

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616-08:615-036.8:78-74

Ракитянская И.А.¹, Рябова Т.С.^{1,2}, Калашникова А.А.³

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА

¹Городское амбулаторное отделение аллергологии-иммунологии и клинической трансфузиологии ГБУЗ ГП 112, 195427, г. Санкт-Петербург, Россия;

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия

Введение. За последние годы вирус герпеса человека-6 (ВГЧ-6) стал наиболее часто выявляемым вирусом в периферической крови, слюне и ликворе, как при бессимптомной инфекции, так и при заболеваниях, потенциально связанных с ВГЧ-6. Сегодня ни один противовирусный препарат не был официально одобрен для лечения ВГЧ-6.

Цель – проведение сравнительного анализа эффективности разных групп противовирусных препаратов на клинико-лабораторные показатели у больных с ВГЧ-6 инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 57 больных хронической ВГЧ-6 инфекцией (средний возраст – 33,34±1,86 лет). Больные были разделены на три группы для проведения разных схем терапии. 1-я группа (12 больных) получала терапию Фамвиром; 2-я группа (16 больных) получала Вальцит; 3-я группа (29 больных) – Ингарон. Всем больным проводилось определение количества копий ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР в образцах слюны до и после проводимой терапии.

Результаты. Ни в одной из групп пациентов не было получено отрицательных результатов ПЦР после проведенного лечения. В группах больных после терапии вальцитом и терапии ингароном имеется достоверное уменьшение количества копий ДНК ВГЧ-6. При анализе выраженности жалоб показано, что достоверным терапевтическим эффектом через 1 мес после терапии обладает Ингарон, в несколько меньшей степени – Вальцит. Наихудший результат был получен в группе больных, получавших Фамвир.

Ключевые слова: хроническая герпесвирусная инфекция; вирус герпеса человека 6 типа; количество копий ДНК; противовирусная терапия; Фамвир; Вальцит; Ингарон.

Для цитирования: Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Калашникова А.А. Сравнительный анализ эффективности противовирусных препаратов в лечении хронического вируса герпеса человека. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(4): 160-171. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-160-171>

Rakitiyanskaya I.A.¹, Ryabova T.S.^{1,2}, Kalashnikova A.A.³

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY IN CHRONIC HUMAN HERPESVIRUS 6 TYPE INFECTION

¹City Ambulant Department of Allergology-Immunology and Clinical Transfusiology, 195427, St. Petersburg, Russia;

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 194044, St. Petersburg, Russia;

³The FSBI «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, 194044, St. Petersburg, Russia

Introduction. In recent years human-6 herpes virus (HHV-6) has become the most commonly detected virus in peripheral blood, saliva and cerebrospinal fluid, both in asymptomatic infections and in diseases potentially associated with HHV-6. Today, no antiviral drug has been officially approved for the treatment of HHV-6.

Materials and methods. 57 patients with chronic HHV-6 infection were examined (mean age 33.34 ± 1.86 years). Patients were divided into three groups for different treatment regimens: 1 group (12 patients) received therapy with Famvir; Group 2 (16 patients) received Valcicte; Group 3 (29 patients) – Ingaron. All patients were determined by the number of copies of HHV-6 DNA by PCR in saliva samples before and after the therapy.

Results. None of the patient groups received negative PCR results after treatment. In groups of patients after valcicte therapy and therapy with Ingaron there is a significant decrease in the number of copies of HHV-6 DNA. The severity of complaints after therapy was also analyzed. Significant therapeutic effect a month after therapy showed Ingaron, to a slightly lesser extent – Valcicte. The worst result was obtained in the group of patients receiving famvir.

Keywords: chronic herpes virus infection; human herpes virus type 6; number of copies of DNA; antiviral therapy; famvir; valcicte; ingaron.

For citation: Rakitiyanskaya I.A., Ryabova T.S., Kalashnikova A.A. Comparative analysis of effectiveness of antiviral therapy in chronic human herpesvirus 6 type infection *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal)*. 2019; 24(4): 160-171. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-160-171>

Для корреспонденции: Ракитянская Ирина Анисимовна, доктор мед. наук, проф., Городское амбулаторное отделение аллергологии-иммунологии и клинической трансфузиологии ГБУЗ ГП 112, Санкт-Петербург. E-mail: tat-akyla@inbox.ru

For correspondence: *Rakityanskaya Irina Anisimovna*, doctor of medical sciences, professor of outpatient department of allergology-immunology and clinical transfusiology, St. Petersburg. E-mail: tat-akyla@inbox.ru

Information about authors:

Rakityanskaya I.A., <https://orcid.org/0000-0003-2524-4602>

Riabova T.S., <https://orcid.org/0000-0001-9543-9646>

Kalashnikova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5338-0866>.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.10.2019

Accepted 04.12.2019

Введение

Впервые вирус герпеса 6 типа (ВГЧ-6) был выделен в 1986 г. из мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с лимфопролиферативными нарушениями и СПИДом в Северной Америке [1]. Первоначально ВГЧ-6 был характеризован как человеческий В-лимфотропный вирус, но в дальнейшем было показано, что это Т-лимфотропный вирус. В результате ВГЧ-6 был официально классифицирован как член семейства *Herpesviridae*, подсемейство *Betaherpesvirinae* (типовым видом которого является цитомегаловирус человека) и род *Roseolovirus* вместе с вирусом герпеса человека 7 типа, близкородственным вирусом герпеса, обнаруженным в 1990 г. [2]. Геном ВГЧ-6 представляет собой линейную двухцепочечную молекулу ДНК размером от 160 до 162 kb и состоит из уникальной (U) области, размером от 143 до 145 kb, окруженной концевыми прямыми повторами (DR) от 8 до 9 kb и прерывается тремя промежуточными повторами, обозначенными R1, R2 и R3, в области раннего А гена (IE-A). Предполагается, что эти повторы играют роль в репликации ДНК и в поддержании вирусного генома в латентно инфицированных клетках. Были выделены две группы изолятов ВГЧ-6, отличающиеся специфическими генетическими изменениями и фенотипическими свойствами. Эти две группы были обозначены вариантами А и В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В) уникального вида ВГЧ-6. В дальнейшем было принято решение рассматривать ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, как два различных вида. Это решение было основано на двух основных факторах: 1 – очень низкая межвидовая дивергенция нуклеиновых кислот, 2 – ограниченное знание дифференциальной эпидемиологии и патогенного потенциала. Это привело к признанию ВГЧ-6А и ВГЧ-6В как отдельных

видов [3]. В 2009 г. был сформирован специальный комитет по геномной дивергенции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В для подготовки официального предложения о признании ВГЧ-6А и ВГЧ-6В в качестве отдельных вирусов, которое было представлено ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) в 2010 г. В 2012 г. ICTV официально ратифицировал классификацию ВГЧ-6А и ВГЧ-6В как отдельных вирусов, заменив виды человеческого герпесвируса 6 на герпесвирус человека 6А и герпесвирус человека 6В в роду *Roseolovirus*, подсемейство *Betaherpesvirinae*, семейство *Herpesviridae*, отряд *Herpesvirales*. Человеческий герпесвирус 6А был определен как типовой вид этого рода [4].

Инфицирование происходит при контакте со слюной, после чего вирус размножается в слюнных железах, миндалинах и шейных лимфатических узлах. Далее происходит системная диффузия вируса и инфицированных клеток через периферическое русло и лимфатические сосуды. Это приводит к развитию активной, abortивной или латентной инфекции чувствительных клеток в других органах, включая Т-лимфоциты и моноцитарные клетки в лимфоидной ткани, эпителиальные клетки печени, почек и кожи, гемопоэтические стволовые клетки костного мозга и нейроглиальные клетки в ЦНС. Попадание ВГЧ-6 в ЦНС может происходить путем пересечения гематоэнцефалического барьера через органы обоняния [5]. ДНК ВГЧ-6 выявляется в слюне, в моноцитах крови, эндотелиальных клетках и костномозговых предшественниках, показано, что ВГЧ-6В обнаруживается гораздо чаще, чем ВГЧ-6А в мононуклеарах периферической крови и спинномозговой жидкости [6]. Поражение вирусом стволовых клеток костного мозга приводит к передаче вирусной ДНК дочерним клеткам в ходе дальнейшей пролиферации и дифференцировке различных

ростков кроветворения. ВГЧ-6 на протяжении всей жизни создает латентность в популяции моноцитов/макрофагов, при которой вирусный геном сохраняется и распределяется по дочерним клеткам без образования инфекционных вирусов, при этом экспрессия вирусных генов ограничена. В эксперименте во время инфицирования *in vitro* была также установлена латентность как для ВГЧ-6А, так и для ВГЧ-6В в клетках-предшественниках костного мозга и Т-клетках [7]. Латентность ВГЧ-6В была выявлена в астроцитах [8], а латентность ВГЧ-6А была продемонстрирована в олигодендроцитах [9].

ВГЧ-6 преимущественно реплицируется в активированных CD4⁺ Т-лимфоцитах и использует специфические клеточные рецепторы, позволяющие вирусу закрепиться на поверхности клетки. Было показано, что ВГЧ-6А продуктивно инфицирует CD8⁺ Т-клетки, естественные киллеры (NK) и гамма/дельта-Т-клетки, индуцируя *de novo* экспрессию РНК-мессенджера CD4 и белка, который обычно не экспрессируется в этих субпопуляциях клеток, а ВГЧ-6В очень слабо способен инфицировать эти клетки [10]. ВГЧ-6А подавляет экспрессию HLA класса I на дендритных клетках. Большинство этих эффектов специфически опосредованы ВГЧ-6-кодируемыми белками, которые действуют как аналоги клеточных хемокинов и, возможно, способствуют увеличению количества вируса, вирусной диссеминации и/или ускользанию от иммунного ответа.

Вирусы различаются по использованию рецепторов клеток. Основным рецептором для вируса ВГЧ-6А является человеческий кластер дифференцировки 46 (CD46), рецептор который экспрессируется во всех ядродержащих клетках человека. Напротив, использование рецептора CD46 вирусом ВГЧ-6В в значительной степени зависит как от штамма вируса, так и от фенотипа инфицируемой клеточной линии. Показано, что первичным рецептором ВГЧ-6В является кластер дифференцировки 134 (CD134), член суперсемейства фактора некроза опухоли, который присутствует на активированных Т-клетках [11]. Диапазон поражения ткани у человека ВГЧ-6 достаточно широк и включает в себя ткань головного мозга, печень, ткань миндалин, слюнные железы, эндотелий, клетки костного мозга. Нейроинвазивность вируса подтверждается тем фактом, что

ДНК ВГЧ-6 часто обнаруживается в образцах разных областей головного мозга. ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются нейротропными, однако, при неврологических заболеваниях более тяжелое поражение вызывает ВГЧ-6А. Показано, что ДНК и мРНК ВГЧ-6А обнаруживаются чаще, чем ВГЧ-6В у пациентов с нейровоспалительными заболеваниями, такими как рассеянный склероз, также ВГЧ-6А реплицируется в нервных стволовых клетках человека [12] и в астроцитах человека. ВГЧ-6В является доминантным вирусом, присутствующим в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) здоровых взрослых людей, а также является вирусом, который часто реактивируется после трансплантации органов и стволовых клеток [13].

Показано, что ВГЧ-6 стимулирует увеличение продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли- α и интерферон альфа (IFN- α). ВГЧ-6 способствует сдвигу профиля Т-хелперных клеток с Th1 в сторону Th2 путем активации IL-10 и понижения уровня IL-12. Блокирование продукции IL-12 отменяют секрецию IFN γ NK-клетками, которая индуцируется дендритными клетками [14]. Показано, что NK-клетки обладают выраженным лизисом в отношении ВГЧ-6-инфицированных клеток посредством механизма, опосредованного IL-15, который запускает продукцию IFN- γ , как CD4⁺, так и NK-клетками, тем самым, модулируя цитотоксический потенциал NK-клеток [15]. Противовирусный ответ регулируется набором рецепторов NK-клеток, кодирующих зародышевую линию (NKR) и распознающих лиганды на вирус-инфицированных клетках, а также цитокинами, индуцированными во время инфицирования.

J.H. Arbuckle и соавт. [16] продемонстрировали, что ВГЧ-6А и ВГЧ-6В способны интегрироваться в теломерную область хромосомы любой соматической инфицированной ВГЧ-6 клетки хозяина или в гаметы, при этом не было выявлено эпизодов цикличности. Интеграция ВГЧ-6 не является специфичной. Это состояние, широко известное как наследственная хромосомно-интегрированная ВГЧ-6 инфекция (iciВГЧ-6), встречается примерно у 1% людей во всем мире и считается основным способом врожденной передачи ВГЧ-6 [17]. Поскольку вирусная ДНК интегрирована в геном зародышевой линии, хромосомная интеграция ВГЧ-6 (chromosomally integrated human herpesvirus

6 (сiHHV-6) может наследоваться по менделевскому признаку с вероятностью передачи ребенку 50%. Этот интеграционный механизм представляет собой способ поддержания генома вируса во время латентного периода, который до сих пор уникален среди герпесвирусов человека. Однако показано, что интегрированный геном ВГЧ-6 может быть мобилизован из хромосомы хозяина, что приводит к возникновению заболевания. Все сiВГЧ-6-положительные индивидуумы имеют одну копию вирусного генома в каждой ядродержащей клетке (1×10^6 – 1×10^7 копий/мл) периферической крови, волосных луковицах, лейкоцитах, и других клинических образцах [18]. Во всех случаях интеграции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В в теломеры человека вставляется единственная копия вирусного генома. Предполагается, что во время интеграции может возникать несколько конфигураций генома сiHHV-6. Гомологичная рекомбинация между теломерами-хозяина и последовательностями вирусных теломер может происходить как при идеальных, так и при несовершенных повторениях теломер, и в некоторых случаях может присутствовать одно прямое повторение или прямые повторения могут вообще отсутствовать. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) показано, что ДНК ВГЧ-6 локализуется в теломерных участках одного аллеля на хромосомах 17p13.3, 18q23 и 22q13.3, при этом участок интеграции был идентичен среди членов одного и того же семейства [19]. Показано, что реактивация интегрированного вируса ВГЧ-6 из Т-клеток периферической крови пациентов возможна при культивировании клеток в присутствии трихостатина А (TSA) – соединения, которое активирует латентные герпесвирусы, либо в отсутствие этого соединения в течение 3 сут. Количественная ПЦР в реальном времени продемонстрировала значительное увеличение количества копий вирусной ДНК по сравнению с необработанными клетками. Другое соединение, вызывающее реактивацию латентных герпесвирусов, 12-О-тетрадеканойл-13-ацетат (TPA), дает аналогичные, хотя и более умеренные эффекты. Авторы сделали вывод о том, что ВГЧ-6 является уникальным среди герпесвирусов человека: он специфически и эффективно интегрируется в теломеры хромосом во время латентности, а интегрированный вирусный геном способен продуцировать вирионы.

Общая стратегия противовирусной терапии против ВГЧ-6 основана на выборе между профилактическим и лечебным подходами. Основной целью для начала терапии является активная инфекция, так как противовирусные препараты не эффективны против латентной инфекции. Профилактическое лечение полностью защищает лиц из группы риска от вредного воздействия активной репликации ВГЧ-6 путем предотвращения первичной инфекции или реактивации. Однако такой подход требует лечения практически всех пациентов с иммунодефицитным состоянием, является достаточно дорогим, вызывает побочные эффекты и развитие резистентности. Лечебная терапия начинается после того, как диагностировано заболевание, связанное с ВГЧ-6, что касается меньшего числа людей, но не исключает отсутствие терапевтического эффекта из-за позднего вмешательства [20]. Возможными критериями для начала терапии могут быть: 1) выявление активной инфекции со значительно повышенной вирусной нагрузкой при отсутствии сiВГЧ-6; 2) наличие иммуносупрессии; 3) сопутствующие клинические симптомы, связанные с репликацией вируса на основе патофизиологии; 4) отсутствие какого-либо другого возбудителя.

До настоящего времени никакие противовирусные препараты не были официально одобрены для лечения ВГЧ-6. В литературе отсутствуют данные по использованию рекомбинантного IFN- γ в лечении хронической ВГЧ-6 инфекции.

В Российской Федерации зарегистрирован единственный препарат FN- γ под торговым названием «Ингарон», разработанный ООО «НПП «Фармаклон» путем микробиологического синтеза в рекомбинантном штамме *E. Coli* и очищенный колоночной хроматографией. Ингарон состоит из 144 аминокислотных остатков, лишен первых трех из них – Cys-Tyr-Cys, замененных на Met.

Материалы и методы

Обследование было проведено у 57 больных хронической ВГЧ-6 инфекцией. Средний возраст больных составлял $33,34 \pm 1,86$ лет. Из общего числа обследованных женщин было 40 человек, мужчин – 17. Длительность хронической ВГЧ-6 инфекции от момента появления первых жалоб у больного до момента лабораторного подтверждения ВГЧ-6 инфекции и постановки диагноза

составила $2,60 \pm 0,78$ лет. У всех обследуемых больных отсутствовали хронические заболевания или другие инфекции, а также иммунологические нарушения, которые могли повлиять на результаты исследования. В исследование не были включены больные, которые в течение последних 3 мес получали противовирусную или иммуномодулирующую терапию. Клинические методы исследования включали в себя сбор анамнеза, данные о ранее проводимой противовирусной терапии, наличии сопутствующих заболеваний. Клиническое состояние пациентов оценивалось по общепринятой методике, включающей объективные данные и жалобы пациента на момент осмотра. Регистрация жалоб пациента проводилась с использованием шкалы субъективной оценки по 3-балльной шкале: 0 – отсутствие симптомов, 1 – слабая выраженность симптомов, 2 – умеренная выраженность симптомов, 3 – значительная выраженность симптомов.

Учитывая высокую серологическую распространенность среди населения, первичная инфекция ВГЧ-6 у взрослых выявляется редко. Очень сложно различить первичную инфекцию и реакцию. Латентная инфекция ВГЧ-6 соответствует широко распространенной хронической герпесвирусной инфекции несмотря на то, что молекулярная точность на клеточном уровне определенно не ясна и не может быть ограничена эписомальной персистенцией в отсутствие экспрессии генов. Наиболее распространенными признаками являются недифференцированная лихорадка или мононуклеозоподобный синдром, может возникнуть кожная сыпь, сопровождаемая зудом, гепатит и атипичный лимфоцитоз [21]. Кроме того, у больных часто развиваются неврологические жалобы: головные боли, головокружения, нарушение концентрации внимания, снижение памяти, слабость, утомляемость, нарушение сна, раздражительность, плаксивость, депрессивность, снижение остроты слуха. У части больных наблюдаются алопеция, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей (бронхиты, трахеиты) [22].

Все больные были разделены на три группы для проведения разных схем терапии. В первую группу вошли 12 больных (от 22 до 48 лет), получавших пролонгированную схему терапии препаратом из группы ациклических естествен-

ных нуклеозидов – фамвиром (250 мг \times 3 раза/сутки, внутрь) в течение 2 мес. Во вторую группу вошли 16 больных (от 20 до 58 лет), получавших пролонгированную терапию синтетическим нуклеозидным аналогом гуанозина – вальцитом (450 мг \times 2 раза в сут внутрь) в течение 2 мес. Ранее все больные во второй группе по назначению врача или самостоятельно (часто неоднократно) получали терапию препаратами группы ациклических естественных нуклеозидов, в том числе фамвиром короткими курсами (7–10 сут). Выявленного клинико-лабораторного положительного эффекта от проводимой ранее терапии фамвиром у больных не было. В третью группу вошли 29 больных (от 25 до 62 лет), которые получали терапию инганоном (15 инъекций в/м по 500.000 ед. через день). Для оценки эффективности проводимого лечения после окончания курса терапии был проведен анализ динамики количества ДНК ВГЧ-6 в образцах слюны и клинических жалоб. Был проведен сравнительный анализ эффективности терапии инганоном через месяц после введения, а фамвиром и вальцитом – через месяц после 2 мес терапии.

Для подтверждения вирусной этиологии заболевания у больных проводилось выявление ДНК вируса методом ПЦР в образцах слюны, так как известно, что при хронических формах ВГЧ-6 инфекции исследование ПЦР в образцах крови крайне редко дает положительного результата. Наиболее часто ДНК ВГЧ-6 выявляется в образцах слюны и в ткани слюнной железы. Это указывает на то, что слюнные железы являются потенциальным участком для сохранения ВГЧ-6, а слюна является носителем для передачи вируса от человека к человеку. Показано, что все изоляты ВГЧ-6 из образцов слюны являются вариантами В (Collot, S., V. Petit, D. 2002). Количественное определение ДНК вируса герпеса человека 6 типа в образцах слюны проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» (RT-PCR-EBV – real-time polymerase chain reaction). Использовали тест-системы «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Единицы измерения, используемые для оценки вирусной нагрузки при экстракции ДНК из слюны – это количество копий ДНК ВГЧ-6 на 1 мл

образца ($KP_{\text{ДНК}}$). Этот показатель рассчитывается по формуле из инструкции к набору:

$$KP_{\text{ДНК}} = K_{\text{ДНК}} \cdot 100 \text{ (копий/мл)},$$

где $K_{\text{ДНК}}$ – количество копий ДНК ВГЧ-6 в пробе ДНК. Аналитическая чувствительность тест-системы составляет 400 копий/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью статистического пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26. Групповые результаты представлены в виде средней \pm стандартная ошибка от средней ($M \pm \text{Standard Error}$). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических (метод Пирсона) и непараметрических (τ (т) Кендалла) критериев. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Цель настоящего исследования – проведение сравнительного анализа эффективности влияния разных групп противовирусных препаратов на клинико-лабораторные показатели у больных с ВГЧ-6 инфекцией.

Результаты

Из анамнеза заболевания известно, что 44 больных длительное время находились в состоянии хронического стресса. 48 больных получали терапию у психотерапевта или психолога без выраженного эффекта. 46 больных страдали частыми головными болями и головокружениями. У 39 больных были выражены нарушения сна, снижение памяти и концентрации внимания. У 30 больных были частые обострения хронического бронхита и трахеита.

До начала терапии колебания количества копий ДНК ВГЧ-6 на мл образца слюны в общей группе больных (57 больных) были от $1,38 \times 10^2$ до $2,64 \times 10^4$ копий. При анализе динамики количества копий ДНК ВГЧ-6 во всех группах больных через 1 и 3 мес после окончания терапии были получены следующие результаты (табл. 1).

Из представленных результатов видно, что через 1 и 3 мес после окончания терапии в каждой группе больных сохраняется положительная ПЦР, однако, во второй группе больных после терапии вальцитом отмечается достоверная динамика уменьшения количества копий ДНК ВГЧ-6 через 1 и 3 мес ($p = 0,001$ и $p = 0,001$, соответственно).

Таблица 1

Динамика количества копий ДНК ВГЧ-6 через 1 и 3 мес после окончания противовирусной терапии у больных ХВГЧ-6 инфекцией

до терапии	Количество копий/мл		<i>p</i>
	через 1 мес	через 3 мес	
<i>Первая группа (n = 12) Фамвир</i>			
5571,52 \pm 2279,51	4891,29 \pm 2162,64	3980,58 \pm 1243,20	1,2 = 0,620 1,3 = 0,616 2,3 = 0,652
<i>Вторая группа (n = 16) Вальцит</i>			
5481,00 \pm 716,20	1182,08 \pm 390,87	1501,00 \pm 310,35	1,2 = 0,001 1,3 = 0,001 2,3 = 0,537
<i>Третья группа (n = 29) Ингарон</i>			
4988,00 \pm 1400,21	2108,78 \pm 377,28	1974,64 \pm 1400,21	1,2 = 0,061 1,3 = 0,016 2,3 = 0,877

В третьей группе больных после терапии ингароном имеется положительная динамика уменьшения количества копий ДНК ВГЧ-6 через 3 мес после окончания терапии ($p = 0,016$). В первой группе больных после терапии фамвиром количество копий ДНК ВГЧ-6 через 1 и 3 мес оставалось без достоверных изменений. Таким образом, ни один из трех используемых препаратов не дает отрицательный результат ПЦР.

Далее был проведен корреляционный анализ с целью уточнения влияния исходного количества копий ДНК ВГЧ-6 на тяжесть клинических жалоб у больных. Было показано, что чем больше количество копий ДНК ВГЧ-6, тем меньше выраженность высыпаний на кожных покровах у больных: $\tau = -0,354$; $p = 0,021$; $r = -0,399$; $p = 0,035$. Никаких других достоверных корреляционных связей выявлено не было.

Для определения прогностической значимости исходного количества копий ДНК ВГЧ-6 на эффективность проводимой терапии во всех группах был использован регрессионный линейный анализ с расчетом коэффициента детерминации (R Square) и критерия Дарбин-Уотсона (Durban-Watson) для проверки соблюдения условия независимости наблюдений. Все возможные полученные значения R^2 оказались меньше 50%, что свидетельствует об отсутствии статистической связи между количеством копий ДНК ВГЧ-6 и клинико-лабораторными показателями. Был проведен дисперсионный анализ (ANOVA «Analysis of Variance») с расчетом критерия Фишера (F) и стандартизованного

Частота клинических жалоб (в %) у больных до начала терапии и через 1 мес после окончания терапии в 1-й, 2-й и 3-й группах

Клинические жалобы	Первая группа (n = 12) Фамвир		Вторая группа (n = 16) Вальцит		Третья группа (n = 29) Ингарон	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Температура	66,66	58,33	56,25	37,50	34,48	17,24
Головная боль	83,33	66,66	68,75	62,50	79,31	75,86
Слабость	50,00	41,66	56,25	43,75	96,55	89,65
Раздражительность	83,33	83,33	75,00	68,75	89,65	82,75
Плаксивость	75,00	75,00	56,25	50,00	82,75	75,86
Нарушение сна	83,33	83,33	81,25	75,00	93,10	86,20
Озноб	66,66	50,00	56,25	43,75	68,96	51,72
Потливость	83,33	75,00	81,25	62,50	93,10	72,41
Боль в горле	50,00	33,33	50,00	43,75	75,86	51,72
Стекание слизи	58,33	58,33	56,25	37,50	68,96	65,51
Стоматит	41,66	41,66	31,25	18,75	31,03	20,68
Алопеция	66,66	66,66	62,5	62,50	72,41	55,17
Высыпания на коже	58,33	58,33	56,25	43,75	79,31	68,96
Зуд	58,33	50,00	50,00	43,75	58,62	51,72

коэффициента бета (β) с 95% доверительным интервалом (Confidence intervals). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05. Достоверно значимых результатов критерия F и коэффициента β , свидетельствующих о значимости полученной регрессионной модели, нами получено не было. Вероятно, полученный результат обусловлен малой вариабельностью исходных значений количества копий ДНК ВГЧ-6.

На следующем этапе был проведен анализ динамики клинических жалоб в каждой отдельной группе больных через 1 и 3 мес после окончания проводимой терапии. В табл. 2 представлены результаты через месяц после окончания терапии.

Из табл. 2 видно, что частота клинических жалоб во всех группах больных через месяц после окончания терапии практически не уменьшается. Через 3 мес терапии во всех группах сохранялась прежняя клиническая картина. Таким образом, ни один препарат не оказывает значимого положительного клинического эффекта. Однако при анализе выраженности жалоб по бальной системе нами получены другие результаты по эффективности проведенной терапии (табл. 3).

Из представленных результатов видно, что достоверным терапевтическим эффектом через 1 мес после терапии обладает ингарон и в несколько меньшей степени – вальцит. Пациенты во 2-й

и 3-й группах отмечали значительное улучшение физического состояния и уменьшение выраженности клинических жалоб. В первой группе больных через 1 мес после терапии фамвиром отмечалось уменьшение выраженности клинических жалоб в значительно меньшей степени, что свидетельствует о слабом терапевтическом эффекте фамвира в лечении ВГЧ-6.

Обсуждение

За последние годы ВГЧ-6 стал наиболее часто выявляемым вирусом в периферической крови, слюне и ликворе, как при бессимптомной инфекции, так и при заболеваниях, потенциально связанных с ВГЧ-6 [23]. ВГЧ-6 обладает широкой тропностью к различным тканям, именно поэтому выявление ДНК ВГЧ-6 при развитии патологического процесса может быть следствием вирусной реактивации, а не этиологической причиной. В настоящее время никакие противовирусные препараты не были официально одобрены для лечения ВГЧ-6, и не проводилось никаких контролируемых исследований противовирусной терапии. Поэтому в терапии ВГЧ-6 используются ациклические нуклеозиды, такие как ацикловир, валтрекс, фамвир и синтетический нуклеозидный аналог гуанозина – ганцикловир (цимевен, вальцит), ациклический фосфонатный аналог цитидина –

Выраженность клинических жалоб у больных до начала терапии и через 1 мес после окончания терапии в 1-й, 2-й и 3-й группах

Клинические жалобы	Первая группа (n=10) Фамвир		Вторая группа (n=16) Вальцит		Третья группа (n=29) Ингарон	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Повышение температуры тела	36,81 ± 0,06	36,80 ± 0,04 <i>p</i> = 0,767	36,99 ± 0,05	36,72 ± 0,03 <i>p</i> = 0,001	36,78 ± 0,04	36,69 ± 0,05 <i>p</i> = 0,043
Головная боль	0,82 ± 0,19	0,39 ± 0,15 <i>p</i> = 0,009	2,12 ± 0,22	1,46 ± 0,15 <i>p</i> = 0,001	2,10 ± 0,21	1,25 ± 0,17 <i>p</i> = 0,001
Слабость	2,00 ± 0,24	1,04 ± 0,24 <i>p</i> = 0,001	2,69 ± 0,14	1,17 ± 0,22 <i>p</i> = 0,001	2,71 ± 0,12	1,82 ± 0,16 <i>p</i> = 0,001
Раздражительность	1,96 ± 0,22	1,78 ± 0,23 <i>p</i> = 0,064	2,40 ± 0,18	1,99 ± 0,20 <i>p</i> = 0,054	2,39 ± 0,17	1,98 ± 0,18 <i>p</i> = 0,054
Плаксивость	2,56 ± 0,26	2,34 ± 0,18 <i>p</i> = 0,830	2,10 ± 0,22	1,57 ± 0,18 <i>p</i> = 0,01	2,14 ± 0,20	1,86 ± 0,20 <i>p</i> = 0,061
Нарушение сна	1,31 ± 0,27	0,68 ± 0,19 <i>p</i> = 0,001	2,40 ± 0,10	2,01 ± 0,46 <i>p</i> = 0,064	2,39 ± 0,09	1,78 ± 0,39 <i>p</i> = 0,001
Потливость	1,88 ± 0,26	0,92 ± 0,19 <i>p</i> = 0,001	2,47 ± 0,13	2,28 ± 0,24 <i>p</i> = 0,064	2,28 ± 0,16	1,28 ± 0,18 <i>p</i> = 0,001
Озноб	0,80 ± 0,22	0,48 ± 0,12 <i>p</i> = 0,054	1,60 ± 0,24	1,37 ± 0,10 <i>p</i> = 0,460	1,35 ± 0,19	0,53 ± 0,80 <i>p</i> = 0,001
Боль в горле	1,36 ± 0,28	0,68 ± 0,16 <i>p</i> = 0,001	2,13 ± 0,23	1,08 ± 0,22 <i>p</i> = 0,001	1,53 ± 0,19	0,82 ± 0,17 <i>p</i> = 0,001
Стекание слизи	0,93 ± 0,21	0,39 ± 0,12 <i>p</i> = 0,002	1,60 ± 0,23	0,39 ± 0,13 <i>p</i> = 0,001	1,57 ± 0,21	0,89 ± 0,12 <i>p</i> = 0,001
Стоматит	0,44 ± 0,18	0,28 ± 0,16 <i>p</i> = 0,052	0,86 ± 0,23	0,60 ± 0,14 <i>p</i> = 0,050	0,57 ± 0,18	0,32 ± 0,13 <i>p</i> = 0,006
Алопеция	0,65 ± 0,20	0,57 ± 0,15 <i>p</i> = 0,430	0,63 ± 0,24	0,23 ± 0,05 <i>p</i> = 0,047	1,57 ± 0,20	0,78 ± 0,15 <i>p</i> = 0,001
Высыпания на коже	1,8 ± 0,26	1,68 ± 0,24 <i>p</i> = 0,520	2,28 ± 0,18	1,92 ± 0,17 <i>p</i> = 0,052	2,25 ± 0,21	1,95 ± 0,35 <i>p</i> = 0,064
Зуд	1,43 ± 0,30	0,89 ± 0,29 <i>p</i> = 0,062	1,43 ± 0,19	1,21 ± 0,14 <i>p</i> = 0,614	1,53 ± 0,25	1,36 ± 0,15 <i>p</i> = 0,064

цидофовир и пирофосфатный аналог ингибитора ДНК-полимеразы – фоскарнет [24]. Общей конечной мишенью для этих препаратов является вирусная ДНК-полимераза, которая специфически ингибируется трифосфорилированной формой ганцикловира, дифосфорилированной формой цидофовира и непосредственно фоскарнетом, который не требует какой-либо химической модификации для противовирусной активности.

В нашем исследовании у пациентов в 1-й группе, которые в течение 2 мес получали фамвир, не было получено достоверного снижения количества копий ДНК ВГЧ-6. Убедительные данные об эффективности применения фамвира в терапии инфекции ВГЧ-6 в литературе отсутствуют. Ациклические нуклеозидные аналоги нацелены на вирусную ДНК-полимеразу, а их трифосфатные метаболиты ингибируют ферментативную функцию путем конкуренции с природным субстратом

(dGTP) посредством включения в растущую цепочку ДНК и формированием конечных комплексов. Избирательность основана на большем сродстве трифосфатов к вирусной ДНК-полимеразе по сравнению с клеточной ДНК-полимеразой и селективному фосфорилированию (активации) вирусной киназы. Показано, что после приема внутрь фамвир превращается в пенцикловир, попадает в инфицированные клетки и под действием вирусной тимидинкиназы быстро превращается в монофосфат, далее – в трифосфат, подавляя репликацию вирусной ДНК. Однако ВГЧ-6 не экспрессирует тимидинкиназу, фермент, который выполняет первую стадию фосфорилирования ацикловира, что частично объясняет низкую активность этих препаратов. Отсутствие эффекта от терапии фамвиром свидетельствует о возможном развитии резистентности ВГЧ-6, которая обусловлена мутацией ДНК-полимеразы.

Наиболее широко изучен для терапии инфекции ВГЧ-6 ганцикловир, который был синтезирован в 1980-х годах для лечения ЦМВ-инфекции. Ганцикловир активен против ВГЧ-6А и -6В, хотя эффективная ингибирующая концентрация для ВГЧ-6В на 50% выше.

Первая стадия фосфорилирования ганцикловира катализируется фосфотрансферазой, кодируемой геном U69 ВГЧ-6, тогда как дальнейшие стадии фосфорилирования ганцикловира и две стадии фосфорилирования цидофовира зависят от активности клеточных киназ. Два последующих фосфорилирования до активной трифосфатной формы осуществляются с помощью клеточных ферментов дезоксигуанилат (dGMP) киназы и нуклеозиддифосфат (NDP) киназы [25]. Во второй группе больных, получавших терапию вальцитом через один и три месяца после окончания терапии отмечается достоверное снижение количества копий ДНК ВГЧ-6. Возможно, что сохраняющийся уровень вирусной нагрузки можно объяснить развитием резистентности вируса к вальциту после двухмесячного приема. В пользу этого предположения указывают результаты проведенного серийного пассажа *in vitro* на фоне повышения дозы ганцикловира и получения мутантного ВГЧ-6, который оказался перекрестно резистентным к ганцикловиру и цидофовиру и продемонстрировал снижение чувствительности в 24 и 52 раза, соответственно [26]. Также были идентифицированы 2 мутации, которые приводят к аминокислотным заменам в фосфотрансферазе pU69 (M318V) и в ДНК pol (A961V) [27]. Ранее было показано, что бакуловирусная система используется для изучения устойчивости мутаций герпесвирусных протеинкиназ к ганцикловиру. Используя бакуловирную систему были созданы рекомбинантные бакуловирусы, экспрессирующие либо протеинкиназу ВГЧ-6 U69 дикого типа, либо мутированную форму, содержащую гомологичные мутации. Линию клеток Sf-9 инфицировали рекомбинантным бакуловирусом, далее культивировали в присутствии ганцикловира и определяли влияние мутаций протеинкиназы ВГЧ-6 U69 на чувствительность к ганцикловиру. Замещения в позициях 318, 448 и 463 приводит к выраженному снижению фосфорилирования ганцикловира pU69, экспрессируемое в бакуловирусной системе [28]. Именно аминокислотная замена pU69 M (318) V

в ДНК-полимеразе ВГЧ-6 играет основную роль в развитии резистентности к ганцикловиру [29]. Однако есть и другой механизм развития резистентности ВГЧ-6 к ганцикловиру. В этом случае мутации гена pol могут индуцировать резистентность к ганцикловиру путем снижения аффинности трифосфата ганцикловира к участку связывания фермента и/или снижения эффективности стадии каталитической полимеризации с участием этого аналога трифосфата [26]. Более того, возникновение резистентных штаммов чаще происходит, когда наблюдается: 1) активная репликация вируса; 2) длительный прием препарата; 3) использование субоптимальных доз, что часто обусловлено длительной поддерживающей терапией ганцикловиrom *per os*. Развитие резистентности при субоптимальной дозе препарата можно разделить на три этапа: 1) существовавшие ранее виды, менее чувствительные к противовирусному препарату, отбираются из популяции квазидисперсных видов; 2) взрослые виды приобретают дополнительные мутации, повышающие их устойчивость; 3) для преодоления репликативной способности устойчивых видов накапливаются компенсаторные мутации [30].

В третьей группе больных через 1 мес после терапии инганоном имеется тенденция к уменьшению количества копий ДНК ВГЧ-6, а через 3 мес после терапии достоверное снижение количества копий ДНК. Однако и в этой группе ни у одного больного не была получена отрицательная ПЦР. В литературе отсутствуют данные по использованию рекомбинантного интерферона- γ в лечении хронической инфекции ВГЧ-6. В начале 1990-х годов в эксперименте проводилось изучение влияния IFN на инфицированные ВГЧ-6 мононуклеары периферической крови, в результате было показано, что ВГЧ-6 является чувствительным к противовирусному эффекту IFN I типа [31]. В этом исследовании клетки либо обрабатывали IFN перед инфицированием, либо культивировали в течение 10 сут до проведения оценки противовирусного эффекта IFN- α/β . Таким образом, противовирусный механизм, запускаемый IFN- α/β , индуцируется до инфицирования вирусом клетки и может эффективно вмешиваться в инфекционный процесс. В 2010 г. Jaworska J. и соав. провели исследование на клеточной линии SupT1 (клеточная линия лимфобластной лимфомы Т-клеток),

инфицированной ВГЧ-6А и -6В с последующей обработкой клеток IFN- α , - β , - γ и сравнили эффективность этих фракций на экспрессию ISG (IFN-stimulated gene). Клетки SupT1 были одинаково эффективно инфицированы обоими вариантами ВГЧ-6, что подтверждено экспрессией мРНК IE1 и p41. Авторы показали, что при сравнении групп, инфицированных ВГЧ-6А и 6В, при добавлении в культуру IFN- α / β , экспрессия ISG в ВГЧ-6В-инфицированных клетках была снижена, а в ВГЧ-6А-инфицированных клетках практически не изменялась. При добавлении в культуру IFN- γ в обеих группах клеточных линий никаких изменений по экспрессии ISG выявлено не было. Авторы подтвердили, что предварительная обработка культуры клеток IFN- α является эффективной для предотвращения инфицирования обоими вариантами ВГЧ-6. При первичном инфицировании клеток ВГЧ-6 противовирусное действие IFN- α / β на ВГЧ-6 практически сводится на нет, возможно, из-за белка IE1, который предотвращает транскрипцию гена IFN- β и ингибирует активацию ISG в ответ на IFNs I типа. При отсутствии экспрессии IE1 клетки восстанавливают свою способность реагировать на стимуляцию IFN- α и демонстрируют нормальный уровень экспрессии ISG [32].

Мы предположили, что отсутствие отрицательного результата ПЦР в образцах слюны через один и 3 мес после терапии инганоном может быть обусловлено тем фактом, что вирус способствует повышению процентного содержания CD56brightCD16neg/dim NK-клеток и увеличению цитотоксической активности клеток [33; 34]. Ранние антигены ВГЧ-6 участвуют в регуляции ответов NK-клеток. Экспрессия рецептора ВГЧ-6А U51A в сочетании с экспрессией лиганда ВГЧ-6А U83A влияют на связывание лигандов с рецепторами, активирующими NK-клетки. Персистирующая ВГЧ-6 инфекция приводит к аномальной активации NK-клеток и развитию высокой цитотоксичности. Механизмы, лежащие в основе этой дисфункции NK-клеток и высокой цитотоксичности, могут быть связаны с разрушительными эффектами, которые ВГЧ-6А и -6В способны вызывать непосредственно в NK-клетках посредством эпигенетической модуляции клетки-хозяина и косвенно через изменения в сигнальных молекулах, возможно, в результате длительной полупатентной инфекции ВГЧ-6 [35]. Одним из механизмов ре-

комбинантного IFN- γ является повышение цитотоксической активности NK-клеток, а инфицирование клеток ВГЧ-6 приводит к развитию высокой цитотоксичности NK-клеток. Возможно, этот механизм также играет роль в отсутствии получения отрицательной ПЦР в образцах слюны. Нельзя исключить и роль интеграции ВГЧ-6 в теломеры хромосом клеток пациентов во время латентности, однако интегрированный вирусный геном способен продуцировать вирионы и реплицировать.

Через месяц после проведения терапии частота клинических жалоб во всех группах больных не уменьшается. Таким образом, ни один из используемых препаратов не оказывает положительного клинического эффекта. Однако при анализе выраженности жалоб по бальной системе нами получены другие результаты по эффективности проведенной терапии. В первой группе больных через 1 мес после терапии фамвиром отмечалось незначительное уменьшение выраженности клинических жалоб, что свидетельствует о слабом эффекте фамвира в лечении ВГЧ-6. Во второй группе через месяц после окончания терапии вальцитом наблюдался более выраженный клинический эффект. Во время приема вальцита 9 больных жаловались на тошноту, снижение аппетита, нарушение сна и головные боли. Достоверный клинический эффект через месяц после окончания терапии был получен в третьей группе больных, которые получали ингарон. Пациенты после терапии инганоном отмечали значительное улучшение физического состояния и уменьшение выраженности клинических жалоб. Никаких проявлений интоксикации, тошноты, снижения аппетита, головных болей у больных не наблюдалось, у 16 больных отмечалось появление мелкоточечной сыпи на кожных покровах и у 10 больных появлялся зуд кожных покровов без высыпаний. Описанные жалобы проходили после 5–7 инъекций препарата.

Выводы

1. Терапия фамвиром (препарат из группы ациклических нуклеозидов) не приводит к снижению количества копий ДНК через 1 и 3 мес после окончания лечения.

2. Терапия вальцитом (нуклеозидный аналог гуанозина) приводит к достоверному уменьшению количества копий ДНК ВГЧ-6 через 1 и 3 мес после окончания лечения.

3. Через 3 мес после окончания терапии ингароном имеется достоверное снижение количества копий ДНК ВГЧ-6.

4. Через 1 мес после окончания терапии во всех 3 группах больных не было выявлено уменьшения частоты клинических жалоб.

5. Терапия ингароном через 1 мес после окончания лечения приводит к достоверному уменьшению выраженности клинических жалоб у больных ВГЧ-6 инфекцией, улучшая качество жизни пациентов.

6. Ингарон может быть использован в терапии больных ВГЧ-6 инфекцией в дозе 500.000 МЕ через 1 сут при курсовой дозе не менее 15 инъекций.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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: 596–601. doi:10.1126/science.2876520
- Frenkel N., Schirmer E.C., Wyatt L.S. et al. Katsafanas G, Roffman E, Danovich RM, June CH. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 748–52. DOI: 10.1073/pnas.87.2.748;
- Braun D.K., Dominguez G., Pellett P.E. Human herpesvirus 6. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10: 521–67.
- Adams M.J., Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Arch Virol*. 2012; 157: 1411–22.
- Harberts E., Yao K., Wohler J.E., et al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 13734–9. DOI: 10.1073/pnas.1105143108.
- Yamanishi K., Mori Y., Pellett P.E. Human herpesviruses 6 and 7. In Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Racaniello VR, Roizman B. (ed), *Fields virology*, 6th ed, vol 2 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 2013; 2058–2079.
- Arbuckle J.H., Medveczky M.M., Luka J., et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107: 5563–8. doi: 10.1073/pnas.091358610736,37.
- Yoshikawa T., Asano Y., Akimoto S., et al. Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J. Med. Virol*. 2002; 66: –505. doi: 10.1002/jmv.2172
- Ahlqvist J., Fotheringham J., Akhyani N., et al. Differential tropism of human herpesvirus 6 (HHV-6) variants and induction of latency by HHV-6A in oligodendrocytes. *J. Neurovirol*. 2005; 11:384–94. DOI: 10.1080/13550280591002379
- Martin LK, Schub A, Dillinger S, et al. Specific CD8(+) T cells recognize human herpesvirus 6B. *Eur J Immunol*. 2012; 42: 2901–12.
- Tang H., Serada S., Kawabata A., et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110:9096–9099. doi:10.1073/pnas.1305187110
- De Filippis L., Foglieni C., Silva S., et al. Differentiated human neural stem cells: a new ex vivo model to study HHV-6 infection of the central nervous system. *J Clin Virol*. 2006; 37(Suppl 1): 27–32.
- Geraudie B., Charrier M., Bonnafous P., et al. Quantitation of human herpesvirus-6A,-6B and-7 DNAs in whole blood, mononuclear and polymorphonuclear cell fractions from healthy blood donors. *J Clin Virol*. 2012; 53: 151–5.
- Ferlazzo G., Pack M., Thomas D., et al. Distinct roles of IL-12 and IL-15 in human natural killer cell activation by dendritic cells from secondary lymphoid organs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101:16606–11. doi: 10.1073/pnas.0407522101.
- Lee S.H., Biron C.A. Here today—Not gone tomorrow: Roles for activating receptors in sustaining NK cells during viral infections. *Eur. J. Immunol*. 2010; 40: 923–32. doi: 10.1002/eji.201040304.
- Arbuckle J.H., Pantry S.N., Medveczky M.M., et al. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology*. 2013; 442: 3–11. doi: 10.1016/j.virol.2013.03.030.
- Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K., et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics*. 2008; 122: 513–20. doi: 10.1542/peds.2007-2838.
- Gulve N., Frank C., Klepsch M., et al. Chromosomal integration of HHV-6A during non-productive viral infection. *Sci. Rep*. 2017; 7: 512. doi: 10.1038/s41598-017-00658-y.
- Arbuckle Jesse H., Medveczky Maria M., Luka Janos, et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Mar 23; 107(12): 5563–8. doi: 10.1073/pnas.0913586107.
- Razonable R.R., Zerr D.M. HHV-6, HHV-7 and HHV-8 in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009; 9(Suppl 4):S97–S100.
- Irving, W.L. & Cunningham, A.L. Serological diagnosis of infection with human herpesvirus type 6. *BMJ*. 1990; 300: 156–9.
- Steeper T.A., Horwitz C.A., Ablashi D.V., et al. The spectrum of clinical and laboratory findings resulting from human herpesvirus-6 (HHV-6) in patients with mononucleosis-like illnesses not resulting from Epstein-Barr virus or cytomegalovirus. *Am. J. Clin. Pathol*. 1990; 93: 776–83.
- Zerr D.M. Human herpesvirus 6: a clinical update. *Herpes* 2006; 13: 20–24.
- Coen D. M. Schaffer P. A. 2003. Antiherpesvirus drugs: a promising spectrum of new drugs and drug targets. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2003; 2: 278–88.
- Gallois-Montbrun S., Schneider Y. Chen V., et al. Improving nucleoside diphosphate kinase for antiviral nucleotide analogs activation. *J. Biol. Chem*. 2002; 277: 39953–9.
- Manichanh C., Olivier-Aubron C., Lagarde J.-P., et al. Selection of the same mutation in the U69 protein kinase gene of human herpesvirus-6 after prolonged exposure to ganciclovir *in vitro* and *in vivo*. *J Gen Virol*. 2001; 82, 2767–76.
- Baldant F., D. Miche L. Simoncini M. et al. Mutations in the UL97 ORF of ganciclovir-resistant clinical cytomegalovirus isolates differentially affect GCV phosphorylation as determined in a recombinant vaccinia virus system. *Antivir. Res*. 2002; 54: 59–67.
- Isegawa Y., Hara J., Amo K., et al. Human herpesvirus 6 ganciclovir-resistant strain with amino acid substitutions associated with the death of an allogeneic stem cell transplant recipient. *J Clin Virol*. 2009; Jan; 44(1): 15–9. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.09.002.
- De Bolle L., Manichanh C., Agut H., et al. Human herpesvirus 6 DNA polymerase: enzymatic parameters, sensitivity to ganciclovir and determination of the role of the A961V mutation in HHV-6 ganciclovir resistance. *Antiviral Res*. 2004; Oct; 64(1): 17–25. DOI: 10.1016/j.antiviral.2004.04.009
- Nijhuis M., van Maarseveen N.M., Boucher C.A. Antiviral re-

- sistance and impact on viral replication capacity: evolution of viruses under antiviral pressure occurs in three phases. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; (189): 299-320. doi: 10.1007/978-3-540-79086-0_11.
31. Kikuta H., Nakane A., Lu H., et al. Interferon induction by human herpesvirus 6 in human mononuclear cells. *J Infect Dis*. 1990; Jul; 162(1): 35-8
32. Jaworska J., Gravel A, Flamand L. Divergent susceptibilities of human herpesvirus 6 variants to type I interferons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; May 4; 107(18): 8369-74. doi: 10.1073/pnas.0909951107.
33. Rizzo R., Zatelli M.C., Rotola A., et al. Increase in peripheral CD3-CD56brightCD16- natural killer cells in hashimoto's thyroiditis associated with HHV-6 infection. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2016; 897: 113–20. doi: 10.1007/5584_2015_5010
34. Caselli E., Zatelli M.C., Rizzo R., et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog*. 2012; 8:e1002951. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002951
35. Catusse J., Spinks J., Mattick C., et al. Immunomodulation by herpesvirus U51A chemokine receptor via CCL5 and FOG-2 down-regulation plus XCR1 and CCR7 mimicry in human leukocytes. *Eur. J. Immunol*. 2008; 38: 763–77. DOI: 10.1002/eji.200737618.

Поступила 17.10.2019

Принята в печать 04.12.2019

Сведения об авторах:**Рябова Т.С.**, доктор мед. наук, доцент. каф.**Калашикова А.А.**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.