

Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности

В.А. Анохин, А.М. Сабитова

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет им. С.В. Курашова» Минздрава РФ, Казань, Россия

Infections caused by herpes virus type 6: modern features

Anokhin V.A., Sabitova A.M.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Представлен обзор современных сведений об этиологии, эпидемиологии, клинических проявлениях инфекции, вызванной вирусами герпеса 6-го типа у детей и взрослых, рассмотрены вопросы диагностики с использованием лабораторных методов исследования и принципы лечения данной патологии.

Ключевые слова: дети, инфекция, вирусы герпеса 6-го типа, этиология, эпидемиология, клиническая картина, принципы диагностики, лечение.

Для цитирования: Анохин В.А., Сабитова А.М. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 127–131. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–127–131

The article presents modern data on etiology, epidemiology, clinical manifestations of infection caused by the herpes simplex viruses type 6. The problems of the use of laboratory methods of research and treatment of infections.

Keywords: children, infection, herpes virus type 6, etiology, epidemiology, clinical picture, diagnosis, principles of treatment.

For citation: Anokhin V.A., Sabitova A.M. Infections caused by herpes virus type 6: modern features. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 127–131 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–127–131

Широчайшая распространенность вирусов семейства Herpesviridae и растущее число сообщений последних лет об их значении в формировании как инфекционной, так и неинфекционной патологии — вот те основные моменты, которые определяют неослабевающий интерес к проблеме герпетических инфекций. Тем не менее практическим врачам сравнительно мало известны заболевания, вызванные вирусом герпеса 6-го типа (ВГЧ6), сравнительно недавно вошедшим в список человеческих патогенов.

Впервые возбудитель выделен в 1986 г. от иммунодефицитных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и был назван В-лимфотропным человеческим вирусом (HBLV) [1]. Впоследствии выяснилось, что этот вирус — герпетический и имеет сродство не только к В-, но и к Т-лимфоцитам. В связи с чем его переименовали в вирус герпеса человека 6-го типа (подсемейство Betaherpesvirinae рода Roseolovirus) [2]. В 1988 г. тот же вирус был обнаружен в крови детей с внезапной экзантемой [3]. На сегодня описано два варианта вируса: ВГЧ6А и ВГЧ6В, настолько значимо отличавшихся друг от друга по биологическим свойствам и геномным последовательностям, что в 2012 г. они были классифицированы как два самостоятельных таксономических

типа [4]. Установлено, что подавляющее большинство регистрируемых заболеваний ассоциировано с ВГЧ6В [5]. По данным статистики, от 72 до 95% населения серопозитивно к ВГЧ6В [6]. Большинство новорожденных детей имеют материнские антитела, титр которых снижается через 5–6 мес. В течение первых 2–3 лет жизни практически все дети инфицируются ВГЧ6 и формируют собственный, адаптивный иммунитет. Наиболее активен этот процесс (по показателям сероконверсии) у детей в возрасте 6–12 мес [5].

Первичная инфекция проявляется у детей обычно в форме *внезапной экзантемы* и *лихорадки* или протекает *латентно*. Как и другие герпетические вирусы, ВГЧ6 не элиминируется из организма и пожизненно сохраняется в мононуклеарах крови [7]. Выделение ВГЧ6 из образцов слюны указывает на то, что вирус находится также в клетках паренхимы слюнных желез и их выводных протоков [8]. Инфекция может реактивироваться (например, у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию и/или перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток) и способствовать развитию клинически манифестных форм заболевания (длительная лихорадка, энцефалит, пневмония) [9]. Так, по данным литературы, реактивация хронической ВГЧ6В-инфекции регистрируется у 30% реципиентов костного мозга и сопровождается при этом длительной вирусемией [10]. Реактивация может провоцироваться некоторыми лекарственными средствами (амоксциллин, ванкомицин, габапентин, дапсон, карбамазепин, фенобарбитал, ибупрофен, аллопуринол, дексаметазон, котримоксазол) [11–16].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, главный детский инфекционист Минздрава Республики Татарстан

Сабитова Альфия Махмутовна — к.м.н., доцент той же кафедры 420012 Казань, ул. Буллерова, д. 49

Эпидемиология и клинические проявления инфекции ВГЧ6А сравнительно мало изучены, и его роль в патологии человека до настоящего времени не очень понятна. Предполагается, что он является нейротропным вирусом, поскольку часто выделяется от больных с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы (рассеянный склероз) [17].

Вездесущий характер ВГЧ6 и способность вызывать субклинические формы заболевания определяют трудности диагностики этой инфекции. Еще более усложняет ситуацию характерное для ВГЧ6 состояние хромосомной интеграции, описанное в 1993 г. М. Lurri и соавт. [18]. Эти исследователи впервые обнаружили геном ВГЧ6, интегрированный в ДНК мононуклеарных клеток периферической крови. В настоящее время установлено, что около 1% населения имеет так называемый хромосомно-интегрированный вариант ВГЧ6-инфекции (ХИ-ВГЧ6) [19]. Справедливости ради следует отметить, что распространенность интеграции при других герпетических инфекциях значительно ниже.

При острой форме инфекции геном вируса существует в трех формах: кольцевой (т.е. в составе вириона), в виде эписомы (в ядре) и конкатемеров (линейных форм ДНК), образующихся в процессе репликации возбудителя [19, 20]. При встраивании в хромосому человека кольцевой формы и эписомы вирус теряет часть генома и соответственно способность к дальнейшей репликации [19, 20]. Только связывание хромосомы с конкатемером приводит к присоединению полноценного вирусного генома, способного к репликации. Оба вируса, ВГЧ6А и ВГЧ6В, способны интегрироваться в хромосомы [20]. Особенностью этих вирусов является способность интеграции в гаметы, что приводит к вертикальной передаче ХИ-ВГЧ6 [20]. Лица с ХИ-ВГЧ6 имеют геном вируса в каждой зародышевой клетке своего тела. Это определяет высокий уровень вирусной ДНК в крови и тканях у данных пациентов даже в отсутствие инфекции. Лица с ХИ-ВГЧ6 имеют постоянные высокие значения ДНК-ПЦР (полимеразная цепная реакция), превышающие таковые у больных острой инфекцией [21]. Подозрение на ХИ-ВГЧ6 возникает, если в ПЦР определяется ДНК вируса более $5 \cdot 10^3$ копий в 1 мл цельной крови, более $3,5 \cdot 10^5$ копий в 1 мл сыворотки крови или более $4 \cdot 10^5$ копий в 1 мл ликвора [20, 22]. Обнаружение ДНК ВГЧ6 в волосных фолликулах или ногтях подтверждает ХИ-ВГЧ [20]. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о значении ХИ-ВГЧ6 для здоровья человека. Единичные исследования показали возможность активации вируса при инфекциях, приеме лекарственных средств, суперинфекции экзогенным вирусом у пациентов с ХИ-ВГЧ6. Нет каких-либо достоверных данных о развитии генетических аномалий или аутоиммунных заболеваний, индуцированных ХИ-ВГЧ6, однако теоретически они возможны [20].

Эпидемиология. Основным механизмом передачи инфекции — воздушно-капельный. Возможны половой и перинатальный пути. В настоящее время установлено, что в 86% случаев вертикального заражения вирус передается в форме ХИ-ВГЧ6 и значительно реже — трансплацентарно, вне интеграции [23]. В последнем случае возможны самопроизвольные выкидыши, водянка плода и неонатальный гепатит [24–26]. Около 1% всех живых новорожденных переносят врожденную ВГЧ6-инфекцию в субклинической форме [27]. Персистенция ВГЧ6 в клетках крови здоровых людей является важным фактором риска передачи вируса при переливании крови и ее компонентов, трансплантации органов и тканей [26, 28].

Для ВГЧ6-инфекции характерна спорадическая заболеваемость. Однако возможны и вспышки этого заболевания в детских коллективах [29]. Спорадические случаи регистрируются в течение всего года, групповые — в холодный сезон.

Клинические проявления. Проявления ВГЧ6-инфекции варьируют в зависимости от возраста и состояния иммунной системы ребенка [16]. Клинически выраженная первичная инфекция регистрируется примерно у 93% больных [30]. Средний инкубационный период продолжается 9–10 дней [31].

Классическим проявлением первичной инфекции у детей является *внезапная экзантема* (exanthema subitum, шестая болезнь, детская розеола) [32]. Сыпь, по данным разных исследований, отмечается в 21–80% случаев заболевания [5, 33]. Внезапная экзантема является болезнью детей младшего возраста, с пиком в 7–13 мес жизни. Заболеваемость мальчиков и девочек одинакова. Болезнь начинается остро с появления фебрильной лихорадки (до 39–41°C) и нередко сопровождается судорогами, ринитом, реже кашлем, диареей. Через 3–5 дней температура критически снижается. Накануне или вскоре после ее нормализации появляется пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь, 2–3 мм в диаметре, на туловище, шее и верхних конечностях. Ноги и лицо обычно свободны от сыпи или количество ее незначительно. Экзантема сохраняется от нескольких часов до 2 сут и исчезает без последующего шелушения и пигментации. Иногда появляются везикулезные элементы сыпи. У ряда детей отмечается умеренная гиперемия слизистых ротоглотки, увеличение шейных и затылочных лимфатических узлов. В общем анализе крови в 1-е сут заболевания может отмечаться лейкоцитоз, быстро сменяющийся лейкопенией с относительным лимфоцитозом и моноцитозом.

Лихорадочная форма без сыпи чаще отмечается у детей старше 6 мес. Исследования показали, что около 10% детей, госпитализированных по поводу лихорадки, переносят первичную ВГЧ6-инфекцию [5]. Частота *фебрильных судорог* у детей с острой ВГЧ6 инфекцией, по данным разных исследователей, достаточно большая и колеблется от 4 до 41% [34, 35].

В ряде случаев заболевание протекает вовсе без лихорадки. Нередко у детей заболевание проявляется неспецифическими симптомами, такими как общее беспокойство, ринорея, кашель, диарея, рвота, катаральный отит, конъюнктивит, энантема на слизистой мягкого неба и язычка (пятна Нагаяма), выбухание большого родничка, пиурия [32, 36]. Частые симптомы первичной инфекции — беспокойство, ринорея и лихорадка, регистрирующиеся у 69,65 и 57% пациентов соответственно [30]. Появление тяжелых клинических форм (гепатит, миокардит, энцефалит) отмечается при сочетании ВГЧ6 с другими вирусами или у пациентов с иммунодефицитом [37].

Энцефалит (менингоэнцефалит) различной степени выраженности может возникать как осложнение описанных выше форм заболевания или в качестве основного проявления инфекции (самостоятельной формы) у иммунодефицитных лиц [38, 39]. Нередко характер поражения мозга описывается как тяжелый панэнцефалит или очаговый некротический энцефалит [40]. С ВГЧ6-инфекцией связывают также развитие медиальной височной эпилепсии [41]. Патогенез поражения вирусом нервной системы изучен недостаточно. Предполагаются как прямое действие вируса, так и иммуноопосредованные механизмы [42].

Редкие формы. Иногда острая инфекция приводит к пневмонии, мононуклеозоподобному синдрому, миокардиту, тромбоцитопенической пурпуре, розеолезно-папулезной экзантеме по типу «перчаток и носков», папулезному акродерматиту (синдром Джанотти—Крости), пурпуре [43–47]. У детей раннего возраста, перенесших ВГЧ6-инфекцию, регистрировали развитие синдрома Гийена—Барре [48], поражение лицевого нерва [49]. Установить этиологическую роль ВГЧ6 при перечисленных состояниях непросто, поскольку вирус может активироваться вторично при ряде острых заболеваний.

В большинстве случаев первичная ВГЧ6-инфекция у иммунокомпетентных пациентов представляет собой доброкачественное, самоограничивающееся заболевание, заканчивающееся спонтанным выздоровлением.

Диагностика. Критерии лабораторного подтверждения ВГЧ6-инфекции до настоящего времени недостаточно разработаны, отсутствует «золотой» стандарт диагностики. В случаях развития типичной внезапной экзантемы у детей грудного возраста зарубежные авторы предлагают ограничиться клиническими критериями диагностики [16]. При развитии тяжелых форм (энцефалит, пневмония) и в сомнительных случаях необходимо обнаружение вируса в ликворе, мокроте, биоптатах головного мозга или легочной ткани [10].

ВГЧ6 может культивироваться на мононуклеарных клетках. Моноклональные антитела к специфическим ВГЧ6А и ВГЧ6В антигенам, а также поликлональные антитела к U90 белку ВГЧ6 позволяют

дифференцировать ВГЧ6А и ВГЧ6В и обнаруживать их в тканях [50]. Однако использование этих методов пока ограничено их сравнительной сложностью и дорогостоящей.

Серологические методы. Разработан ряд серологических методов диагностики ВГЧ6-инфекции: иммунофлюоресценция, иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммунологический анализ, иммунопреципитация, иммуноблот. Они не дифференцируют варианты вируса, и антитела могут перекрестно реагировать с антигенами ВГЧ 7-го типа. В повседневной практике обычно используется ИФА. Поскольку большинство людей серопозитивны к ВГЧ6, исследование должно проводиться в парных сыворотках. Диагностическое значение имеет четырехкратное нарастание титра IgG [51].

ВГЧ6 IgM появляются в крови больных в течение 4–7 дней после заражения, и обнаружение их подтверждает диагноз острой инфекции или реактивации. Однако у большинства детей раннего возраста выработка IgM снижена и не определяется известными способами. Вместе с тем около 5% здоровых взрослых являются IgM-позитивными, что не позволяет использовать этот тест для установления окончательного диагноза [10]. Все это указывает на сравнительно низкую специфичность серологических данных при этой инфекции.

Для обнаружения ДНК ВГЧ6 в плазме крови и различных тканях разработана и используется ПЦР [52]. Интерпретацию ее результатов усложняет тот факт, что ДНК вируса периодически обнаруживается и у здоровых детей [53]. В связи с широким распространением персистенции вируса обнаружение его в цельной крови и слюне не имеет должного диагностического значения. Использование качественной ПЦР ограничивается случаями сероконверсии от отрицательных значений к положительным, свидетельствующими о первичной инфекции [50]. Количественное определение вируса в сыворотке, плазме и спинномозговой жидкости с помощью ПЦР является в настоящее время наиболее достоверным методом диагностики активной ВГЧ6-инфекции [54]. Уровень ДНК в ликворе у пациентов с ВГЧ6-энцефалитом колеблется от 600 до 10^6 копий/мл [10, 55]. В образцах плазмы пациентов с реактивацией инфекции концентрация обычно составляет более 10^3 копий/мл [56]. ПЦР с использованием обратной транскриптазы позволяет дифференцировать латентную инфекцию и ее реактивацию [53, 57].

Лечение. Чаще всего ВГЧ6-инфекция представляет собой самоограничивающееся заболевание, при котором не показана специфическая терапия. Большинство детей с внезапной экзантемой выздоравливает спонтанно, без развития осложнений. Использование противовирусных препаратов может быть показано пациентам с тяжелыми формами заболевания, в основном иммунодефицитным больным.

В настоящее время в лечении ВГЧ6-инфекции эффективность ни одного из известных на сегодня противовирусных препаратов не доказана. Тем не менее в исследованиях in vitro *фоскарнет*, *ганцикловир* и *цидофовир* продемонстрировали активность в отношении ВГЧ6 [58]. Клинические исследования показали снижение уровня ДНК в сыворотке крови и ликворе у пациентов с ВГЧ6-энцефалитом, получавших

лечение фоскарнетом или ганцикловиром [59]. Поэтому использование этих препаратов в лечении тяжелых форм ВГЧ6-инфекции может быть рекомендовано пациентам, в первую очередь с иммунодефицитом, курсовым применением в течение 21 дня или даже более. Цидофовир предлагается в качестве альтернативного препарата в связи с его выраженной токсичностью [60].

(Конфликт интересов не представлен)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D. et al.* Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986; 234: 596.
2. *Ablashi D.V., Salahuddin S.Z., Josephs S.F. et al.* HBLV (or HHV-6) in human cell lines. *Nature* 1987; 329: 207.
3. *Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al.* Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988; 1: 1065.
4. International Committee on Taxonomy of Viruses. ICTV Master Species List 2011. http://talk.ictvonline.org/files/ictv_documents/m/msl/4090.aspx (Accessed on June 27, 2012).
5. *Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C. et al.* Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994; 331: 432.
6. *Tremblay C.* Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection. 2016; 24.168: <http://www.uptodate.com>
7. *Kondo K., Kondo T., Shimada K. et al.* Strong interaction between human herpesvirus 6 and peripheral blood monocytes/macrophages during acute infection. *J Med Virol* 2002; 67: 364.
8. *Di Luca D., Mirandola P., Ravaioli T. et al.* Human herpesviruses 6 and 7 in salivary glands and shedding in saliva of healthy and human immunodeficiency virus positive individuals. *J Med Virol* 1995; 45: 462.
9. *Dockrell D.H., Paya C.V.* Human herpesvirus-6 and -7 in transplantation. *Rev Med Virol* 2001; 11: 1: 23.
10. *Tremblay C.* Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of human herpesvirus 6 infection in adults, 2016; 24.159: <http://www.uptodate.com>
11. *Ogata M., Satou T., Kadota J. et al.* Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 671.
12. *Aihara Y., Ito S.I., Kobayashi Y. et al.* Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2003; 149: 165.
13. *Oskay T., Karademir A., Ertürk O.I.* Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res* 2006; 70: 27.
14. *Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Nara T. et al.* DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Int J Dermatol* 2007; 46: 654.
15. *Morimoto T., Sato T., Matsuoka A. et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hypersensitivity syndrome associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Intern Med* 2006; 45: 101.
16. *Tremblay C., Brady M.* Human herpesvirus 6 infection in children: Clinical manifestations; diagnosis; and treatment. 2016; 24.168: <http://www.uptodate.com>
17. *Rotola A., Merlotti I., Caniatti L. et al.* Human herpesvirus 6 infects the central nervous system of multiple sclerosis patients in the early stages of the disease. *Mult Scler* 2004; 10: 348.
18. *Luppi M., Marasca R., Barozzi P. et al.* Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *J Med Virol* 1993; 40: 1: 44.
19. *Morissette G., Flamand L.* Herpesviruses and chromosomal integration. *J Virol* 2010; 84: 23: 12100.
20. *Никольский М.А., Голубцова В.С.* Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6-го типа. Инфекция и иммунитет 2015; 5: 1: 7. (Nikolsky M.A., Golubtsova V.S. Chromosomally-integrated human herpes virus type 6. *Infektsiya i immunitet* 2015; 5: 1: 7. (in Russ))
21. *Jeulin H., Salmon A., Gautheret-Dejean A. et al.* Contribution of human herpesvirus 6 (HHV-6) viral load in whole blood and serum to investigate integrated HHV-6 transmission after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2009; 45: 43.
22. *Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P. et al.* Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4: 1571.
23. *Caserta M.T., Hall C.B., Canfield R.L. et al.* Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. *Pediatrics* 2014; 134: 1111.
24. *Ashshi A.M., Cooper R.J., Klapper P.E. et al.* Detection of human herpes virus 6 DNA in fetal hydrops. *Lancet* 2000; 355: 1519.
25. *Asano Y., Yoshikawa T., Suga S. et al.* Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 1990; 335: 862.
26. *Muramatsu H., Watanabe N., Matsumoto K. et al.* Primary infection of human herpesvirus-6 in an infant who received cord blood SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 83.
27. *Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al.* Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr* 2004; 145: 472.
28. *Кускова Т.К., Белова Е.Г.* Семейство герпесвирусов на современном этапе. Лечащий врач 2004; 5: 611. (Kuskova T.K., Belova E.G. The family of herpes viruses at the present stage. *Lechashhij vrach* 2004; 5: 611. (in Russ))
29. *Freitas R.B., Monteiro T.A., Linhares A.C.* Outbreaks of human herpes virus 6 (HHV-6) infection in day-care centers in Belém, Pará, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42: 305.
30. *Zerr D.M., Meier A.S., Selke S.S. et al.* A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 2005; 352: 768.
31. American Academy of Pediatrics. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. D.W. Kimberlin, M.T. Brady, M.A. Jackson, S.S. Long (Eds). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2015; 449.

32. Tremblay C., Brady M. Roseola infantum (exanthem subitum). 2016; 24:168 (<http://www.uptodate.com>).
33. Vianna R.A., de Oliveira S.A., Camacho L.A. et al. Role of human herpesvirus 6 infection in young Brazilian children with rash illnesses. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 533.
34. Laina I., Syriopoulou V.P., Daikos G.L. et al. Febrile seizures and primary human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 28.
35. Никольский М.А., Радыш М.В. Роль вирусов герпеса человека 6-го и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2012; 4: 4: 46. (Nikolsky M.A., Radysh M.V. The role of human herpes virus 6 and the seventh type occurs in febrile convulsions in children. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* 2012; 4: 4: 46. (in Russ))
36. Huang C.T., Lin L.H. Differentiating roseola infantum with pyuria from urinary tract infection. *Pediatr Int* 2013; 55: 214.
37. Rohayem J., Dinger J., Fischer R. et al. Fatal myocarditis associated with acute parvovirus B19 and human herpesvirus 6 coinfection. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4585.
38. Mannonen L., Herrgård E., Valmari P. et al. Primary human herpesvirus-6 infection in the central nervous system can cause severe disease. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 186.
39. Crawford J.R., Kadom N., Santi M.R. et al. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. *J Child Neurol* 2007; 22: 1260.
40. Ohsaka M., Houkin K., Takigami M., Koyanagi I. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 160.
41. Fotheringham J., Donati D., Akhyani N. et al. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med* 2007; 4: e180.
42. Kawabe S., Ito Y., Ohta R. et al. Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy. *J Med Virol* 2010; 82: 1410.
43. Hammerling J.A., Lambrecht R.S., Kehl K.S., Carrigan D.R. Prevalence of human herpesvirus 6 in lung tissue from children with pneumonitis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 802.
44. Kanegane C., Katayama K., Kyoutani S. et al. Mononucleosis-like illness in an infant associated with human herpesvirus 6 infection. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 227.
45. Fretzayas A., Douros K., Moustaki M., Nicolaidou P. Papular-purpuric gloves and socks syndrome in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 250.
46. Chuh A.A., Chan H.H., Chiu S.S. et al. A prospective case control study of the association of Gianotti-Crosti syndrome with human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 492.
47. Boccarda O., Lesage F., Regnault V. et al. Nonbacterial purpura fulminans and severe autoimmune acquired protein S deficiency associated with human herpesvirus-6 active replication. *Br J Dermatol* 2009; 161: 181.
48. Miyake F., Yoshikawa T., Suzuki K. et al. Guillain-Barré syndrome after exanthem subitum. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 569.
49. Pitkäranta A., Lahdenne P., Piiparinen H. Facial nerve palsy after human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 688.
50. Nishimura N., Yoshikawa T., Ozaki T. et al. In vitro and in vivo analysis of human herpesvirus-6 U90 protein expression. *J Med Virol* 2005; 75: 86.
51. Никольский М.А., Мессорош В.Г., Минченко С.И. Сероконверсия и нарастание концентрации IgG-антител при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2008; 4: 22. (Nikolsky M.A., Messorosh V.G., Minchenko S.I. Seroconversion and increase in the concentration of IgG antibodies against infections caused by the herpes virus type 6 children. *Эпидемиологиya i infektsionnye bolezni* 2008; 4: 22. (in Russ))
52. Fujiwara N., Namba H., Ohuchi R. et al. Monitoring of human herpesvirus-6 and -7 genomes in saliva samples of healthy adults by competitive quantitative PCR. *J Med Virol* 2000; 61: 208.
53. Caserta M.T., McDermott M. P., Dewhurst S. et al. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persistence and reactivation in healthy children. *J Pediatr* 2004; 145: 478.
54. Flamand L., Gravel A., Boutolleau D. et al. Multicenter comparison of PCR assays for detection of human herpesvirus 6 DNA in serum. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2700.
55. Reddy S., Manna P. Quantitative detection and differentiation of human herpesvirus 6 subtypes in bone marrow transplant patients by using a single real-time polymerase chain reaction assay. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 530.
56. Zerr D.M., Boeckh M., Delaney C. et al. HHV-6 reactivation and associated sequelae after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1700.
57. Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K. et al. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6). *J Clin Virol* 2010; 48: 55.
58. De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 217.
59. Zerr D.M., Gupta D., Huang M.L. et al. Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 309.
60. Denes E., Magy L., Pradeau K. et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 729.

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22