

ОБЗОРЫ

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-208>

© САЙДУЛЛАЕВА И.С., ТИХОМИРОВ Д.С., ДРОКОВ М.Ю., ТУПОЛЕВА Т.А., 2024



Вирус герпеса человека 6-го типа (Orthoherpesviridae: *Roseolovirus*): особенности эпидемиологии и диагностики

Сайдуллаева И.С. , Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю., Туполева Т.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Резюме

Вирусы герпеса человека 6А и 6В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В) являются убиквитарными патогенами. Спектр клинических проявлений инфекций, вызванных ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, достаточно широк. Современные представления о ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, включая их хромосомно-интегрированную форму, являются основой для создания системы эпидемиологического мониторинга ассоциированных с данными вирусами инфекций. В статье затрагиваются вопросы эпидемиологии и диагностики инфекций, вызванных ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, в том числе у пациентов после трансплантации солидных органов и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6-го типа; хромосомная интеграция; диагностика вирусной инфекции; трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; трансплантация аллогенного костного мозга

Для цитирования: Сайдуллаева И.С., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю., Туполева Т.А. Вирус герпеса человека 6-го типа (Orthoherpesviridae: *Roseolovirus*): особенности эпидемиологии и диагностики. *Вопросы вирусологии*. 2024; 69(1): 22–30. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-208> EDN: <https://elibrary.ru/frichh>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-208>

Human herpes virus type 6 (Orthoherpesviridae: *Roseolovirus*): features of epidemiology and diagnosis

Inara S. Saydullayeva , Dmitry S. Tikhomirov, Mikhail Yu. Drovkov, Tatiana A. Tupoleva

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Human herpes virus 6A and human herpes virus 6B (HHV-6A and HHV-6B) are ubiquitous viruses. The spectrum of clinical manifestations of HHV-6A/B infections is quite wide. The current understanding of the natural history and laboratory diagnosis of HHV-6A and HHV-6B, including their chromosome-integrated form, serves the basis for development of the tools for HHV-6 epidemiological monitoring. This article addresses the epidemiology and diagnosis of infections caused by these viruses, including ones in patients after transplantation of solid organs and allogeneic hematopoietic stem cells.

Keywords: human herpes virus type 6; chromosomal integration; diagnosis of viral infection; allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; allogeneic bone marrow transplantation

For citation: Saydullayeva I.S., Tikhomirov D.S., Drovkov M.Yu., Tupoleva T.A. Human herpes virus type 6 (Orthoherpesviridae: *Roseolovirus*): features of epidemiology and diagnosis. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(1): 22–30 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-208> EDN: <https://elibrary.ru/frichh>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Введение

В 1986 г. S.Z. Salahuddin и соавт. впервые обнаружили вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у взрослых пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Первоначально «новый» вирус был выявлен в В-лимфоцитах иммунокомпрометированных взрослых больных, поэтому и был назван В-лимфотропным вирусом человека (HBLV – *human B-lymphotropic virus*) [1]. Однако через 2 года этот же патоген был выделен К. Yamanishi и соавт. из крови 4 младенцев с врожденной розеолой [2]. Позже данный вирус также был выявлен в Т-лимфоцитах, в связи с этим его первоначальное наименование было изменено на ВГЧ-6 [3, 4].

ВГЧ-6 считали вирусом одного вида, однако в 2012 г. на основании различий по клеточному тропизму *in vitro*, рестриktionному эндонуклеазному профилю, нуклеотидной последовательности, реактивности с моноклональными антителами и причастности к разным заболеваниям было выделено два самостоятельных вида ВГЧ-6: вирус герпеса человека 6А (ВГЧ-6А) и вирус герпеса человека 6В (ВГЧ-6В) [5, 6].

В 2016 г. в соответствии с рекомендациями международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses) ВГЧ-6А и ВГЧ-6В были отнесены к семейству *Orthoherpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, также им были присвоены новые названия: *Roseolovirus humanbeta 6A* и *Roseolovirus humanbeta 6B* соответственно [7].

Вирионы ВГЧ-6 состоят из нуклеокапсида икозаэдрической формы, окруженного аморфным тегументом и липидной оболочкой с гликопротеинами. Диаметр капсида составляет около 200 нм. Геном вирусов представлен двухцепочечной ДНК длиной около 180 тыс. нуклеотидов [8]. Во время острой ВГЧ-6-инфекции геном вируса может присутствовать в виде трех форм: кольцевой в составе вириона, в виде эписомы в ядре и конкатемеров – линейных форм ДНК, образованных во время репликации возбудителя [9, 10].

К. Yao и соавт. указывают, что между геномами ВГЧ-6 и цитомегаловируса (ЦМВ) установлена более высокая степень гомологии, чем между геномом ВГЧ-6 и геномами других герпесвирусов, что предполагает высокую степень сосуществования ВГЧ-6 и ЦМВ [11]. Репликативный цикл занимает 4–5 сут.

Для проникновения в клетку вирусы используют несколько отличающихся рецепторов. Так, ВГЧ-6В использует рецептор CD134, также известный как OX40 (член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли) [12]. Основным рецептором для ВГЧ-6А является CD46, который присутствует на всех ядродержащих клетках человека [13].

ВГЧ-6А/В способны к переходу в латентную форму в CD4⁺, CD8⁺-Т-лимфоцитах, NK-клетках, моноцитах, эндотелиальных клетках почечных канальцев, слюнных железах, бронхиальных железах и ткани центральной нервной системы [14–17].

Как правило, первичное инфицирование вирусом протекает в виде внезапной экзантемы (*roseola infantum*, шестая болезнь) в первые 2 года жизни с пиком заболеваемости от 6 до 12 мес [18, 19]. В работе отечественного автора Е.В. Новосад [20] была доказана роль ВГЧ-6 в развитии инфекционного мононуклеоза у детей. В этиологической структуре инфекционного мононуклеоза у детей ВГЧ-6 вместе с микст-инфекцией занимает почти половину всех нозологических форм [20, 21]. В то же время спектр клинических проявлений у пациентов старшего возраста достаточно широк. Описаны случаи развития фульминантного миокардита у иммунокомпетентных пациентов [22], острого гепатита [23], аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [24], синдрома индуцированной лекарственными препаратами гиперчувствительности [25], синдрома Стивенса–Джонсона [26], рассеянного склероза [27, 28].

Также отмечена связь между клиническими проявлениями и видом вируса. Так, с ВГЧ-6А ассоциируют развитие синдрома хронической усталости, энцефалита, а с ВГЧ-6В – развитие внезапной экзантемы, инфекционного мононуклеоза [29].

Как правило, первичные ВГЧ-6-инфекции у иммунокомпетентных лиц доброкачественны и заканчиваются спонтанным выздоровлением [30]. Установлено, что большинство регистрируемых заболеваний ассоциировано с ВГЧ-6В [18].

ВГЧ-6 может являться одной из причин развития тяжелых форм воспалительной патологии роговицы, а также послеоперационных осложнений при кератопластике. Заболевания глаз, ассоциированные с ВГЧ-6, составляют от 1 до 4% среди больных с увеитами и достигают 64% при кератитах. Наличие ДНК ВГЧ-6 в роговице донора ухудшает результаты кератопластики высокого риска [31, 32].

Среди реципиентов солидных органов, например печени, чаще выявляется ВГЧ-6В, который может привести как к дисфункции трансплантата, так и к развитию лихорадки, сыпи, пневмонии, энцефалита, синцитиального гигантоклеточного гепатита [33–35].

Растет число доказательств того, что более значимое влияние реактивации ВГЧ-6 на результаты трансплантации печени, а также почек может быть косвенно связано с взаимодействием с другим герпесвирусом – ЦМВ, о чем свидетельствует повышенная предрасположенность к оппортунистическим инфекциям [34–37].

Наряду с ежегодным увеличением количества выполняемых трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), увеличивается и частота посттрансплантационных осложнений. Успешное и устойчивое восстановление CD4⁺-Т-клеток ассоциируется с улучшением показателей общей выживаемости после алло-ТГСК. Однако оппортунистические инфекции, в том числе ВГЧ-6-инфекция, могут негативно влиять на время и степень восстановления иммунитета [38].

CD4⁺-лимфоциты и моноциты являются основными мишенями ВГЧ-6. В исследовании, проведенном

М. Yasukawa и соавт., было подтверждено, что вирус повышает вероятность запуска апоптоза у CD4⁺-лимфоцитов [38].

Различные иммуномодулирующие эффекты, по-видимому, опосредованы участием CD46⁺ (члена регулятора семейства белков активации комплемента). CD46⁺, экспрессируемый на всех ядерных клетках человека, предотвращает спонтанную активацию комплемента на аутологических клетках [39]. ВГЧ-6 резко снижает экспрессию CD46 и активность Т-клеток и модулирует экспрессию и экскрецию цитокинов и хемокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-10, интерферона- α), чтобы создать благоприятную среду для своего выживания и латентного состояния на протяжении всей жизни пациента [40].

CD134 является иммуномодулирующей молекулой, которая блокирует активность естественных регуляторных Т-клеток и подавляет генерацию адаптивных регуляторных Т-клеток [41]. Также считается, что CD134 играет важную роль в развитии острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у реципиентов алло-ТГСК [42, 43].

Раннее воздействие на восстанавливающуюся иммунную систему большого количества антигена ВГЧ-6 после алло-ТГСК и иммуномодулирующие эффекты ВГЧ-6 в этот период могут значительно повлиять на восстановление иммунной системы. В раннем периоде после алло-ТГСК, когда происходит реактивация ВГЧ-6, большинство реагирующих Т-клеток являются периферическими пролиферирующими Т-клетками. Это может привести не только к специфическим иммунным реакциям, но и из-за провоспалительной среды также к прямой или косвенной пролиферации и активации аллореактивных клонов Т-клеток [44].

ВГЧ-6 вызывает переключение Т-хелперов (Th) с Th1- на Th2-профиль, что приводит к увеличению продукции интерлейкина-10 и угнетению интерлейкина-12. Дополнительно ВГЧ-6А снижает экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена класса I в дендритных клетках. Он также может подавлять рост и дифференциацию костномозговых клеток-предшественниц, что может сказаться на развитии макрофагов и тимоцитов [45].

На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного соединения исключительно для лечения ВГЧ-6А/В-инфекции, а также нет четких критериев для начала терапии и ее продолжительности. Для лечения инфекции используют такие препараты, как ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, цидофовир. Для применения на территории Российской Федерации зарегистрированы ганцикловир и валганцикловир (препараты входят в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) [46]. Стоит также отметить, что показания для начала лечения ВГЧ-6А/В-инфекций официально не утверждены. По данным литературы, пороговые значения для старта противовирусной терапии различаются в трансплантационных центрах в зависимости от клинических проявлений, сопутствующей патологии у пациента.

Эпидемиология и пути передачи ВГЧ-6А/В

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются убиквитарными вирусами. Обязательный статистический учет инфицированности данным патогеном в Российской Федерации не ведется.

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют ссылки на проведение многоцентровых исследований инфицированности населения ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, аналогичных исследованиям, проведенным под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по изучению инфицированности населения мира ВПГ-1 и ВПГ-2, результаты которых представлены на сайте ВОЗ.

Группой исследователей из Санкт-Петербурга в 2016 г. было проведено исследование с целью определения варианта возбудителя ВГЧ-6-инфекции на территории Российской Федерации, результаты которого показали абсолютное превалирование среди вирусов ВГЧ-6В [47]. Частота инфицирования ВГЧ-6А изучена недостаточно [5].

ВГЧ-6 может передаваться не только воздушно-капельным, но также вертикальным и половым путями [48]. Источником инфекции являются больные и вирусоносители, а средний инкубационный период продолжается 9–10 сут [49].

Результаты исследований показали, что от 60 до 96% здоровых взрослых имеют антитела к ВГЧ-6. Противовирусные антитела выявляются у 80% здоровых доноров, у 65% ВИЧ-инфицированных и 73% онкологических больных, а также у большинства новорожденных за счет передачи материнских антител трансплацентарно. Несмотря на то что титр антител к ВГЧ-6 у новорожденных снижается к 5-му месяцу жизни, уже к году он достигает уровня, сравнимого с таковым у более старших детей и взрослых, благодаря развитию адаптивного иммунитета [29, 48].

Для инфекции, вызванной ВГЧ-6, в основном характерна спорадическая заболеваемость. Однако регистрируются и вспышки заболевания в детских коллективах [50]. Развитие вирусной инфекции, вызванной ВГЧ-6, происходит у 30–70% пациентов после алло-ТГСК [51].

ВГЧ-6 и хромосомная интеграция

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются уникальными среди всех представителей семейства *Orthoherpesviridae*, патогенных для человека, поскольку они способны интегрироваться в теломерные участки хромосом клетки-хозяина как *in vivo*, так и *in vitro* и вызывать так называемую хромосомно-интегрированную ВГЧ-6-инфекцию (хиВГЧ-6). Это происходит за счет особенностей организации генома ВГЧ-6 посредством гомологичной рекомбинации с хромосомами инфицированной клетки. При этом, в отличие от других представителей вирусного семейства *Orthoherpesviridae*, ВГЧ-6 чаще всего использует именно этот механизм при становлении латентной фазы инфекции. Процесс не сайтоспецифичен и может возникнуть после первичного инфицирования, и тогда геном вируса будет встроен в определенный пул соматических клеток.

Однако если произойдет встройка вирусного генома в половые клетки, то при слиянии гамет в процессе зачатия ребенка геном вируса может быть передан на генетическом уровне. У такого зародыша, а впоследствии организма, геном ВГЧ-6 будет содержаться во всех соматических клетках. Такую форму называют наследуемой хромосомно-интегрированной формой ВГЧ-6-инфекции (нхиВГЧ-6) [52].

Распространенность нхиВГЧ-6 у людей варьируется от 0,6 до 2%, в зависимости от географического региона [53, 54].

В настоящее время интеграция ВГЧ-6 идентифицирована в теломере X-хромосомы и 11 аутомомных хромосомах: 1, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 22. Среди населения европейских стран доминировала интеграция в 17p, а среди стран Азии – в 22p [55].

Клинические последствия хиВГЧ-6А/В еще не полностью изучены. Интеграция в область теломер может нанести вред клетке-хозяину. Так, например, она может препятствовать защитной роли теломер против укорачивания хромосом или способствовать неправильной идентификации хромосомного конца [44].

Диагностика данного состояния затруднена из-за необходимости проведения дифференциальной диагностики с активной ВГЧ-6А/В-инфекцией. В случае нхи ВГЧ-6А/В результаты исследования наличия вирусной ДНК, например методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), всегда будут показывать высокую вирусную нагрузку, что может трактоваться как активная вирусная репликация, вследствие чего требуются особые подходы к диагностике заболевания и интерпретации данных.

Первый случай лабораторного выявления нхиВГЧ-6А и нхиВГЧ-6В в РФ был зарегистрирован в ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. Лабораторно была подтверждена наследственная передача хи ВГЧ-6А в трех поколениях, а также проведено полногеномное секвенирование двух клинических изолятов хиВГЧ-6А с использованием технологии коротких прочтений [53, 56]. У 6 из 1909 (0,3%) пациентов с вирусемией ВГЧ-6, проходящих лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, была заподозрена нхиВГЧ-6. Исследование материала ногтевых пластин и волосяных фолликулов подтвердило наличие нхиВГЧ-6 [57].

В настоящее время нет определенного ответа о значимости нхиВГЧ-6 для здоровья человека, но некоторые исследования показали возможность активации вируса при различных инфекциях, приеме лекарственных средств, суперинфекции экзогенным вирусом у пациентов с нхиВГЧ-6. На данный момент нет однозначных надежных данных о развитии генетических аномалий или аутоиммунных заболеваний, связанных с нхиВГЧ-6, но такая возможность теоретически существует [10].

Исследователями из Тюбингенского университета (Германия) был проведен ретроспективный анализ историй болезни 689 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в период с января 2015 г. по декабрь 2018 г. В 4 из 89 случаев ВГЧ-6 (4,5% положи-

тельных случаев, 0,6% от всех 689 человек) был установлен хиВГЧ-6 (количество ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР составило от 2×10^5 до $2,5 \times 10^5$ копий/мл крови). Из 4 случаев хиВГЧ-6 серийные исследования вирусной нагрузки до и после трансплантации показали, что в 2 случаях источником хиВГЧ-6 были реципиенты, а в 2 – доноры. Конечно, такое небольшое количество случаев хиВГЧ-6 не позволяет сделать вывод о том, насколько часто вирус передается от донора. Исследователи предлагают проводить исследование на хиВГЧ-6 как у пациентов, так и у доноров до выполнения алло-ТГСК с целью облегчить принятие решения о противовирусном лечении в дальнейшем [58].

Критерии диагностики ВГЧ-6-инфекции

Согласно рекомендациям, представленным на Европейской конференции 2017 г. по лечению ВГЧ-6-инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выделены три формы ВГЧ-6-инфекции [12].

Первичная ВГЧ-6-инфекция констатируется в случае выявления ВГЧ-6 у человека без признаков предыдущей инфекции. Обычно в ответ на инфекцию вырабатываются антитела, но у реципиентов ГСК с тяжелым иммунодефицитом они могут отсутствовать.

Реактивация ВГЧ-6 – обнаружение ДНК ВГЧ-6 у лиц с признаками предыдущей инфекции. Различают реактивацию эндогенного (латентного) вируса и повторное инфицирование (экзогенно).

Болезнь, вызванная ВГЧ-6, – обнаружение ДНК ВГЧ-6 в пораженном органе и/или образцах биологических жидкостей (бронхоальвеолярная лаважная жидкость, спинномозговая жидкость) при наличии симптомов и/или признаков поражения органа.

При подозрении на первичную или рецидивирующую ВГЧ-6-инфекцию следует исключить нхиВГЧ-6.

Для нхиВГЧ-6 характерны высокие, стойкие уровни ДНК ВГЧ-6 в цельной крови, эквивалентные по меньшей мере 1 копии/лейкоцит, и в сыворотке или плазме, эквивалентные по меньшей мере 1 копии/лизированный лейкоцит.

Для лабораторной диагностики ВГЧ-6-инфекции используются вирусологические (выделение вируса на чувствительных культурах клеток), молекулярно-биологические (выявление нуклеиновых кислот вируса с помощью ПЦР) и иммунохимические (выявление вирусных антигенов с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и специфических антител в крови пациента с помощью РИФ и иммуноферментного анализа (ИФА)) методы [29].

Серологическая диагностика, как правило, осуществляется методом ИФА. Сочетание наличия/отсутствия иммуноглобулинов М (IgM) и иммуноглобулинов G (IgG) позволяет предположить фазу инфекции. Преимуществом метода является возможность определения анамнестических антител, доказывающих факт инфицирования вирусом. Недостатком данного метода является то, что возможно получение «ложноположительных» результатов из-за антиген-

ной близости ВГЧ-6А, ВГЧ-6В к ВГЧ-7 и ЦМВ. Использование данного метода у пациентов с гематологическими заболеваниями ограничено при различных ситуациях, таких как гипогаммаглобулинемия, состояние после плазмафереза, ранний посттрансплантационный период, дефицит В-клеточного звена, применение таргетных препаратов и др.

При серологической диагностике следует брать во внимание тот факт, что, хотя появление IgM к ВГЧ-6 обычно связывается с острой инфекцией, их продукция не всегда может отмечаться у детей при первичном инфицировании, и, с другой стороны, эти антитела выявляются примерно у 5% здоровых взрослых лиц, что может быть объяснено бессимптомной формой инфекции. Кроме того, возможно выявление перекрестно реагирующих антител к другим герпесвирусам, особенно к ВГЧ-7 [27]. Все это указывает на низкую специфичность серологических данных при ВГЧ-6-инфекции.

Чаще лабораторная диагностика инфекции, вызванной ВГЧ-6, опирается на молекулярно-биологические методы исследования, как правило, на ПЦР с детекцией продуктов реакции в режиме реального времени. В этом случае в качестве вирусной мишени выступает участок вирусной ДНК. Преимуществом данного метода является высокая чувствительность и практически 100-процентная специфичность. К другим достоинствам можно отнести доступность, быстроту проведения исследования, возможность стандартизации и автоматизации. К недостаткам можно отнести неспособность метода оценить жизнеспособность и вирулентность патогена. Также метод требователен к четкости выполнения всех этапов лабораторных процедур.

Мононуклеарные клетки могут использоваться для культивирования ВГЧ-6А/В. С целью дифференцировки вирусов, а также для обнаружения их в тканях могут быть использованы моноклональные антитела к специфичным антигенам и поликлональные антитела к U90 белку ВГЧ-6, но эти методы являются достаточно сложными и дорогостоящими в использовании [59]. Метод используется в основном для фундаментальных исследований.

Обнаружение ДНК ВГЧ-6 в крови говорит о репликации, но у лиц с нхиВГЧ-6 в латентной форме постоянно обнаруживается высокая концентрация вируса в цельной крови, плазме, спинномозговой жидкости, биоптатах тканей и др. ДНК ВГЧ-6 присутствует в волосяных фолликулах и ногтевых пластинах исключительно у пациентов с нхиВГЧ-6А [60, 61].

Реактивация ВГЧ-6 у иммунокомпрометированных пациентов (реципиенты алло-ТГСК, пациенты после пересадки солидных органов, ВИЧ-инфицированные пациенты и пр.) может вызвать различные клинические проявления, включая лихорадку, сыпь, тромбоцитопению, энцефалит, пневмонию, гепатит, миокардит, РТПХ, реактивацию ЦМВ-инфекции [14]. Также выявлена корреляционная связь между реактивацией ВГЧ-6 в сочетании с ЦМВ и сроками восстановления лейкопоза после алло-ТГСК [62].

В литературе описан случай развития ВГЧ-6-ассоциированного миелита после проведения CD-19 CAR T-клеточной терапии [63].

Зарегистрированы случаи реактивации ВГЧ-6 на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [64]. Показано, что у пациентов с COVID-19 значительно увеличивается экспрессия белка OX40 на CD4⁺-Т-клетках, который является специфичным рецептором для проникновения в клетку для ВГЧ-6В [65].

Исследователи из Японии (Takano K. и соавт.) в 2018 г. провели сравнительный анализ обнаружения ДНК ВГЧ-6 в плазме и цельной крови. В общей сложности был собран 721 образец от 68 реципиентов алло-ТГСК. В связи с частыми ложноположительными результатами при исследовании цельной крови исследователи рекомендуют использовать плазму для мониторинга ДНК ВГЧ-6 с целью контроля противовирусной терапии [66].

Заключение

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются убиквитарными вирусами. В настоящее время изучение ВГЧ-6А/В в трансплантологии стало актуальной задачей в связи с накоплением данных об их возможном влиянии на результаты алло-ТГСК, об их роли в патогенезе посттрансплантационных осложнений, улучшении методов их диагностики, профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D., Josephs S.F., Sturzenegger S., Kaplan M., et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986; 234(4776): 596–601. <https://doi.org/10.1126/science.2876520>
2. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K., Takahashi M., Kondo T., Asano Y., et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*. 1988; 331(8594): 1065–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91893-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91893-4)
3. Abdel-Haq N.M., Asmar B.I. Human herpesvirus 6 (HHV6) infection. *Indian J. Pediatr.* 2004; 71(1): 89–96. <https://doi.org/10.1007/BF02725664>
4. Ablashi D.V., Salahuddin S.Z., Josephs S.F., Imam F., Lusso P., Gallo R.C., et al. HBLV (or HHV-6) in human cell lines. *Nature*. 1987; 329(6136): 207. <https://doi.org/10.1038/329207a0>
5. Adams M.J., Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Arch. Virol.* 2012; 157(7): 1411–22. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1299-6>
6. Braun D.K., Dominguez G., Pellett P.E. Human herpesvirus 6. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10(3): 521–67. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.3.521>
7. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomic Proposals from the Herpesviridae study group. Available at: <https://ictv.global/filebrowser/download/1329>
8. King O., Al Khalili Y. Herpes virus type 6. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
9. Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *J. Virol.* 2010; 84(23): 12100–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.01169-10>
10. Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа. *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5(1): 7–14. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-7-14>
11. Yao K., Crawford J.R., Komaroff A.L., Ablashi D.V., Jacobson S. Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases. *J. Med. Virol.* 2010; 82(10): 1669–78. <https://doi.org/10.1002/jmv.21861>
12. Tang H., Serada S., Kawabata A., Ota M., Hayashi E., Naka T., et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110(22): 9096–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305187110>

13. Santoro F., Kennedy P.E., Locatelli G., Malnati M.S., Berger E.A., Lusso P. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell*. 1999; 99(7): 817–27. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81678-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81678-5)
14. Ward K.N., Hill J.A., Hubacek P., de la Camara R., Crotchiolo R., Einsele H., et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019; 104(11): 2155–63. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.223073>
15. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Med. Mal. Infect.* 2017; 47(2): 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.09.004>
16. De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18(1): 217–45. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.1.217-245.2005>
17. Krueger G.R., Wassermann K., De Clerck L.S., Stevens W.J., Bourgeois N., Ablashi D.V., et al. Latent herpesvirus-6 in salivary and bronchial glands. *Lancet*. 1990; 336(8725): 1255–6. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92874-h](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92874-h)
18. Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C., Caserta M.T., McIntyre K.M., Costanzo M.A., et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331(7): 432–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408183310703>
19. Pruksananonda P., Hall C.B., Insel R.A., McIntyre K., Pellett P.E., Long C.E., et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326(22): 1445–50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205283262201>
20. Новосад Е.В. *Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010. <https://elibrary.ru/qgzxnv>
21. Демина О.И., Тихомиров Д.С., Чеботарёва Т.А., Мазанкова Л.Н., Туполева Т.А. Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза. *Детские инфекции*. 2020; 19(2): 29–37. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-29-37> <https://elibrary.ru/eqbykn>
22. Ashrafpoor G., Andréoletti L., Bruneval P., Macron L., Azarine A., Lepillier A., et al. Fulminant human herpesvirus 6 myocarditis in an immunocompetent adult: role of cardiac magnetic resonance in a multidisciplinary approach. *Circulation*. 2013; 128(23): e445–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001801>
23. Charnot-Katsikas A., Baewer D., Cook L., David M.Z. Fulminant hepatic failure attributed to infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) in an immunocompetent woman: A case report and review of the literature. *J. Clin. Virol.* 2016; 75: 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.12.002>
24. Caselli E., Zatelli M.C., Rizzo R., Benedetti S., Martorelli D., Trasforini G., et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog.* 2012; 8(10): e1002951. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002951>
25. Gentile I., Talamo M., Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 49. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-49>
26. Peppercorn A.F., Miller M.B., Fitzgerald D., Weber D.J., Groben P.A., Cairns B.A. High-level human herpesvirus-6 viremia associated with onset of Stevens-Johnson syndrome: report of two cases. *J. Burn. Care Res.* 2010; 31(2): 365–8. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181d0f48b>
27. Lundström W., Gustafsson R. Human herpesvirus 6A is a risk factor for multiple sclerosis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 840753. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840753>
28. Tao C., Simpson-Yap S., Taylor B., Blizzard L., Lucas R., Ponsonby A.L., et al. Markers of Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 infection and multiple sclerosis clinical progression. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022; 59: 103561. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103561>
29. Потеекаев Н.Н., Марданлы С.Г., Фриго Н.В., Жукова О.В., Ротанов С.В., Марданлы С.С. и др. *Серологическая диагностика герпесвирусных инфекций*. Орехово-Зуево; 2018. <https://elibrary.ru/qwzimp>
30. Анохин В.А., Сабитова А.М. Инфекции, вызванные вирусом герпеса 6-го типа: современные особенности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(5): 127–31. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-127-131> <https://elibrary.ru/wxtvjf>
31. Миронкова Е.А., Демкин В.В., Слепова О.С., Садохина Т.С., Макаров П.В., Кугушева А.Э. Диагностика и роль ВГЧ-6 инфекции при кератопластике высокого риска. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 5(3): 30–3. <https://elibrary.ru/qclmzx>
32. Кричевская Г.И. Роль вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) в общей патологии и при заболеваниях глаз. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9(1): 98–104. <https://elibrary.ru/vwzuht>
33. Ljungman P., Singh N. Human herpesvirus-6 infection in solid organ and stem cell transplant recipients. *J. Clin. Virol.* 2006; 37(Suppl. 1): S87–91. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(06\)70018-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(06)70018-X)
34. Razonable R.R., Paya C.V. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8(8): 651–8. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34966>
35. Potenza L., Luppi M., Barozzi P., Rossi G., Cocchi S., Codeluppi M., et al. HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(6): 593–602. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074479>
36. Rogers J., Rohal S., Carrigan D.R., Kusne S., Knox K.K., Gayowski T., et al. Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications, and outcome. *Transplantation*. 2000; 69(12): 2566–73. <https://doi.org/10.1097/00007890-200006270-00016>
37. Dockrell D.H., Mendez J.C., Jones M., Harmsen W.S., Ilstrup D.M., Smith T.F., et al. Human herpesvirus 6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infection in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1999; 67(3): 399–403. <https://doi.org/10.1097/00007890-199902150-00010>
38. Yasukawa M., Inoue Y., Ohminami H., Terada K., Fujita S. Apoptosis of CD4+ T lymphocytes in human herpesvirus-6 infection. *J. Gen. Virol.* 1998; 79(Pt. 1): 143–7. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-1-143>
39. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J. Clin. Virol.* 2006; 37(Suppl. 1): S4–10. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(06\)70004-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(06)70004-X)
40. Wang F., Yao K., Yin Q.Z., Zhou F., Ding C.L., Peng G.Y., et al. Human herpesvirus-6-specific interleukin 10-producing CD4+ T cells suppress the CD4+ T-cell response in infected individuals. *Microbiol. Immunol.* 2006; 50(10): 787–803. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2006.tb03855.x>
41. So T., Lee S.W., Croft M. Immune regulation and control of regulatory T cells by OX40 and 4-1BB. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19(3-4): 253–62. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.04.003>
42. Tsukada N., Akiba H., Kobata T., Aizawa Y., Yagita H., Okumura K. Blockade of CD134 (OX40)-CD134L interaction ameliorates lethal acute graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2000; 95(7): 2434–9.
43. Blazar B.R., Sharpe A.H., Chen A.I., Panoskaltis-Mortari A., Lees C., Akiba H., et al. Ligation of OX40 (CD134) regulates graft-versus-host disease (GVHD) and graft rejection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Blood*. 2003; 101(9): 3741–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3048>
44. de Pagter P.J., Schuurman R., Meijer E., van Baarle D., Sanders E.A., Boelens J.J. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J. Clin. Virol.* 2008; 43(4): 361–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.08.008>
45. Мелёхина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. *Архив внутренней медицины*. 2016; 6(1): 13–9. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19> <https://elibrary.ru/toroaq>
46. Государственный реестр лекарственных средств. Ганцикловир. Available at: <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=Ганцикловир&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®-type=1%26&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>
47. Никольский М.А., Вязовая А.А., Ведерников В.Е., Нарвская О.В., Лиознов Д.А., Смирнова Н.Н. и др. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98(1): 53–6. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56> <https://elibrary.ru/vrlulx>

48. Tremblay C. Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection; 2016. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/virology-pathogenesis-and-epidemiology-of-human-herpesvirus-6-infection>
49. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.
50. 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(6): 305–11. <https://doi.org/10.1590/s0036-4665200000600002>
51. Wang X., Patel S.A., Haddadin M., Cerny J. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovirus. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2021; 8: 20499361211018027. <https://doi.org/10.1177/20499361211018027>
52. Caserta M.T. 207 - Human Herpesviruses 6 and 7 (Roseola, Exanthem Subitum). In: Long S.S., Prober C.G., Fischer M., eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition)*. Elsevier; 2018: 1081–8.e4. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2702-9.00209-9>
53. Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Гоптарь И.А., Кулешов К.В., Пасхина И.Н., Никифорова А.В. и др. Первый случай выявления и лабораторного подтверждения наследственной передачи хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2019; 17(3): 5–14. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-3-5-14> <https://elibrary.ru/ipbtel>
54. Flamand L. Chromosomal integration by human herpesviruses 6A and 6B. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1045: 209–26. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_10
55. Pantry S.N., Medveczky P.G. Latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6. *Viruses*. 2017; 9(7): 194. <https://doi.org/10.3390/v9070194>
56. Мелехина Е.В., Домонова Э.А., Гоптарь И.А., Шипулина О.Ю., Горелов А.В. Первый в России случай наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6B (Human betaherpesvirus 6B). *Вопросы практической педиатрии*. 2019; 14(1): 33–40. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-33-40> <https://elibrary.ru/wdayvg>
57. Солдатова Т.А., Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю., Мисько О.Н., Старкова О.Г. Туполева Т.А. Актуальные проблемы диагностики активной инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6, у пациентов гематологического профиля с наследуемой хромосомно-интегрированной формой вируса. *Гематология и трансфузиология*. 2023; 68(S2): 54–5. <https://elibrary.ru/bsmbles>
58. Berneking L., Both A., Langebrake C., Aepfelbacher M., Lütgehetmann M., Kröger N., et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transpl. Infect. Dis.* 2022; 24(3): e13836. <https://doi.org/10.1111/tid.13836>
59. Nishimura N., Yoshikawa T., Ozaki T., Sun H., Goshima F., Nishiyama Y., et al. In vitro and in vivo analysis of human herpesvirus-6 U90 protein expression. *J. Med. Virol.* 2005; 75(1): 86–92. <https://doi.org/10.1002/jmv.20241>
60. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., Howard J., Atkinson C.E., Davies N.W., 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): 1571–4. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.4.1571-1574.2006>
61. Tanaka-Taya K., Sashihara J., Kurahashi H., Amo K., Miyagawa H., Kondo K., et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J. Med. Virol.* 2004; 73(3): 465–73. <https://doi.org/10.1002/jmv.20113>
62. Антонова Т.В., Ножкин М.С., Побегалова О.Е., Горчакова О.В., Сабаша Н.В., Лиознов Д.А. Влияние реактивации цитомегаловирусной инфекции и инфекции вируса герпеса человека 6 типа на течение раннего периода после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов. *Журнал инфектологии*. 2022; 14(5): 41–50. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-41-50> <https://elibrary.ru/khqvzvr>
63. Handley G., Khawaja F., Kondapi D.S., Lee H.J., Kaufman G.P., Neelapu S.S., et al. Human herpesvirus 6 myelitis after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 112: 327–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.061>
64. Hu Y., Chen T., Liu M., Zhang L., Wang F., Zhao S., et al. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98(8): 859–63. <https://doi.org/10.1111/aos.14456>
65. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci. Rev.* 2020; 7(6): 998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
66. Takano K., Ogata M., Kawano R., Satou T., Nashimoto Y., Shirao K. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples. *Int. J. Hematol.* 2018; 108(5): 535–42. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2498-z>

REFERENCES

- Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D., Josephs S.F., Sturzenegger S., Kaplan M., et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986; 234(4776): 596–601. <https://doi.org/10.1126/science.2876520>
- Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K., Takahashi M., Kondo T., Asano Y., et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*. 1988; 331(8594): 1065–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91893-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91893-4)
- Abdel-Haq N.M., Asmar B.I. Human herpesvirus 6 (HHV6) infection. *Indian J. Pediatr.* 2004; 71(1): 89–96. <https://doi.org/10.1007/BF02725664>
- Ablashi D.V., Salahuddin S.Z., Josephs S.F., Imam F., Lusso P., Gallo R.C., et al. HBLV (or HHV-6) in human cell lines. *Nature*. 1987; 329(6136): 207. <https://doi.org/10.1038/329207a0>
- Adams M.J., Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Arch. Virol.* 2012; 157(7): 1411–22. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1299-6>
- Braun D.K., Dominguez G., Pellett P.E. Human herpesvirus 6. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10(3): 521–67. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.3.521>
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomic Proposals from the Herpesviridae study group. Available at: <https://ictv.global/filebrowser/download/1329>
- King O., Al Khalili Y. Herpes virus type 6. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *J. Virol.* 2010; 84(23): 12100–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.01169-10>
- Nikol'skiy M.A., Golubtsova V.S. Ohromosomally integrated human herpesvirus 6. *Infektsiya i immunitet*. 2015; 5(1): 7–14. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-7-14> (in Russian)
- Yao K., Crawford J.R., Komaroff A.L., Ablashi D.V., Jacobson S. Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases. *J. Med. Virol.* 2010; 82(10): 1669–78. <https://doi.org/10.1002/jmv.21861>
- Tang H., Serada S., Kawabata A., Ota M., Hayashi E., Naka T., et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110(22): 9096–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305187110>
- Santoro F., Kennedy P.E., Locatelli G., Malnati M.S., Berger E.A., Lusso P. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell*. 1999; 99(7): 817–27. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81678-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81678-5)
- Ward K.N., Hill J.A., Hubacek P., de la Camara R., Crocchiolo R., Einsle H., et al. Guidelines for the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019; 104(11): 2155–63. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.223073>
- Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Med. Mal. Infect.* 2017; 47(2): 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.09.004>
- De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18(1): 217–45. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.1.217-245.2005>

17. Krueger G.R., Wassermann K., De Clerck L.S., Stevens W.J., Bourgeois N., Ablashi D.V., et al. Latent herpesvirus-6 in salivary and bronchial glands. *Lancet*. 1990; 336(8725): 1255–6. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92874-h](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92874-h)
18. Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C., Caserta M.T., McIntyre K.M., Costanzo M.A., et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331(7): 432–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408183310703>
19. Pruksananonda P., Hall C.B., Insel R.A., McIntyre K., Pellett P.E., Long C.E., et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326(22): 1445–50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205283262201>
20. Novosad E.V. Infectious mononucleosis associated with herpes virus type 6: abstract. Diss. Candid. Med. Sci. Moscow, 2010. <https://elibrary.ru/qgzxnv> (in Russian)
21. Demina O.I., Tikhomirov D.S., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tupoleva T.A. Clinical relevance of virological verification methods for the etiology of infectious mononucleosis. *Detskije infektsii*. 2020; 19(2): 29–37. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-29-37> <https://elibrary.ru/eqbykn> (in Russian)
22. Ashrafpoor G., Andréoletti L., Bruneval P., Macron L., Azarine A., Lepillier A., et al. Fulminant human herpesvirus 6 myocarditis in an immunocompetent adult: role of cardiac magnetic resonance in a multidisciplinary approach. *Circulation*. 2013; 128(23): e445–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001801>
23. Charnot-Katsikas A., Baewer D., Cook L., David M.Z. Fulminant hepatic failure attributed to infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) in an immunocompetent woman: A case report and review of the literature. *J. Clin. Virol.* 2016; 75: 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.12.002>
24. Caselli E., Zatelli M.C., Rizzo R., Benedetti S., Martorelli D., Trasforini G., et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog.* 2012; 8(10): e1002951. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002951>
25. Gentile I., Talamo M., Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 49. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-49>
26. Peppercorn A.F., Miller M.B., Fitzgerald D., Weber D.J., Groben P.A., Cairns B.A. High-level human herpesvirus-6 viremia associated with onset of Stevens-Johnson syndrome: report of two cases. *J. Burn. Care Res.* 2010; 31(2): 365–8. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181d0f48b>
27. Lundström W., Gustafsson R. Human herpesvirus 6A is a risk factor for multiple sclerosis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 840753. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840753>
28. Tao C., Simpson-Yap S., Taylor B., Blizzard L., Lucas R., Ponsoby A.L., et al. Markers of Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 infection and multiple sclerosis clinical progression. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022; 59: 103561. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103561>
29. Potekaev N.N., Mardanly S.G., Frigo N.V., Zhukova O.V., Rotanov S.V., Mardanly S.S., et al. *Serological diagnosis of herpesvirus infections. Methodological recommendations [Serologicheskaya diagnostika gerpesvirusnykh infektsiy. Metodicheskie rekomendatsii]*. Orekhovo-Zuyevo: IP Kozachenko E.L., 2018. <http://elibrary.ru/qwzimp> (in Russian)
30. Anokhin V.A., Sabitova A.M. Infections caused by herpes virus type 6: modern features. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61(5): 127–31. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-127-131> <https://elibrary.ru/wxtvjf> (in Russian)
31. Mironkova E.A., Demkin V.V., Slepova O.S., Sadokhina T.S., Markarov P.V., Kugusheva A.E. Diagnostics and role of HHV-6 infection in high-risk keratoplasty. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2012; 5(3): 30–3. <https://elibrary.ru/qclmzx> (in Russian)
32. Krichevskaya G.I. The role of human herpesvirus-6 (HHV-6) in general pathology and ocular inflammatory disorders. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2016; 9(1): 98–104. <https://elibrary.ru/vwzuht> (in Russian)
33. Ljungman P., Singh N. Human herpesvirus-6 infection in solid organ and stem cell transplant recipients. *J. Clin. Virol.* 2006; 37(Suppl. 1): S87–91. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(06\)70018-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(06)70018-X)
34. Razonable R.R., Paya C.V. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8(8): 651–8. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34966>
35. Potenza L., Luppi M., Barozzi P., Rossi G., Cocchi S., Codeluppi M., et al. HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(6): 593–602. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074479>
36. Rogers J., Rohal S., Carrigan D.R., Kusne S., Knox K.K., Gayowski T., et al. Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications, and outcome. *Transplantation*. 2000; 69(12): 2566–73. <https://doi.org/10.1097/00007890-200006270-00016>
37. Dockrell D.H., Mendez J.C., Jones M., Harmsen W.S., Ilstrup D.M., Smith T.F., et al. Human herpesvirus 6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infection in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1999; 67(3): 399–403. <https://doi.org/10.1097/00007890-199902150-00010>
38. Yasukawa M., Inoue Y., Ohminami H., Terada K., Fujita S. Apoptosis of CD4+ T lymphocytes in human herpesvirus-6 infection. *J. Gen. Virol.* 1998; 79(Pt. 1): 143–7. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-1-143>
39. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J. Clin. Virol.* 2006; 37(Suppl. 1): S4–10. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(06\)70004-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(06)70004-X)
40. Wang F., Yao K., Yin Q.Z., Zhou F., Ding C.L., Peng G.Y., et al. Human herpesvirus-6-specific interleukin 10-producing CD4+ T cells suppress the CD4+ T-cell response in infected individuals. *Microbiol. Immunol.* 2006; 50(10): 787–803. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2006.tb03855.x>
41. So T., Lee S.W., Croft M. Immune regulation and control of regulatory T cells by OX40 and 4-1BB. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19(3-4): 253–62. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.04.003>
42. Tsukada N., Akiba H., Kobata T., Aizawa Y., Yagita H., Okumura K. Blockade of CD134 (OX40)-CD134L interaction ameliorates lethal acute graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2000; 95(7): 2434–9.
43. Blazar B.R., Sharpe A.H., Chen A.I., Panoskaltis-Mortari A., Lees C., Akiba H., et al. Ligation of OX40 (CD134) regulates graft-versus-host disease (GVHD) and graft rejection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Blood*. 2003; 101(9): 3741–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3048>
44. De Pagter P.J., Schuurman R., Meijer E., van Baarle D., Sanders E.A., Boelens J.J. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J. Clin. Virol.* 2008; 43(4): 361–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.08.008>
45. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu., Gorelov A.V., Chugunova O.L. Current concept of human herpesvirus type 6 infection. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2016; 6(1): 13–9. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19> <https://elibrary.ru/toroaq> (in Russian)
46. The State Register of Medicines. Ganciclovir. Available at: <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=1&андикловир&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (in Russian)
47. Nikol'skiy M.A., Vyazovaya A.A., Vedernikov V.E., Narvskaya O.V., Lioznov D.A., Smirnova N.N., et al. Molecular and biological characteristics of human herpes virus type 6 in patients with different variants of the disease course. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019; 98(1): 53–6. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56> <https://elibrary.ru/vrlulx> (in Russian)
48. Tremblay C. Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection; 2016. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/virology-pathogenesis-and-epidemiology-of-human-herpesvirus-6-infection>
49. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.
50. 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(6): 305–11. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652000000600002>
51. Wang X., Patel S.A., Haddadin M., Cerny J. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovi-

- rus. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2021; 8: 20499361211018027. <https://doi.org/10.1177/20499361211018027>
52. Caserta M.T. 207 - Human Herpesviruses 6 and 7 (Roseola, Exanthem Subitum). In: Long S.S., Prober C.G., Fischer M., eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition)*. Elsevier; 2018: 1081–8.e4. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2702-9.00209-9>
 53. Domonova E.A., Sil'veystrova O.Yu., Goptar' I.A., Kuleshov K.V., Paskhina I.N., Nikiforova A.V., et al. First laboratory confirmed case of hereditary transmission of chromosomally integrated human Betaherpesvirus 6a in the Russian Federation. *Infektsionnye bolezni.* 2019; 17(3): 5–14. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-3-5-14> <https://elibrary.ru/ipbtel> (in Russian)
 54. Flamand L. Chromosomal integration by human herpesviruses 6A and 6B. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1045: 209–26. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_10
 55. Pantry S.N., Medveczky P.G. Latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6. *Viruses.* 2017; 9(7): 194. <https://doi.org/10.3390/v9070194>
 56. Melekhina E.V., Domonova E.A., Goptar' I.A., Shipulina O.Yu., Gorelov A.V. First verified case of hereditary transmission of chromosomally integrated human betaherpesvirus 6B. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2019; 14(1): 33–40. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-33-40> <https://elibrary.ru/wdayvg>
 57. Soldatova T.A., Tikhomirov D.S., Krylova A.Yu., Mis'ko O.N., Starkova O.G., Tupoleva T.A. 2022. Current problems in the diagnosis of active infection associated with human herpes virus 6 in hematological patients with an inherited chromosomally integrated form of the virus. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2023; 68(S2): 54–5. <https://elibrary.ru/bsmblls> (in Russian)
 58. Berneking L., Both A., Langebrake C., Aepfelbacher M., Lütgehetmann M., Kröger N., et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transpl. Infect. Dis.* 2022; 24(3): e13836. <https://doi.org/10.1111/tid.13836>
 59. Nishimura N., Yoshikawa T., Ozaki T., Sun H., Goshima F., Nishiyama Y., et al. In vitro and in vivo analysis of human herpesvirus-6 U90 protein expression. *J. Med. Virol.* 2005; 75(1): 86–92. <https://doi.org/10.1002/jmv.20241>
 60. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., Howard J., Atkinson C.E., Davies N.W., 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): 1571–4. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.4.1571-1574.2006>
 61. Tanaka-Taya K., Sashihara J., Kurahashi H., Amo K., Miyagawa H., Kondo K., et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J. Med. Virol.* 2004; 73(3): 465–73. <https://doi.org/10.1002/jmv.20113>
 62. Antonova T.V., Nozhkin M.S., Pobegalova O.E., Gorchakova O.V., Sabadash N.V., Lioznov D.A. An impact of CMV and HHV-6 reactivation on the course of early period after hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Zhurnal infektologii.* 2022; 14(5): 41–50. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-41-50> (in Russian)
 63. Handley G., Khawaja F., Kondapi D.S., Lee H.J., Kaufman G.P., Neelapu S.S., et al. Human herpesvirus 6 myelitis after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 112: 327–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.061>
 64. Hu Y., Chen T., Liu M., Zhang L., Wang F., Zhao S., et al. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98(8): 859–63. <https://doi.org/10.1111/aos.14456>
 65. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Nat. Sci. Rev.* 2020; 7(6): 998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
 66. Takano K., Ogata M., Kawano R., Satou T., Nashimoto Y., Shirao K. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples. *Int. J. Hematol.* 2018; 108(5): 535–42. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2498-z>

Информация об авторах:

Сайдуллаева Инара Санджаровна  – врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: say-inara@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-3144-8187>; SPIN: 1461-6486

Тихомиров Дмитрий Сергеевич – канд. биол. наук, заведующий лабораторией вирусологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: tihomirov.d@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Дроков Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, врач-гематолог, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: mdrokov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Туполева Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, заведующая отделом вирусологии, заведующая отделением инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: tupoleva.t@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>;

Участие авторов: Сайдуллаева И.С., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю., Туполева Т.А. – поиск материала, написание и редактирование статьи.

Поступила 12.11.2023
Принята в печать 14.01.2024
Опубликована 28.02.2024

Information about the authors:

Inara S. Saydullayeva  – Clinical Hematologist, Department of Chemotherapy of Hemoblastosis and Bone Marrow Transplantation and Hematopoietic Stem Cells Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. E-mail: say-inara@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-3144-8187>

Dmitry S. Tikhomirov – BD, PhD, Head of the Laboratory of Virology, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. E-mail: tihomirov.d@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Mikhail Yu. Drovkov – MD, PhD, Clinical Hematologist, Head of the Sector for Studying Immune Effects and Complications of HSCT, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. E-mail: mdrokov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Tatiana A. Tupoleva – MD, PhD, Head of division of virology, Head of the Department for the Infectious Safety of Transfusions, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. E-mail: tupoleva.t@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

Contribution: Saydullayeva I.S., Tikhomirov D.S., Drovkov M.Yu., Tupoleva T.A. – collecting material, writing and editing of the article.

Received 12 November 2023
Accepted 14 January 2024
Published 28 February 2024