviral gatekeepers that restrain the uninvited. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013; 77 (4): 551–66. doi: 10.1128/MMBR.00024-13