

Герпес 6-го типа: эпидемиология, диагностика, клинические варианты течения

М.С. Савенкова, Л.В. Вашура

Адрес для переписки: Марина Сергеевна Савенкова, mpsavenkov@mail.ru

Представлен обзор литературы, посвященной вопросу изучения герпеса 6-го типа. Приведены эпидемиологические данные и характеристики структуры вируса. Особое внимание уделено диагностике вируса герпеса 6-го типа, его клиническим формам и проявлениям.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, вирус герпеса человека 6-го типа, цитомегаловирус, иммуноферментный анализ

Как известно, герпесвирусные инфекции являются причиной развития многих соматических и онкологических заболеваний, занимают ведущее место среди причин смертности, преждевременных родов, младенческой смертности, заболеваемости новорожденных, способствуют ранней инвалидизации детей [1]. Это обусловлено повсеместным распространением герпесвирусов, наличием разных форм (острых, хронических, латентных), многообразием вызываемых ими заболеваний. Герпесвирусы (*Herpesviridae*) – большое семейство ДНК-содержащих вирусов, вызывающих разнообразные болезни не только у человека, но и других млекопитающих. Одним из восьми представителей семейства герпесвирусов является вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6).

Согласно международной классификации, ВГЧ-6 – ДНК-вирус подсемейства *Betaherpesvirinae* рода *Roseolovirus*, имеет два серологических подтипа – 6А и 6В [2]. ВГЧ-6, сравнительно недавно внесенный в перечень известных человеческих патогенов, претендует на роль этиологического агента таких заболеваний, как рассеянный склероз, энцефалит, лихорадка у детей с судорожным синдромом, инфекционный мононуклеоз, «внезапная экзантема». Имеются данные о том, что ВГЧ-6 является кофактором СПИДа, некоторых форм карцином шейки матки и назофарингеальных карцином [3]. Ученые изучали роль ВГЧ-6 как этиологического агента возникновения фебрильных судорог у детей. Установлено, что на долю судорог, обусловленных ВГЧ-6, приходится 20–40% [4–6].

История открытия ВГЧ-6

ВГЧ-6 впервые был обнаружен в 1986 г. у взрослых больных, страдавших лимфоретикулярными заболеваниями и зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [7]. Через два года тот же вирус был изолирован из крови четырех младенцев с врожденной розеолой [7]. Несмотря на то что «новый» вирус был изначально выявлен в В-лимфоцитах иммунокомпрометированных взрослых больных, впоследствии выяснилось, что он имеет первоначальное сродство к Т-лимфоцитам, и его оригинальное название «человеческий В-лимфотропный вирус» было изменено на ВГЧ-6 [7, 8].

Эпидемиология

Первые клинико-эпидемиологические исследования были проведены в 1986 г. в штате Невада (США). Заболевание сопровождалось гриппоподобной симптоматикой: лихорадкой, ночным потоотделением, увеличением размеров лимфатических узлов, рядом психологических симптомов (усталость, депрессия). Заболевание получило название синдрома хронической усталости. При этом у 75% больных выявлялись антитела к ВГЧ-6. Год спустя первый больной с клинически



сходным заболеванием и антителами к ВГЧ-6 в крови был зарегистрирован в Германии. В дальнейшем эту инфекцию обнаружили в Европе (Англия, Швеция) и Африке. При этом разные исследователи сообщали о выделении ВГЧ-6 из клеток крови не только от лиц с различными лимфопролиферативными, гематологическими заболеваниями, инфицированных вирусом – 1, ВИЧ-1 и ВИЧ-2, больных СПИДом, но и от здоровых взрослых. Серологические исследования показали повсеместность случаев инфекции, вызванной ВГЧ-6: она была обнаружена во всех странах, где проводились исследования.

Инфицирование обычно происходит на первом или втором году жизни. Соответственно около 95% взрослых имеют антитела к ВГЧ-6 [8]. В США и Японии приобретенная ВГЧ-6-инфекция встречается преимущественно у младенцев 6–18 месяцев жизни. Почти все дети инфицируются в возрасте до трех лет и сохраняют иммунитет на всю жизнь. Примечательно, что эта инфекция, приобретенная в детском возрасте, приводит к высокой частоте серопозитивности у взрослых [7, 8]. По данным российских авторов, у 80% здоровых доноров, 65% ВИЧ-инфицированных и 73% онкологических больных выявляются антитела к ВГЧ-6. Большинство детей при рождении серопозитивны за счет материнских антител, титр которых снижается к пяти месяцам [3]. Однако к концу первого года жизни процент серопозитивных малышей оказывается таким же, как среди детей более старшего возраста и взрослых. Высокая частота выявления антител и ранний возраст инфицирования указывают на присутствие вируса в ближайшем окружении [2].

Структура вируса

От остальных герпесвирусов ВГЧ-6 отличается биологическими и иммунологическими свойствами, спектром чувствительных клеток, антигенной структурой, составом генома, количеством

и молекулярной массой структурных вирусных белков. Диаметр вириона равен 160–200 нм, тип симметрии икосаэдрический, содержит 162 капсомера, имеет суперкапсидную липидосодержащую оболочку. Геном представлен двунитчатой ДНК. Рестрикционный анализ ДНК ВГЧ-6 показал варибельность генома различных изолятов вируса. При сравнении первичной структуры геномов определенное сходство прослеживается скорее между ВГЧ-6 и цитомегаловирусом (ЦМВ), чем между ВГЧ-6 и другими герпесвирусами [9]. Очевидно, именно данной степени гомологии объясняется наибольшая способность к сосуществованию ВГЧ-6 и ЦМВ [9].

Исследования изолятов ВГЧ-6 от людей с различной патологией показали принадлежность к двум вариантам – А или В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В). Варианты различаются клеточным тропизмом *in vitro*, рестрикционным эндонуклеазным профилем, нуклеотидной последовательностью, реактивностью с моноклональными антителами, сероэпидемиологией и причастностью к различным заболеваниям. Инфекция, индуцированная ВГЧ-6А, наблюдается реже. Роль данного варианта вируса в патологии человека недостаточна ясна. Предположительно штаммы ВГЧ-6А нейровирулентны, тогда как ВГЧ-6В является основным этиопатогеном внезапной экзантемы и чаще выделяется у пациентов с лимфопролиферативными и иммуносупрессивными заболеваниями [10].

Вирус ВГЧ-6 селективно тропен к CD4+Т-клеткам, но способен поражать Т-клетки с детерминантами CD3+, CD5+, CD7+, CD8-. Вирус реплицируется во многих клеточных первичных и перевиваемых культурах различного происхождения: лимфоцитах Т-ряда, моноцитарно-макрофагальных, мегакариоцитах, глиальных клетках, клетках тимуса, свежeweделенных лимфоцитах человека. Ростовый цикл вируса – четыре-пять дней. В условиях *in vitro* инфицированные ВГЧ-6 клетки на пятый день образовывали синцитии с ядерными и цитоплаз-

матическими включениями, отмечались баллонообразные крупные клетки, репродукция вируса сопровождалась деструкцией и лизисом клеток. На пятый – десятый день почти 90% всех клеток были поражены вирусом [3].

Выделение ВГЧ-6, определение вирусных белков и ДНК в образцах слюны и мокроты указывают на то, что вирус находится в организме человека в слюнных железах. Эксперименты *in vitro* показали, что ВГЧ-6 в латентной фазе сохраняется в моноцитах/макрофагах. В естественных условиях основным путем передачи вируса является воздушно-капельный. Не исключен вертикальный путь заражения: антигены вируса обнаружены в абортном материале при спонтанных абортах. Возможны половой путь передачи вируса и перинатальная инфекция. Длительная репродукция при острой инфекции и персистенция ВГЧ-6 в клетках крови внешне здоровых людей, включая доноров, являются серьезными факторами риска передачи вируса при переливании крови и ее компонентов, трансплантации органов и тканей [3]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ВГЧ-6 латентно инфицирует моноциты и макрофаги разных тканей, а также стволовые клетки костного мозга, из которых впоследствии происходит его реактивация [7, 8].

Иммунитет

У новорожденных при наличии материнских антител может существовать относительная защита против ВГЧ-6. Первичная инфекция отличается виремией, которая стимулирует продукцию нейтрализующих антител, что приводит к прекращению виремии [11, 12]. Специфические антитела IgM появляются в течение первых пяти дней от начала клинических симптомов, в последующие один-два месяца снижаются и в дальнейшем не определяются. Специфические IgM могут присутствовать при реактивации инфекции в небольшом количестве у здоровых людей. Уровень специфических IgG повы-

шается в течение второй-третьей недели, при этом возрастает их avidность. IgG к ВГЧ-6 персистируют всю жизнь, но в более низких количествах, чем в раннем детстве. Уровни антител могут колебаться после перенесенной первичной инфекции, скорее всего из-за реактивации латентного вируса. Значительное возрастание уровня антител наблюдается в случае заражения другими вирусами с похожими ДНК, например ВГЧ-7 и ЦМВ [7, 13, 14]. Исследователи отмечают, что у детей в течение нескольких лет после первичной инфекции титр IgG к ВГЧ-6 может четырехкратно увеличиваться, иногда вследствие острого заражения другим агентом. В этом случае не стоит исключать возможную реактивацию латентного ВГЧ-6 [7, 8].

Клеточный иммунитет важен в контроле первичной инфекции ВГЧ-6 и впоследствии в поддержании латентного состояния. Реактивация ВГЧ-6 у иммунологически скомпрометированных больных подтверждает значимость клеточного иммунитета. Острая стадия первичной инфекции связана с увеличенной клеточной активностью естественных киллеров, возможно через интерлейкина (ИЛ) 15 и индукцию интерферона (ИФН) альфа. Согласно результатам исследования ВГЧ-6 в условиях *in vitro*, репликация вируса снижается под влиянием экзогенного ИФН. Установлено, что ВГЧ-6 индуцирует ИЛ-1-бета и фактор некроза опухоли альфа. Это говорит о том, что ВГЧ-6 способен модулировать иммунный ответ при первичной инфекции и реактивации посредством стимуляции продукции цитокинов [8].

После первичной инфекции сохраняется персистенция вируса в латентном состоянии или в виде хронической инфекции с продукцией вируса. Компоненты иммунного ответа, имеющего значение в контроле хронической инфекции, неизвестны. Реактивация латентного вируса наблюдается у иммунологически скомпрометированных больных, но иногда и у иммунокомпетентных людей

по неизвестным причинам. ВГЧ-6 ДНК часто обнаруживается после первичной инфекции в моноядерных клетках периферической крови и секретах здоровых людей, но главное местоположение латентной инфекции ВГЧ-6 неизвестно.

Диагностика

Лабораторный диагноз первичной инфекции ВГЧ-6 в настоящий момент устанавливается с помощью современного лабораторного оборудования. Трудности в диагностике связаны с персистирующей и латентной формами инфекции. ВГЧ-6 ДНК может обнаруживаться в лимфоцитах периферической крови или других тканях методом гибридизации. Саузерн-блот-гибридизация менее чувствительна, чем полимеразная цепная реакция (ПЦР). Однако обнаружение ВГЧ-6 ДНК в этих тканях не всегда указывает на первичную инфекцию, чаще это проявление персистирующей инфекции, которая возникла после первичной инфекции и не сопровождается виремией [8, 14]. Обнаружение ВГЧ-6 ДНК в плазме и определение высокого титра вируса – более чувствительный метод для диагностики первичной инфекции (около 90%), но это может свидетельствовать и о реактивации инфекции. ПЦР с обратной транскриптазой позволяет надежно дифференцировать латентную инфекцию ВГЧ-6 и реактивацию инфекции [7, 8]. Существует ряд серологических методов определения ВГЧ-6-инфекции: иммунофлуоресцентный, иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблот, иммунопреципитация. ИФА используются чаще, однако серологический диагноз имеет ряд недостатков и редко помогает в диагностике клинической манифестации. Определение титра специфических IgM используют для диагностики острой инфекции или реактивации. Между тем не у всех детей с первичной инфекцией отмечается продукция антител IgM, а приблизительно у 5% здоровых взрослых обнаруживаются антитела IgM к ВГЧ-6 [8]. В связи с тем что практически у всех

взрослых выявляют IgG к ВГЧ-6, обнаружение специфических антител в одном образце незначимо. К тому же повышение их титра не свидетельствует о новой инфекции или реактивации. Возможно также выявление перекрестно реагирующих антител к другим ДНК-вирусам, особенно ВГЧ-7 [8]. Доступные в настоящий момент серологические тест-системы не позволяют дифференцировать варианты А и В ВГЧ-6. У детей диагноз первичной инфекции, вызванной ВГЧ-6, требует обнаружения виремии (изоляции ВГЧ-6 в моноядерных клетках периферической крови) и существенного нарастания серологических тестов. ВГЧ-6-виремия наблюдается относительно редко у здоровых детей по сравнению с детьми с первичной инфекцией. Изоляция ВГЧ-6 требует культивации со стимулированными клетками крови пуповины и последующей идентификации на оборудовании, доступном только исследовательским лабораториям [8]. Реинфекция ВГЧ-6 наблюдается у больных с нарушенным иммунным статусом, иммуносупрессией (трансплантация органов, СПИД и др.) [3].

Клиническая симптоматика

Клинически герпес 6-го типа проявляется полиморфизмом и может скрываться под различными масками. Это обусловлено не только формой инфекции, но и штаммовыми различиями вируса [3]. Так, к заболеваниям, ассоциированным с первичной острой ВГЧ-6-инфекцией, относятся:

- синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит) (значение ВГЧ-6 в возникновении данного синдрома обсуждается различными авторами, но доказательства, подтверждающие эту гипотезу, неоднозначны);
- внезапная экзантема у новорожденных и более старших детей;
- судороги с фебрильной провокацией;
- инфекционный мононуклеоз у подростков и взрослых, не свя-



занный с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр;

- гистиоцитарный некротический лимфаденит, некоторые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), в частности энцефалит, ассоциированный с ВГЧ-6, и др. [15].

Выделяют также заболевания, ассоциированные с персистирующей ВГЧ-6-инфекцией:

- лимфопролиферативные (иммунодефицит, лимфаденопатия, поликлональная лимфопролиферация);
- злокачественные лимфомы (неходжкинская лимфома, периферическая Т-клеточная лейкомия, В-клеточная лимфома, дерматопатическая лимфаденопатия, болезнь Ходжкина, синусоидальная В-клеточная лимфома, плеоморфная Т-клеточная лимфома).

Внезапная экзантема – самая характерная манифестация первичной инфекции ВГЧ-6 и, по мнению большинства исследователей, главное проявление первичной ВГЧ-6-инфекции. Типичное течение внезапной экзантемы характеризуется начальными проявлениями в виде высокой лихорадки, интоксикационного синдрома, лимфаденопатии с увеличением шейных и затылочных лимфоузлов, небольшой инъекцией в зеве, иногда энантемой в виде мелкой макулопапулезной сыпи на мягком небе и языке (пятна Nagayama's), гиперемией и отеком конъюнктивы век. Барабанные перепонки часто гиперемированы, отчасти из-за лихорадки и легкого катарального отита [15]. Экзантема появляется при снижении температуры. Иногда сыпь наблюдается перед снижением лихорадки или после отсутствия у ребенка температуры в течение дня. Высыпания розеолезного, макулезного или макулопапулезного характера розовой окраски до 2–3 мм в диаметре бледнеют при надавливании, редко сливаются, не сопровождаются зудом. Высыпания обычно сразу появляются на туловище с последующим распространением на шею, лицо, верхние и нижние

конечности. В некоторых случаях они располагаются преимущественно на туловище, шее и лице. Продолжительность высыпаний – от нескольких часов до 1–3 дней, исчезают бесследно. Иногда отмечается экзантема в виде эритемы. Основной причиной поражения ЦНС в 20–27% случаев является ЦМВ, в 10–15% – вирус Эпштейна – Барр, в 15–20% – вирус простого герпеса [16–20]. Как известно, герпетические поражения ЦНС протекают особенно тяжело. Болезни, обусловленные вирусом простого герпеса, занимают второе место после гриппа как причина смерти от вирусных инфекций. Подавляющее большинство спорадических случаев острых вирусных энцефалитов, особенно у детей, имеет герпетическую этиологию [20].

Неврологическими осложнениями ВГЧ-6, кроме фебрильных судорог, являются нейроинфекции (менингит, энцефалит). Не исключено развитие эпилепсии [6], но данная тема полностью не изучена. Причиной фебрильных судорог может быть как прямое повреждающее воздействие на ЦНС, так и опосредованное за счет активации ИЛ-8 в ликворе [6]. Вместе с тем в проведенных исследованиях по выявлению ВГЧ-6 в спинномозговой жидкости у детей определение ДНК этих вирусов в ликворе было очень низким или количество ВГЧ-6 крайне малым [6].

Некоторые ученые называют ВГЧ-6 причиной развития рассеянного склероза, синдрома полиорганной недостаточности, розового лишая, гепатита, вирусного гемофагоцитоза, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, синдрома чрезмерной чувствительности к лекарственным препаратам, особенно антибактериальным. Однако подобные утверждения носят спорный характер и требуют дальнейшего всестороннего изучения.

Е.И. Веселова и соавт. изучали у 102 детей раннего возраста (от 1,5 месяца жизни до двух лет десяти месяцев) клинические особенности течения острых инфекций, ассоциированных с герпесом

6-го типа. Был сделан вывод о полиморфизме клинических проявлений. Основными клиническими вариантами течения были острые респираторные вирусные инфекции с гипертермией, внезапная экзантема, поражение слизистой полости рта, нижних дыхательных путей, ЦНС, кожи [21].

Представляют интерес результаты обследования плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела на вирусы герпеса и краснухи как причины летальных исходов. Исследовались мазки-отпечатки органов 109 погибших плодов и новорожденных с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции на герпетические вирусы и вирус краснухи. Установлено, что среди всех исследуемых вирусов ВГЧ-6 занимает далеко не последнее место (41,6%) [22].

Заключение

В настоящее время инфекция, обусловленная вирусом герпеса 6-го типа, в нашей стране особенно актуальна. Последние годы отечественные и зарубежные специалисты активно изучали строение вируса, методы диагностики инфекции, ее комбинации с другими герпесвирусами, особенности клинических форм и вариантов течения. Установлено, что при распространении инфекции ведущая роль принадлежит ближайшему окружению. Выявлено наиболее частое сочетание ВГЧ-6 с ЦМВ. Актуальной является диагностика данной инфекции с преобладанием методик, основанных на выявлении ДНК ВГЧ-6 в плазме и других средах организма. В перспективе – разработка и других методов диагностики (ИФА, энзимные методы и др.). Однако обязательным остается динамическое обследование, поскольку результаты однократно взятого анализа не всегда объективны. Последние годы активно разрабатываются методы противовирусного лечения заболеваний, вызванных данной инфекцией, в частности с применением иммуномодулирующих препаратов. Тем не менее четких позиций по данному вопросу пока не выработано. *

недиагностируемая

Литература

1. Суханова Л.П., Скляр М.С. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска // Социальные аспекты здоровья населения. 2008. № 1 // vestnik.mednet.ru.
2. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Герпетические инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методические рекомендации. М., 2007.
3. Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе // Лечащий врач. 2004. № 5. С. 611.
4. Murakami K. A study of the relationship between initial febrile seizures and human herpes virus 6, 7 infections // No To Hattatsu. 2004. Vol. 36. № 3. P. 248–252.
5. Ward K.N., Andrews N.J., Verity C.M. et al. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland // Arch. Dis. Child. 2005. Vol. 90. № 6. P. 619–623.
6. Никольский М.А., Радыш М.В. Роль вирусов герпеса человека 6 и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. 2012. Т. 4. № 4. С. 46–48.
7. Caserta M.T., McDermott M.P., Dewhurst S. et al. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persistence and reactivation in healthy children // J. Pediatr. 2004. Vol. 145. № 4. P. 478–484.
8. Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Churchill Livingstone Inc., 1997. P. 1821.
9. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н. и др. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа // Детские инфекции. 2012. Т. 11. № 1. С. 60–63.
10. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Каражас Н.В. Клинические формы инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей старше одного года // Педиатрия и детская хирургия. Сборник тезисов. 2012.
11. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001.
12. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетьева Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций. Руководство для врачей. СПб., 2004.
13. Pereira C.M., Gasparetto P.F., Corrêa M.E. et al. Human herpesvirus 6 in oral fluids from healthy individuals // Arch. Oral Biol. 2004. Vol. 49. № 12. P. 1043–1046.
14. Ashshi A.M., Klapper P.E., Cooper R.J. Detection of human cytomegalovirus, human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 in urine specimens by multiplex PCR // J. Infect. 2003. Vol. 47. № 1. P. 59–64.
15. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. СПб.: Лань, 1999.
16. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Одинак М.М. и др. Герпетический (HSV I/II) энцефалит: алгоритмы диагностики и терапии // Инфекции и антимикробная терапия. 2005. Т. 7. № 4.
17. Протас И.И., Хмара М.Е. Современные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 2. С. 73–75.
18. Хмара М.Е. Герпетическая инфекция ЦНС: клинико-морфологические и патогенетические аспекты // Инфекции и антимикробная терапия. 2005. Т. 7. № 4.
19. Ющук Н.Д., Степанченко А.В., Деконенко Е.П. Поражения нервной системы при герпетических инфекциях. Учебное пособие. М.: Профиль, 2005.
20. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. М., 2004. С. 192–201.
21. Веселова Е.И., Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Любезнова И.Г. Клинические особенности течения острых форм инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса 6-го типа, у детей раннего возраста // Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». М., 2013. С. 18.
22. Репина И.Б., Калугина М.Ю. Результаты обследования плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела на герпетические вирусы и вирус краснухи // Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». М., 2013. С. 57.

Herpes of the 6th Type: Epidemiology, Diagnosis, Clinical Variants of the Disease

M.S. Savenkova, L.V. Vashura

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Marina Sergeevna Savenkova, mpsavenkov@mail.ru

The overview of the literature devoted to the herpesvirus 6 study. Provided epidemiological data and characterization of the virus structure. Special attention is paid to the diagnosis of the herpesvirus 6, its clinical forms and manifestations.

Key words: herpesvirus infection, human herpesvirus 6, cytomegalovirus, enzyme-linked immunosorbent assay