Современное состояние проблемы герпесвирусных инфекций 6-го и 7-го типов с разными клиническими формами, возможности лечения

Орлова С.В.¹,
Стома И.О.²,
Шмелева Н.П.¹,
Сивец Н.В.¹

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», 220114, г. Минск, Республика Беларусь

² Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 246000, г. Гомель, Республика Беларусь

В обзоре представлены данные литературы о различных клинических формах течения инфекций, вызываемых вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-6 и ВГЧ-7) – активной, латентной/персистентной, хромосомно-интегрированной. В активной стадии инфекции происходит вирусная репликация и экспрессия вирусных белков, а вирус в этот период может быть выделен из сыворотки крови. Латенция и/или персистенция характеризуются отсутствием вирусной репликации, но с выявлением генома вируса в клетках крови. Хромосомно-интегрированная форма в основном встречается при ВГЧ-6-инфекции, и ДНК вируса интегрируется в теломеры хромосом человека, регистрируется высокая вирусная нагрузка в сыворотке крови более 4lg копий/мл.

В статье приводятся данные литературы и собственные результаты авторов по диагностике инфекций, вызванных ВГЧ-6 и ВГЧ-7. Перечислены методы, используемые для выявления различных клинических форм этих инфекций. В терапии инфекций, вызванных ВГЧ-6 и ВГЧ-7, используют препараты прямого противовирусного воздействия (нециклические гуанозинового аналога ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, нециклический нуклеозид цидофовир и их сочетания) и иммуномодулирующую терапию – иммунотерапия вирусспецифическими Т-клетками является новым перспективным, безопасным и потенциально эффективным подходом к лечению инфекций, вызванных ВГЧ-6 и ВГЧ-7.

Финансирование. Работа выполнена в соответствии с ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» 2016–2020; подпрограмма «Инфекции и биологическая безопасность» № ГР 20163669 от 14.09.2016. Проект НИР 03.01. «Разработать и внедрить алгоритм дифференциальной диагностики бета-герпесвирусных инфекций и определить тактику лечения в зависимости от форм инфекции».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Разработка алгоритма дифференциальной диагностики разных форм герпесвирусных инфекций у пациентов, написание статьи (введение, формы инфекции, диагностика) – Орлова С.В.; лечение пациентов с разными формами герпесвирусных инфекций, написание статьи (реферат, лечение) – Стома И.О.; диагностика разных форм герпесвирусных инфекций у пациентов – Шмелева Н.П.; диагностика разных форм герпесвирусных инфекций у пациентов – Сивец Н.В.

Для цитирования: Орлова С.В., Стома И.О., Шмелева Н.П., Сивец Н.В. Современное состояние проблемы герпесвирусных инфекций 6-го и 7-го типов с разными клиническими формами, возможности лечения // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 78–86. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-78-86>

Статья поступила в редакцию 21.12.2020. Принята в печать 31.03.2021.

Ключевые слова:

вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов, формы инфекции, диагностика, лечение

The current state of the problem of infections caused by herpes viruses 6, 7 with different clinical forms and the possibilities of their treatment

Orlova S.V.¹, Stoma I.O.²,
Shmialiova N.P.¹, Sivets N.V.¹

¹ Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, 220114, Minsk, Republic of Belarus

² Gomel State Medical University, 246000, Gomel, Republic of Belarus

The review presents literature data on various clinical forms of the course of infections caused by human herpes viruses of types 6 and 7 (HHV-6 and HHV-7) – active, latent/persistent, chromosomally integrated. In the active stage of infection, viral replication and expression of viral proteins occurs, and the virus during this period can be isolated from blood serum. Latency and/or persistence is characterized by the absence of viral replication, but with the detection of the viral genome in blood cells. The chromosomally integrated form is mainly found in HHV-6 infection and the virus DNA is integrated into the telomeres of human chromosomes, a high viral load in the blood serum of more than 4 lg copies/ml is recorded.

The article presents literature data and the authors' own results on the diagnosis of infections caused by HHV-6 and HHV-7. Methods used to identify the various clinical forms of these infections are listed. In the treatment of infections caused by HHV-6, HHV-7 drugs are used with direct antiviral effects (nucleoside analogs ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, nucleoside analogs cidofovir and their combinations) and immunomodulatory therapy (immunotherapy with virus-specific T cells is a new promising and a potentially effective treatment approach for HHV-6 and HHV-7 infections).

Funding. The work was carried out in accordance with the State Scientific and Technical Enterprise "New Methods of Medical Care" 2016–2020; subprogram "Infections and Biological Safety" No. GR 20163669 dated 14.09.2016. Research project 03.01. "To develop and implement an algorithm for the differential diagnosis of beta-herpesvirus infections and to determine the tactics of treatment depending on the forms of infection".

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

Contribution. Developed algorithm for the differential diagnosis of different forms herpesvirus infections in patients, writing the article (introduction, forms of infection, diagnosis) – Orlova S.V.; treatment of patients with different forms of herpesvirus infections, writing an article (abstract, treatment) – Stoma I.O.; differential diagnosis of different forms herpesvirus infections in patients – Shmaliyova N.P.; differential diagnosis of different forms herpesvirus infections in patients – Sivets N.V.

For citation: Orlova S.V., Stoma I.O., Shmaliyova N.P., Sivets N.V. The current state of the problem of infections caused by herpes viruses 6, 7 with different clinical forms and the possibilities of their treatment. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (2): 78–86. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-78-86> (in Russian)

Received 21.12.2020. **Accepted** 31.03.2021.

Keywords:

human herpes viruses 6 and 7 types, forms of infection, diagnostics, treatment

Герпесвирусные инфекции представляют важную медико-социальную проблему современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, до 90% населения планеты инфицированы вирусами семейства герпеса, среди которых известно 8 антигенных серотипов: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, ВПГ-2); ветряной оспы – опоясывающего герпеса (ВГЧ-3); вирус Эпштейна–Барр (ВГЧ-4); цитомегаловирус (ВГЧ-5); вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8). Вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов открыты сравнительно недавно; они принадлежат к роду *Roseolovirus*, подсемейству β -герпесвирусы и наименее изучены в плане как эпидемиологических характеристик, так и патогенеза [1–4].

ВГЧ-6 впервые описан в 1986 г., был выделен от пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [5]. Идентифицировано 2 вида изолятов – ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, наиболее часто выявляется ВГЧ-6В, а роль ВГЧ-6А в развитии какой-либо патологии до конца не ясна. До недавнего времени считалось, что оба изолята – это варианты ВГЧ-6. Однако работами ряда исследователей доказано, что это 2 разных вируса, которые имеют различные эпидемиологические, биологические свойства и ассоциации с заболеваниями [6–8]. Вирусы проявляют тропизм к широкому спектру клеток хозяина: обнаруживаются в лимфатических узлах, клетках мозга, почек, в слюнных железах. ВГЧ-6 способен инфицировать эпителиоциты, эндотелиоциты, гепатоциты, олигодендроциты, предшественников глиальных клеток, микроглии, фибробласты, стволовые клетки. Показано, что ВГЧ-6А

активно реплицируется в астроцитах, оказывая цитопатическое действие, в отличие от ВГЧ-6В, который в астроцитах находится в неактивном состоянии, но может сохраняться в олигодендроцитах. ВГЧ-6В доминирует в периферических моноцитах крови. ВГЧ-6А и ВГЧ-6В имеют разный тропизм к тканям и распространены в разных географических регионах, но возможна и одновременная циркуляция обоих типов вируса на одной территории [1, 2, 9].

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В – нейротропные вирусы, они могут быть причиной развития энцефалитов, невритов, энцефалопатий. Неврологические заболевания, вызванные ВГЧ-6А, протекают в более тяжелой форме. Маркеры инфекции ВГЧ-6А (ДНК и мРНК) гораздо чаще обнаруживают при нейровоспалительных заболеваниях, таких как рассеянный склероз, нежели ВГЧ-6В. ВГЧ-6А, но не ВГЧ-6В, ассоциируют с тиреоидитом Хашимото и синцитиально-гигантоклеточным гепатитом у пациентов с трансплантацией печени, а эпилепсия ассоциируется, как правило, с ВГЧ-6В, но не с ВГЧ-6А [1, 4, 7, 8].

После инфицирования ВГЧ-6 прикрепляется комплексом гликопротеинов к клеточному гликопротеиновому рецептору CD46⁺, экспрессируемому на мембране практически всех клеток человека. ВГЧ-6А эффективно инфицирует клетку, взаимодействуя с рецептором CD46⁺, а ВГЧ-6В, прикрепляясь к клетке, использует не только рецептор CD46⁺, но и дополнительные корецепторы [8, 9–11].

Вирион ВГЧ-6В, как и вирионы других герпесвирусов, представляет собой довольно крупную частицу (150–200 нм в диаметре) и состоит из нуклеокапсиды и наружной обо-

лочки (суперкапсида). Нуклеокапсид (или сердцевина) организован по типу кубической симметрии и состоит из 162 капсомеров. Суперкапсид пронизывают гликопротеиновые шипы, образованные белками ядерной мембраны, обеспечивающие прикрепление и проникновение вирусов в клетку хозяина. Между нуклеокапсидом и суперкапсидом расположен покровный слой-тегумент, содержащий белки, необходимые для начала воспроизводства новых вирусов. Геном ВГЧ-6 был полностью расшифрован в 1995–1996 гг., он состоит из 102 генов. Белки, кодируемые геном ВГЧ-6, на 65% гомологичны цитомегаловирусу. Между ВГЧ-6 и ВГЧ-7 показана аналогия на уровне 59,0% и на 21% – с остальными герпесвирусами [6, 8, 10].

Основной путь передачи ВГЧ-6 в естественных условиях – воздушно-капельный. В таких случаях первичная репликация происходит в слюнных железах, лимфоидной ткани ротоглотки и шейных лимфатических узлах. Генерализация инфекции может происходить гематогенным или лимфогенным путем. Не исключены вертикальный механизм заражения (антигены вируса обнаружены в абортном материале при спонтанных абортах), половой и перинатальный пути передачи инфекции. В клетках крови вирус присутствует при острой и персистентной инфекции. Обнаруживается вирус в клетках крови здоровых людей, включая доноров, что является серьезным фактором риска передачи вируса при переливании крови и ее компонентов [1, 8–13].

Спектр клинических проявлений, связанных с ВГЧ-6, многообразен. Первичная инфекция, вызванная вирусом, встречается у детей первых 3 лет жизни. Пик заболеваемости ВГЧ-6 регистрируется в возрасте от 7 до 13 мес, а ВГЧ-7 – между первым и вторым годами жизни. Первичное инфицирование, как правило, происходит в детском возрасте, после чего вирусы переходят в латентное состояние, которое характеризуется отсутствием вирусной репликации и экспрессии вирусных белков [1, 9, 14].

Герпесвирусные заболевания могут протекать как субклинически, так и с выраженной симптоматикой. В большинстве случаев инфекция ВГЧ-6В характеризуется нозонеспецифическими клиническими проявлениями – катаральным синдромом и умеренной интоксикацией, которые сопровождаются лимфопролиферативной реакцией (моноклональной пролиферацией В-клеток), лихорадка наблюдается в 58% случаев. Основные клинические проявления первичной инфекции ВГЧ-6В у детей: внезапная экзантема (*exanthema subitum*) и лихорадка без сыпи в 20% случаев [11]. В начале острой ВГЧ-6В-инфекции наблюдается быстрое повышение температуры тела до 38–40 °С, которое сопровождается раздражением. Высокая лихорадка часто сопровождается фебрильными судорогами [3, 13, 15].

Учитывая, что ВГЧ-6 обладает выраженной тропностью к клеткам центральной нервной системы, инфекция этим вирусом может быть причиной задержки психомоторного развития. Обсуждается роль ВГЧ-6 в развитии синдрома хронической усталости (СХУ) и трансктивирующего фактора репликации латентных ВИЧ-1, EBV. Однако существуют слож-

ности в дифференциации причинно-следственных отношений при этих состояниях, необходимых для окончательного установления роли ВГЧ-6 в патогенезе этих заболеваний [2, 4, 16, 17].

Вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7) выделен в 1990 г. из Т-лимфоцитов здорового донора [5]. Это обстоятельство свидетельствует о его широком распространении не только при различных патологиях, но и у здоровых людей. ВГЧ-7 недостаточно изучен. Более 80% взрослого населения серопозитивны и большинство переносят первичную инфекцию в детстве, однако в более старшем возрасте, чем ВГЧ-6-инфекцию [8, 11, 18].

В целом расположение генов у ВГЧ-7 аналогично ВГЧ-6 и совпадает от 41 до 75%, что позволило его классифицировать как дополнительный член подсемейства β-герпесвирусов человека. Имеется ряд отличий в геноме ВГЧ-7: он на 10% короче генома ВГЧ-6, отсутствуют некоторые гены репликации, что приводит к изменению свойств белков, отвечающих за репликацию ДНК, присутствует собственный уникальный ген *U55*. Он растет в культуре клеток медленнее и оказывает менее выраженное цитопатическое действие, чем ВГЧ-6 [9, 11].

Основные пути и механизмы передачи вируса в естественных условиях такие же, как у ВГЧ-6: воздушно-капельный, половой путь, вертикальный механизм. Преобладающий фактор передачи ВГЧ-7 – через слюну. Характерна внутрисемейная передача вируса. Кроме того, поскольку ВГЧ-7 обнаруживается в грудном молоке, возможна передача при грудном вскармливании, которое считается протективным фактором, что и обуславливает более позднее развитие первичной инфекции ВГЧ-7 по сравнению с ВГЧ-6. В отличие от ВГЧ-6, ВГЧ-7 не вызывает развития внутриутробной инфекции [8, 16].

К клиническим проявлениям первичной ВГЧ-7-инфекции у детей относятся внезапная экзантема и лихорадка без сыпи. Однако чаще всего она протекает бессимптомно и следует отметить, что ВГЧ-7 может быть опосредованной причиной экзантемы за счет реактивации ВГЧ-6 из латентного состояния. Первичная инфекция ВГЧ-7 часто сопровождается неврологическими осложнениями, чаще, чем при ВГЧ-6 инфекции, появляются фебрильные судороги [17]. Характеризуется нозонеспецифическими клиническими проявлениями: симптомы лимфопролиферативных заболеваний, моноклеозоподобный синдром, предполагается участие ВГЧ-7 в развитии СХУ и болезни Кикучи–Фуджимота [4, 19].

Клинические формы

Инфекции, вызванные ВГЧ-6 или ВГЧ-7, занимают особое место в структуре инфекционных поражений герпесвирусной этиологии как наиболее распространенные в человеческой популяции герпесвирусы, которыми инфицировано от 60 до 90% населения различных регионов планеты [1, 12] с большим спектром клинических проявлений. Форма инфекционного процесса вызываемых ими заболеваний может быть разной: активная, персистентная, латентная, хромосомно-интегрированная.

Активная (острая форма)

В активной стадии инфекции происходят вирусная репликация и экспрессия вирусных белков, а вирус в этот период может быть выделен из сыворотки крови. Во время острой фазы инфекции вирусы лучше всего реплицируются в периферических мононуклеарах, инфицированные клетки последовательно экспрессируют большинство, если не все, вирусные гены. Вначале экспрессируются регуляторные ранние (IE), или α -гены, затем следуют ранние (β) и, наконец, поздние, или γ -гены (гликопротеиды и белки капсида). Гены ВГЧ-6, транскрибируемые под контролем IE-генов (*ORF U16/17, U39, U42, U81, U89/90, U91 и U94*), приводят к репликации вируса, в процессе чего клетка погибает. Все IE-гены являются общими для всего подсемейства. Исключение составляет ген *U94*, который участвует в регуляции жизненного цикла вируса и отсутствует у ВГЧ-7 [12, 19].

Установление активной формы инфекционного процесса необходимо для проведения адекватной терапии и мониторинга. Обнаружение вируса в крови характерно лишь для фебрильной стадии внезапной экзантемы, при реактивации и генерализации инфекции в условиях иммуносупрессии. Пациенты с активной формой инфекции требуют обязательного лечения химиопрепаратами под контролем молекулярных методов диагностики [8].

После заражения ВГЧ-6 и ВГЧ-7 пожизненно остаются в организме в латентном состоянии, периодически может возникать реактивация вируса [12, 20].

Персистентная и/или латентная форма

Первичное инфицирование, как правило, происходит в детском возрасте, после чего вирусы переходят в персистентное и/или латентное состояние, которое характеризуется отсутствием репликации вируса и экспрессией вирусных белков. Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно или циклично реплицироваться в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция герпесвирусов – это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в чувствительных клетках. Штаммы герпесвирусов обладают неодинаковой способностью к персистенции и латенции. У каждого герпесвируса свой темп персистенции и латенции. Среди герпесвирусов наиболее активны в этом отношении вирусы ВГЧ-6 и ВГЧ-7, наименее – вирус Эпштейна–Барр [6, 9].

Места латентного сохранения вируса мало изучены; полагают, что вирус остается латентным некоторое время в моноцитах и макрофагах. Вирусы могут поддерживаться в латенции в секреторных железах, лимфорегикулярных клетках, почках и других тканях. К числу основных мест персистенции ВГЧ-6 относятся моноциты слюнных желез и лимфоидная ткань ротоглотки, что может приводить к снижению мукозального иммунитета ротоглотки и поддержанию хронического воспалительного процесса на местном уровне [21, 22].

При латентной инфекции экспрессируется только небольшая часть вирусных генов и клетка выживает. Во

время латентной инфекции из вирусных транскриптов обнаруживаются только транскрипты, связанные с латентностью. При этом считается, что транскрипт *ORF U94* во время инфекции экспрессируется стабильно, но на очень низком уровне и подавляет развитие литического цикла. Другие виды вирусных мРНК не обнаруживаются. Это приводит к персистенции ВГЧ-6 вируса в клетке, где репликация вируса ограничена, поэтому предполагается, что этот ген регулирует латентность ВГЧ-6 [22].

Латентно-персистентное течение герпесвирусной инфекции приводит к иммунной перестройке организма: развитию вторичной иммунной недостаточности, угнетению реакций клеточного иммунитета, снижению неспецифической защиты организма [2, 9]. После окончания первичной инфекции персистенция вирусов ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в большинстве случаев протекает бессимптомно, но в некоторых случаях наблюдается реактивация инфекции. В этом случае факторы активации могут быть различными: основная соматическая патология, хирургические манипуляции, иммуносупрессия, вызванная медикаментозной терапией и другими факторами. Реактивация герпесвирусов из латентной формы происходит на фоне появления транзиторных факторов (инфекция, неблагоприятные условия внешней среды, психоэмоциональные перегрузки, эндокринные нарушения и др.) или стойких (первичные или вторичные иммунодефициты, иммуносупрессивная терапия) иммунодефицитных состояний [4, 17]. Кроме того, возможно присутствие двух и более вирусов, активация которых может быть одновременной или только одного вируса, что обеспечивает корреляцию с фазой активности этих заболеваний. Лимфотропные герпесвирусы могут создавать условия для синергического действия вирусов или развития конкурентной инфекции. Наблюдается и системная реактивация ВГЧ-6 и ВГЧ-7, чаще всего у иммунокомпрометированных людей, что может приводить к развитию тяжелых органных поражений (энцефалит, пневмония, миокардит и др.) и потенциально летальных системных поражений (генерализованная воспалительная реакция, обусловленная реактивацией репликации вируса) [1, 2, 8].

Хромосомно-интегрированная форма

В последнее время опубликованы результаты исследований, показывающие, что геном вирусов ВГЧ-6А и ВГЧ-6В может интегрироваться в теломеры хромосом человека. При этом развивается особая форма инфекции – хромосомно-интегрированная (хиВГЧ-6), характеризующаяся необычно высокой вирусной нагрузкой в сыворотке крови. Эта интеграция может происходить как в соматических, так и в половых клетках. Если интеграция произошла в половых клетках, то передача вируса осуществляется вертикально и в каждой ядросодержащей клетке вирусная нагрузка ВГЧ-6, выявляемая в образцах таких пациентов, будет очень высокой [23, 24].

Хромосомно-интегрированная форма инфекции – новая малоизученная проблема современной медицины. Механизм интеграции до конца не известен. Распространенность хиВГЧ-6 инфекции – от 0,2 до 5% в различных регионах планеты. Эта форма инфекции может передаваться по наслед-

ству, возможно наличие фенотипических особенностей у людей. Как ВГЧ-6А, так и ВГЧ-6В способны интегрироваться в теломеры хромосом, но в основном этим свойством обладает ВГЧ-6В, и у 90% пациентов с интегрированной формой инфекции определяют ВГЧ-6В. Многочисленные исследования показали, что хВГЧ-6 – форма, которая обычно обнаруживается в одной теломере у людей, но эта интеграция может происходить в различных местах, в том числе в 17p13.3, 22q13.3, 1q44, 9q34.3, 10q26.3, 11p15.5, 19q13.4, 18p11.3, 18q23, 7q22, 6q X хромосомах. Обсуждается вопрос о возможности суперинфекции пациента с хВГЧ-6 экзогенным ВГЧ-6 и показано, что такое заражение возможно. У пациентов с хВГЧ-6 выявляли длительную персистенцию вируса, которая может сопровождаться когнитивными нарушениями и СХУ [13, 23–26].

Существующие данные о репликации вируса, интегрированного в хромосому, противоречивы. Показано, что в мононуклеарах периферической крови пациентов с хВГЧ-6В обнаружена мРНК к генам *U94* (литическая инфекция) и к генам *U42*, *U22* (скрытая инфекция). Это свидетельствует о репликативной активности вируса и возможности развития клинических последствий хромосомно-интегрированной инфекции. Также есть данные ряда авторов, которые свидетельствуют о том, что интегрированный вирус может производить инфекционные вирионы *in vivo* у беременных женщин и в условиях иммуносупрессии [21, 23, 25].

В настоящее время у исследователей вызывает интерес интеграция ВГЧ-7 в хромосому. Наличие похожих теломерных повторяющихся последовательностей на геномных концах как ВГЧ-6, так и ВГЧ-7 предполагает возможность теломерной интеграции и для ВГЧ-7. Тем не менее нет документированных доказательств хромосомной интеграции. Более того, считается, что ВГЧ-7 не передается вертикально через интеграцию, как в случае с инфекцией хВГЧ-6В. Есть данные исследований из Вюрцбургского университета (Германия), в которых при использовании пары праймеров гена *U90 ORF* ВГЧ-7 был идентифицирован возможный случай интеграции ВГЧ-7 как в клетках периферической крови, так и в волосных фолликулах. Интеграция ВГЧ-7 была далее подтверждена обнаружением копий ДНК ВГЧ-7 в волосных фолликулах одного из родителей [27, 28]. Понимание природы этого явления устраняет заблуждение в вопросах лечения пациента из-за связи «вирус–заболевание». Таким пациентам не требуется лечения [29].

Диагностика инфекции, вызванной герпесвирусами человека 6-го и 7-го типов

Широкий спектр различных форм течения инфекции ВГЧ-6 и ВГЧ-7 диктует необходимость внедрения как современных методов лабораторной диагностики вирусной инфекции, так и определение формы инфекции. Диагноз острой герпесвирусной инфекции, вызванной ВГЧ-6 и ВГЧ-7, основывается на совокупности клинических данных и комплекса лабораторных методов. В настоящее время широко используют молекулярно-генетические методы исследова-

ния. С помощью этих методов можно выявлять ДНК вируса, а также его транскрипты, что позволяет определять формы инфекции. Для подтверждения активной формы инфекции используют полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (ПЦР-РВ), для выявления мРНК как маркера репродукции вируса, а также определение вирусной нагрузки методом количественной ПЦР [2, 4, 30].

Для детекции ДНК герпесвирусов выбирают консервативный регион генома и, как правило, к ранним и поздним генам. Так для ВГЧ-6 это гены *U94*, *U42* (ранние) и *U25* (поздний). Для ВГЧ-7 это *U54* (ранний) и *U100* (поздний) гены [10, 22, 24].

В качестве подтверждающего можно использовать вирусологический метод выявления антигенов герпесвирусов в клетках крови на чувствительных клеточных культурах *in vitro*. Этот метод связан с трудностями выделения вируса: длительный, требует чувствительной культуры клеток и клинического материала, должен быть взят на ранних сроках заболевания, когда высока вероятность нахождения вируса. Последующая идентификация возбудителя проводится на оборудовании, которое доступно только научно-исследовательским лабораториям [22, 27].

Распространенным методом обнаружения специфических антител является иммуноферментный анализ (ИФА). Его чувствительность – 99%, специфичность – 95%. Присутствие IgM-антител свидетельствует об активной форме инфекции, определение IgG-антител диагностической значимости не имеет, но нарастание титра антител в 2–4 раза говорит о реактивации инфекции. Серодиагностика дает ретроспективную информацию о наличии инфекции. К недостаткам использования серологических методов при диагностике оппортунистических инфекций относятся высокая частота вирусоносительства у «здоровых». Наличие антител класса IgG означает лишь ответ на инфекцию в прошлом, но не свидетельствует об активности инфекционного процесса, отсутствие антител не означает отсутствия возбудителя (иммунодефицит вызывает снижение продукции антител). Поскольку титры IgM быстро снижаются, они исчезают из циркуляции через 4–6 нед. Синтез IgM возможен как при первичной, так и при реактивации латентной инфекции ВГЧ-6. Периодическая реактивация и активная персистентная ВГЧ-6-инфекция у пациентов с дефектом иммунного ответа, как и при других герпесвирусных инфекциях, приводит к повышению титра вирусспецифических IgG, зачастую без соответствующего повышения титра IgM [2, 4, 17].

В ранее проведенном авторами исследовании для установления формы инфекции у 37 пациентов с инфекционной патологией определяли ДНК и мРНК к генам *U42*, *U25* для ВГЧ-6 и *U100*, *U42* (ранний) – для ВГЧ-7 в сыворотке крови. Активная форма ВГЧ-6-инфекции выявлена в 30% случаев, ВГЧ-7-инфекция – в 19%. Во всех образцах крови пациентов с активной формой инфекции обнаружена мРНК. Маркером активной формы инфекции также являются IgM-антитела, которые были обнаружены у 11 пациентов с ВГЧ-6-инфекцией и у 7 пациентов с ВГЧ-7-инфекцией. Вирусная нагрузка ДНК герпесвирусов составила >100 копий/реакцию (данные не опубликованы).

Для диагностики персистирующей и латентной формы инфекции общепринято обнаружение ДНК герпесвирусов в лимфоцитах периферической крови или в других тканях методом ПЦР-РВ. Определение серологических маркеров не имеет диагностического значения – IgM, как правило, отсутствуют.

При хромосомно-интегрированной форме постоянно определяется ДНК в высоких титрах. Для этой формы инфекции характерна высокая вирусная нагрузка в 4lg копий/мл или более, наличие ДНК в волосах фолликулах и ногтях. Кроме того, подтверждением этой формы инфекции является наличие ДНК вируса у родителей.

Ранее проведенные авторами исследования позволили диагностировать хВГЧ-6 у 2 пациенток. Вирусная нагрузка составляла >500 копий/реакцию и определялась постоянно в течение 3 мес. В отличие от острой формы инфекции при хВГЧ-6 IgM-антитела, как правило, отсутствуют. В ранее проведенных авторами исследованиях также не выявлено IgM-антител. После лечения этих пациенток препаратами валцикловира и ганцикловира уровень ДНК остался неизменным, и это обстоятельство вместе с регистрируемой высокой вирусной нагрузкой, отсутствием антител класса IgM подтверждает хромосомно-интегрированную форму (данные не опубликованы).

Лечение пациентов с инфекцией, вызванной герпесвирусами человека 6-го и 7-го типов

Лечение пациентов с ВГЧ-6 и ВГЧ-7 представляет собой непростую задачу. Сложная стратегия паразитирования, оппортунистические свойства патогенов, полиорганность поражений, наличие многочисленных осложнений и мультифакторная природа некоторых поражений (например, назофарингеальной карциномы) – вот только некоторые причины, осложняющие терапию. Патопатология и патоморфология хронических герпесвирусных инфекций, обусловленных β-герпесвирусами, недостаточно изучены, не разработаны четкие методы и стандарты их лечения, что создает определенные трудности в ведении таких пациентов. На современном этапе терапия герпесвирусных инфекций и, в частности, инфекции ВГЧ-6, ВГЧ-7 складывается из двух подходов: прямого противовирусного воздействия и иммуномодулирующей терапии.

Противовирусные препараты

В настоящее время наиболее изученными и эффективными средствами лечения инфекций, вызванных герпесвирусами, являются ациклические нуклеозиды, к которым относятся ацикловир и его производные. Ацикловир конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, будучи аналогом нуклеотида, встраивается в вирусную ДНК, приводя к облигатному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса. Однако биодоступность ацикловира составляет 30%. Ингибируют репликацию ВГЧ-6 *in vitro* и такие препараты, как ганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Препаратами выбора являются нециклические гуанозинового аналога ганцикловир, валганцикловир, конкурент пирофосфата фоскар-

нет, нециклический нуклеозид цидофовир и их сочетания. Фоскарнет ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, связывается с пирофосфатом и ингибирует нуклеотидтрифосфат, блокируя репликацию вируса. Показана его эффективность при инфекции ВГЧ-6, ВГЧ-7, но высокая токсичность ограничивает его широкое использование [31, 32].

Новыми и перспективными противогерпесвирусными химиопрепаратами являются цидофовир и бривудин. Несмотря на более высокую эффективность их клиническое применение ограничено в связи с плохой переносимостью. Эти препараты рекомендовано назначать при тяжелых, угрожающих жизни формах герпесвирусных инфекций, а также пациентам со сформированной резистентностью к ацикловиру и ганцикловиру [8, 30, 33].

У детей цидофовир не используется в связи с выраженной нефротоксичностью. При поражении центральной нервной системы, в частности при первичном энцефалите, согласно рекомендациям IHMF (International Herpes Management Forum), показано назначение синтетического аналога 2'-дезоксигуанозина – ганцикловира (цимевена), L-валилового эфира ганцикловира – валганцикловира (вальцита) и/или натриевой соли фосфорно-муравьиной кислоты – фоскарнета. Ганцикловир и валганцикловир ингибируют элонгацию ДНК ВГЧ-6 [28, 34].

Исследования *in vitro* подтверждают возможность развития устойчивости к вышеуказанным противовирусным препаратам у ВГЧ-6: в очень немногих случаях описывается появление резистентных к лекарственным средствам изолятов, в частности к ганцикловиру, после длительного приема в клинических условиях [31–34].

Показано, что бринцидофовир (или CMX-001) обладает высокой активностью *in vitro* против ВГЧ-6 и отличается значительной желудочно-кишечной токсичностью, поэтому можно предположить, что разрабатываемая внутривенная форма препарата будет переноситься лучше [29].

Ингибирующий эффект ганцикловира, фоскарнета и цидофовира выявлен и в отношении ВГЧ-7. Ацикловир и другие тимидинкиназозависимые формулы-соединения оказывают незначительный эффект. Однако опубликовано несколько сообщений о случаях лечения пациентов с ВГЧ-7 ганцикловиrom и фоскарнетом, когда было выявлено противовирусное действие этих препаратов [35–37].

За последнее десятилетие исследования антивирусного действия некоторых препаратов показали, что ВГЧ-6 и ВГЧ-7 малочувствительны к аналогам нуклеозидов. С определенным успехом в лечении были использованы ганцикловир и фоскарнет. Однако препараты, которые были бы достаточно эффективны в лечении инфекции, вызванной ВГЧ-6 и ВГЧ-7, пока отсутствуют.

Иммуномодулирующая терапия

Нефротоксические и миелосупрессивные свойства используемых доступных препаратов диктуют необходимость разрабатывать новые методы лечения инфекции ВГЧ-6 и ВГЧ-7. Иммунотерапия вирусспецифическими Т-клетками является новым перспективным подходом лечения инфекций ВГЧ-6 и ВГЧ-7. Показано, что адаптивно перенесенные вирусспецифические Т-клетки, полученные от аллогенных

доноров, обеспечили широкую противовирусную защиту реципиентам при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Этот подход представляется безопасным и потенциально эффективным. Кроме того, мультиспецифичность Т-клеток обеспечивает эффективность при различных вирусных инфекциях, что облегчает лечение пациентов с множественными инфекциями [38].

Установлено, что клеточные механизмы обеспечивают контроль вируса *in situ*, а гуморальные предотвращают дис-

семинацию патогена по биологическим средам. Основу современной иммунотерапии герпесвирусных инфекций составляют препараты интерферонов и иммуноглобулинов. Иммунотерапия не может полностью заменить использование противовирусной химиотерапии, однако добавление иммунобиологических препаратов позволяет повысить эффективность лечения, сократить курс терапии и предотвратить индукцию резистентности к ациклическим аналогам ацикловира.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Орлова Светлана Владимировна (Svetlana V. Orlova)* – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь
E-mail: sviatlanaorlova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0901-7282>

Стома Игорь Олегович (Igor O. Stoma) – доктор медицинских наук, доцент, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь
E-mail: gsmu@gsmu.by
<https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

Шмелева Наталья Петровна (Natalya P. Shmialiova) – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией гриппа и гриппоподобных заболеваний РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь
E-mail: shmelevanataliya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8543-9623>

Сивец Наталья Валерьевна (Natalya V. Sivets) – научный сотрудник лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь
E-mail: sivets_n@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9310-0198>

ЛИТЕРАТУРА

- Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес, патогенез и лабораторная диагностика. Санкт-Петербург, 1999. 190 с.
- Калугина М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2009.
- Харламова Ф.С., Шамшева О.В., Симонова Е.В., Дроздова И.М. Поражение ЦНС при моно- и микст-инфекции герпеса человека 6-го типа // Лечащий врач. 2016. № 12. С. 12–32.
- Chapenko S., Krumina A., Kozireva S., Nora Z. et al. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome // J. Clin. Virol. 2006. Vol. 1. P. 47–51.
- Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D., Josephs S.F. et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders // Science. 1986. Vol. 234. P. 596–601.
- Пятикова М.В., Кравченко Л.В., Левкович М.А. Клиническая характеристика герпетической инфекции 6 типа у детей // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-2. С. 342–345.
- Ablashi D.V., Handy M., Bernbaum J., Chatlynne L.G. et al. Genomic polymorphism, growth, properties, and immunologic variations in human herpesvirus-6 isolates // Virol. Methods. 1991. Vol. 73. P. 123–140.
- Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G., Ablashi D. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7: Diagnosis and Clinical Management. Elsevier, 2014. 341 p.
- Вашура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника) // Лечащий врач. 2014. № 11. С. 18–25.
- Gompels U.A., Nicholas J., Lawrence G., Jones M. et al. The DNA sequence of human herpesvirus-6: structure, coding content, and genome evolution // Virology. 1995. Vol. 10. P. 29–51.
- Абатуров А.Е., Шостаковец-Корецкая Л.Р. ВГЧ-6-инфекция у детей. Здоровье ребенка. 2007. Т. 3, № 6. С. 121–125.
- Минакова Е.Ю. Герпесвирусные инфекции и токсоплазмоз в системе эпидемиологического надзора за оппортунистическими инфекциями : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2011.
- Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 1. С. 7–14.
- Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Чугунова О.Л. и др. Течение инфекции, обусловленной вирусом герпеса 6 типа, у детей с острыми респираторными заболеваниями // Педиатрия. 2016. № 2. С. 30–37.
- Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K., Takahashi M. et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum // Lancet. 1988. Vol. 1, N 8594. P. 1065–1067.
- Lanphear B.P., Hall C.B., Black J., Auinger P. Risk factors for the early acquisition of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections in children // Pediatr. Infect. Dis. J. 1998. Vol. 17. P. 792–795.
- Орлова С.В., Штыров А.А., Карпов И.А., Стома И.О. Дифференциальная диагностика герпесвирусных инфекций 6 и 7 типов // Клиническая инфектология и паразитология. 201. № 4. С. 553–555.
- Yamada M. Human herpesviruses 6 and 7: effects on hematopoiesis and mode of transmission // J. Infect. Dis. 2001. Vol. 54, N 2. P. 47–54.
- Labrador J., Aparicio M.A., Santos-Briz A. Kikuchi-Fujimoto disease: a case supporting a role for human herpesvirus 7 involvement in the pathogenesis // Rheumatol. Int. 2012. Vol. 17. P. 12–15.
- Shara N., Pantry P.G., Medveczky I. Review latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6 // Viruses. 2017. Vol. 9, N 7. P. 194. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9070194>

* Автор для корреспонденции.

21. Никольский М.А., Радыш М.В. Роль вирусов герпеса человека 6 и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей // Вопросы диагностики и педиатрии. 2012. № 4. С. 46–48.
22. Rotola A., Ravaioli T., Gonelli A., Gonelli S. et al. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 23. P. 13 911–13 916.
23. Wood M.L., Royle N.J. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: models of viral genome release from the telomere and impacts on human health // *Viruses*. 2017. Vol. 9. P. 184. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9070184>
24. Strenger V., Caselli E., Lautenschlager I., Schwinger W. et al. Detection of HHV-6-specific mRNA and antigens in PBMCs of individuals with chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6) // *Clin. Microbiol. Infect.* 2014. Vol. 20. P. 1027–1032.
25. Gravel A., Hall C.B., 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. Vol. 207, N 10. P. 1585–1589.
26. Huang Y., Hidalgo-Bravo A., Zhang E., Cotton V. et al. Human telomeres that carry an integrated copy of human herpesvirus 6 are often short and unstable, facilitating release of the viral genome from the chromosome // *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42, N 1. P. 315–327.
27. Prusty B., Gulve N., Rasa S., Murovska M. et al. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7 // *J. Gen. Virol.* 2017. Vol. 98, N 2. P. 266–274.
28. Prusty B., Krohne G., Rudel T. Reactivation of chromosomally integrated human herpesvirus-6 by telomeric circle formation // *PLoS Genet.* 2013. Vol. 9. Article ID e1004033.
29. Williams-Aziz S.L., Hartline C.B., Harden E.A., Daily S.L. et al. Comparative activities of lipid esters of cidofovir and cyclic cidofovir against replication of herpesviruses in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005. Vol. 49, N 9. P. 3724–3733.
30. Leibovitch E.C., Brunetto G.S., Caruso B. Coinfection of human herpesviruses 6A (HHV-6A) and HHV-6B as demonstrated by novel digital droplet PCR assay // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 3: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963908/pdf/pone.0092328.pdf>
31. Manichanh C., Olivier-Aubron C., Lagarde J., Aubin J. et al. Selection of the same mutation in the U69 protein kinase gene of human herpesvirus-6 after prolonged exposure to ganciclovir in vitro and in vivo // *J. Gen. Virol.* 2001. Vol. 82, N 11. P. 2767–2776.
32. Piret J., Boivin G. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus // *Rev. Med. Virol.* 2014. Vol. 24, N 3. P. 186–218.
33. Prichard M.N., Whitley R.J. The development of new therapies for human herpesvirus 6 // *Curr. Opin. Virol.* 2014. Vol. 9. P. 148–153.
34. Isegawa Y., Hara J., Amo K., Osugi Y. et al. Human herpesvirus 6 ganciclovir-resistant strain with amino acid substitutions associated with the death of an allogeneic stem cell transplant recipient // *J. Clin. Virol.* 2009. Vol. 44, N 1. P. 15–19.
35. Bounaadja L., Piret J., Goyette N., Boivin G. 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. Vol. 58, N 1. P. 279–282.
36. Yoshida M., Yamada M., Tsukazaki T., Chatterjee S. et al. Comparison of antiviral compounds against human herpesvirus 6 and 7 // *Antiviral Res.* 1998. Vol. 40, N 1–2. P. 73–84.
37. Yoshikawa T., Suga S., Asano Y., Nakashima T. et al. A prospective study of human herpesvirus-6 infection in renal transplantation // *Transplantation*. 1992. Vol. 54, N 5. P. 879–883.
38. Tzannou I., Papadopoulos A., Naik S., Leung K. et al. Off-the-Shelf virus-specific T cells to treat BK virus, human herpesvirus 6, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35, N 31. P. 3547–3557.

REFERENCES

1. Isakov V.A., Borisova V.V., Isakov D.V. Herpes, pathogenesis and laboratory diagnostics. Saint-Petersburg, 1999: 190 p. (in Russian)
2. Kalugina M.Yu. Epidemiological characteristics of infection caused by the herpes simplex virus type 6: Diss. Moscow, 2009. (in Russian)
3. Kharlamova F.S., Shamsheva O.V., Simonova E.V., Drozdova I.M. The defeat of the central nervous system in mono- and mixed infection of human herpes of type 6. *Lechashchiy vrach [Attending Physician]*. 2016; (12): 12–32. (in Russian)
4. Chapenko S., Krumina A., Kozireva S., Nora Z., et al. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol*. 2006; 1: 47–51.
5. Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D., Josephs S.F., et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986; 234: 596–601.
6. Pyatikova M.V., Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Clinical characteristics of herpes infection type 6 in children. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Researches]*. 2015; (1-2): 342–5. (in Russian)
7. Ablashi D.V., Handy M., Bernbaum J., Chatlynne L.G., et al. Genomic polymorphism, growth, properties, and immunologic variations in human herpesvirus-6 isolates. *Virol Methods*. 1991; 73: 123–140.
8. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G., Ablashi D. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7: Diagnosis and Clinical Management. Elsevier, 2014: 341 p.
9. Vashura L.V., Savenkova M.S. Herpes type 6 (epidemiology, diagnosis, clinic). *Lechashchiy vrach [Attending Physician]*. 2014; (11): 18–25/ (in Russian)
10. Gompels U.A., Nicholas J., Lawrence G., Jones M., et al. The DNA sequence of human herpesvirus-6: structure, coding content, and genome evolution. *Virology*. 1995; 10: 29–51.
11. Abaturov A.E., Shostakovets-Koretskaya L.R. HHV-6 infection in children. *Zdorov'e rebenka [Child Health]*. 2007; 3 (6): 121–5. (in Russian)
12. Minakova E.Yu. Herpesvirus infections and toxoplasmosis in the system of epidemiological surveillance of opportunistic infections: Diss. Omsk, 2011. (in Russian)
13. Nikolsky M.A., Golubtsova V.S. Chromosomally integrated human herpesvirus type 6. *Infektsiya i immunitet [Infection and Immunity]*. 2015; 5 (1): 7–14. (in Russian)
14. Melekhnina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu., Chugunova O.L., et al. The course of infection caused by the herpes virus type 6 in children with acute respiratory diseases. *Pediatrics [Pediatrics]*. 2016; (2): 30–7. (in Russian)
15. Yamanishi K., Okuno T, Shiraki K, Takahashi M., et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*. 1988; 1 (8594): 1065–7.
16. Lanphear B.P., Hall C.B., Black J., Auinger P. Risk factors for the early acquisition of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 792–5.
17. Orlova S.V., Shtyrov A.A., Karpov I.A., Stoma I.O. Differential diagnosis of herpesvirus infections of types 6 and 7. *Klinicheskaya infektsiologiya i parazitologiya [Clinical Infectology and Parasitology]*. 201; (4): 553–5. (in Russian)
18. Yamada M. Human herpesviruses 6 and 7: effects on hematopoiesis and mode of transmission. *J Infect Dis*. 2001; 54 (2): 47–54.
19. Labrador J., Aparicio M.A., Santos-Briz A. Kikuchi-Fujimoto disease: a case supporting a role for human herpesvirus 7 involvement in the pathogenesis. *Rheumatol Int*. 2012; 17: 12–5.
20. Shara N., Pantry P.G., Medveczky I. Review latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6. *Viruses*. 2017; 9 (7): 194. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9070194>
21. Nikol'sky M.A., Radysh M.V. The role of human herpes viruses 6 and 7 in the occurrence of febrile seizures in children. *Voprosy diagnostiki v pediatrii [Problems of Diagnostics in Pediatrics]*. 2012; (4): 46–8. (in Russian)
22. Rotola A., Ravaioli T., Gonelli A., Gonelli S., et al. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 23: 13 911–6.
23. Wood M.L., Royle N.J. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: models of viral genome release from the telomere and impacts on human health. *Viruses*. 2017; 9: 184. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9070184>
24. Strenger V., Caselli E., Lautenschlager I., Schwinger W., et al. Detection of HHV-6-specific mRNA and antigens in PBMCs of individuals with chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6). *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 1027–32.

25. Gravel A., Hall C.B., 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): 1585–9.
26. Huang Y., Hidalgo-Bravo A., Zhang E., Cotton V., et al. Human telomeres that carry an integrated copy of human herpesvirus 6 are often short and unstable, facilitating release of the viral genome from the chromosome. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42 (1): 315–27.
27. Prusty B., Gulve N., Rasa S., Murovska M., et al. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7. *J Gen Virol.* 2017; 98 (2): 266–74.
28. Prusty B., Krohne G., Rudel T. Reactivation of chromosomally integrated human herpesvirus-6 by telomeric circle formation. *PLoS Genet.* 2013; 9: e1004033.
29. Williams-Aziz S.L., Hartline C.B., Harden E.A., Daily S.L., et al. Comparative activities of lipid esters of cidofovir and cyclic cidofovir against replication of herpesviruses in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49 (9): 3724–33.
30. Leibovitch E.C., Brunetto G.S., Caruso B. Coinfection of human herpesviruses 6A (HHV-6A) and HHV-6B as demonstrated by novel digital droplet PCR assay. *PLoS One.* 2014; 9 (3): URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963908/pdf/pone.0092328.pdf>
31. Manichanh C., Olivier-Aubron C., Lagarde J., Aubin J., et al. Selection of the same mutation in the U69 protein kinase gene of human herpesvirus-6 after prolonged exposure to ganciclovir in vitro and in vivo. *J Gen Virol.* 2001; 82 (11): 2767–76.
32. Piret J., Boivin G. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus. *Rev Med Virol.* 2014; 24 (3): 186–218.
33. Prichard M.N., Whitley R.J. The development of new therapies for human herpesvirus 6. *Curr Opin Virol.* 2014; 9: 148–53.
34. Isegawa Y., Hara J., Amo K., Osugi Y., et al. Human herpesvirus 6 ganciclovir-resistant strain with amino acid substitutions associated with the death of an allogeneic stem cell transplant recipient. *J Clin Virol.* 2009; 44 (1): 15–9.
35. Bounaadja L., Piret J., Goyette N., Boivin G., 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.
36. Yoshida M., Yamada M., Tsukazaki T., Chatterjee S., et al. Comparison of antiviral compounds against human herpesvirus 6 and 7. *Antiviral Res.* 1998; 40 (1–2): 73–84.
37. Yoshikawa T., Suga S., Asano Y., Nakashima T., et al. A prospective study of human herpesvirus-6 infection in renal transplantation. *Transplantation.* 1992; 54 (5): 879–83.
38. Tzannou I., Papadopoulou A., Naik S., Leung K., et al. Off-the-Shelf virus-specific T cells to treat BK virus, human herpesvirus 6, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (31): 3547–57.