

Роль вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в общей патологии и при заболеваниях глаз

Г.И. Кричевская

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

В статье обобщены современные данные о ВГЧ-6: распространенности, путях заражения, клинических проявлениях при первичной и реактивации хронической инфекции, роли в этиопатогенезе лимфопролиферативных заболеваний, злокачественных опухолей, поражения центральной нервной системы, ДРЕСС-синдрома, воспалительных заболеваний глаза (кератитов, увеитов, ретинитов, невритов зрительного нерва), методах и критериях оценки результатов лабораторной диагностики, лечения.

Ключевые слова: ВГЧ-6, первичная инфекция, реактивация персистентной инфекции, клинические синдромы, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, кератиты, увеиты, ретиниты, невриты зрительного нерва.

Российский офтальмологический журнал, 2016; 1: 98–104

ВГЧ-6 (*Human Herpesvirus-6, HHV-6*) был выделен в 1986 г. из лейкоцитов периферической крови пациентов с разными лимфопролиферативными заболеваниями. Вирус активно размножался в культуре клеток В-лимфоцитов человека и был классифицирован как человеческий В-лимфотропный вирус (*Human B-lymphotropic virus — HBLV*) [1]. Позднее на основании молекулярно-генетического анализа его отнесли к семейству вирусов герпеса человека, подсемейству бета-герпес-вирусов (*Betaherpesvirinae*), роду розеоловирусов (*Roseolovirus*) [2, 3].

Степень гомологии между ВГЧ-6 и цитомегаловирусом (ЦМВ), прототипным бета-герпес-вирусом, выражена сильнее, чем между ВГЧ-6 и другими герпес-вирусами, что свидетельствует о тесной связи геномов этих двух вирусов [1, 4].

ВГЧ-6 обладает тропизмом ко многим клеткам человека, но видоспецифичен. Это связано с отсутствием у большинства животных CD46-рецептора, необходимого для прикрепления вируса к клетке и экспрессируемого на мембране почти всех клеток человека [3, 4–6]. Создание экспериментальных моделей ВГЧ-6-инфекции затруднено.

Выделяют два серотипа ВГЧ-6: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, значительно отличающихся по нуклеотидной последовательности, антигенному строению,

клеточному тропизму, ассоциации с различной клинической симптоматикой [3, 5–9].

ВГЧ-6, единственный из всех герпес-вирусов, обладает уникальной способностью интегрироваться в хромосомы клеток человека. Интегрированный в хромосомы вирус (хи-ВГЧ-6) выявляется во всех ядерных клетках и передается последующим поколениям согласно законам Менделя. Его клиническое значение не вполне ясно: хи-ВГЧ-6 с разным (высоким и низким) числом копий дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) обнаружен у 0,2–4 % здорового населения, включая доноров крови [1, 3, 5, 9–14].

Эпидемиология. Полагают, что в естественных условиях инфекция распространяется воздушно-капельным и контактным путем, так как ВГЧ-6 постоянно обнаруживают в носоглоточной слизи и слюне инфицированных лиц [1, 3–6, 15]. Возможна передача вируса при гемотрансфузии и трансплантации органов серонегативным реципиентам от серопозитивных доноров, заражение наркоманов, а также медицинских работников при уколах использованной иглой. Не исключен и вертикальный путь заражения: антигены ВГЧ-6 обнаружены в абортном материале при спонтанных абортах [16]. Ряд авторов связывают внутриутробное заражение

с хромосомно интегрированным ВГЧ-6 [3, 12, 16]. Половой путь передачи не доказан.

Большинство случаев первичного инфицирования ВГЧ-6 приходится на первые 2 года жизни ребенка с пиком заражения между 6–9 и 24 месяцами, когда исчезают материнские антитела, защищающие новорожденных от инфекции. Уровень серопозитивности детей до года равен 40 %, к 2 годам составляет 77 %, а у взрослых достигает 95 % [1, 3–6, 10, 17].

Проникнув в организм человека, ВГЧ-6 сохраняется в нем пожизненно в латентной форме, персистируя в циркулирующих моноцитах, Т-лимфоцитах, эпителиальных клетках слюнных и бронхиальных желез, ткани мозга, клетках печени, лимфатических узлах, эндотелиальных клетках, ранних прогениторных клетках костного мозга [3, 4, 6, 18]. ВГЧ-6 периодически реактивируется под влиянием разнообразных экзо- или эндогенных факторов. Как и при других герпес-вирусах, первичная и реактивация хронической ВГЧ-6-инфекции может протекать инapparантно или в виде заболеваний разной локализации и тяжести [3].

Иммунитет. При первичной ВГЧ-6-инфекции продуцируются специфические IgM- и IgG-антитела. IgM-антитела начинают выявляться к 3–7-му дню, достигая максимальных значений через 2 недели после заражения, сохраняются в течение 2 месяцев с постепенным снижением титров до полного исчезновения [17]. IgM-антитела — серологические маркеры первичной инфекции, но в ряде случаев они могут вновь синтезироваться при реактивации вируса, а также выявляться в небольших количествах у хронически инфицированных практически здоровых взрослых людей. В подобных случаях необходимо подтверждение активности инфекции другими методами (специальные варианты полимеразной цепной реакции, ПЦР) [4]. IgG-антитела появляются на 2–3-й неделе заболевания, достигают высоких показателей ко 2-му месяцу после заражения. Антитела способствуют уменьшению интенсивной вирусемии, характерной для начального периода клинических проявлений, однако не элиминируют вирус из организма [5]. IgG-антитела определяются у 90–95 % взрослых на протяжении всей жизни [1, 3, 4], их уровни могут меняться. Отмечается снижение числа ВГЧ-6-серопозитивных людей с возрастом, что связано, возможно, с использованием разных методов определения противовирусных антител и не отражает истинную динамику показателей. Описано значительное увеличение титров IgG-антител при суперинфекции другим патогеном [4].

В экспериментах на маргышках-мармозетках показано влияние пути заражения ВГЧ-6 на интенсивность специфического гуморального иммунного ответа [19]. При внутривенном введении ВГЧ-6А выявлен активный синтез IgM- и IgG-специфических антител, а вирусная ДНК в мононуклеарах периферической крови, плазме или слюне обнаруживалась

редко. При введении этого серотипа интраназально антитела в сыворотке не определялись на протяжении 25 недель (срока наблюдения), хотя геном вируса детектировался существенно чаще. Обнаружена обратная корреляция между уровнем гуморального ответа и интенсивностью вирусной нагрузки на периферии: не исключено, что интенсивность гуморального ответа ограничивает распространение вируса из места проникновения в отдаленные органы. В головном и спинном мозгу ДНК вируса была выявлена у всех обезьян, независимо от способа заражения. У маргышек, зараженных внутривенно ВГЧ-6А, наблюдались неврологические симптомы, а заражение ВГЧ-6В протекало субклинически. К сожалению, мы не нашли в доступной литературе сведений об аналогичных экспериментальных или клинических исследованиях.

Клеточный иммунитет — наиболее важное звено противовирусной защиты. ВГЧ-6 обладает иммунодепрессивным и иммуномодулирующим действием, позволяющим ему длительно персистировать в организме, преодолевая неспецифические и специфические механизмы защиты хозяина [5]. Феномен уклонения от иммунной защиты хозяина характерен для всех герпес-вирусов, его механизм изучается [4, 6, 20].

Заболевания, ассоциируемые с ВГЧ-6-инфекцией. Внутритропная ВГЧ-6-инфекция, в основном субклиническая, встречается у 1,0–1,6 % новорожденных [5, 12]. Опубликованы единичные сообщения о ее патогенном действии на развитие нервной системы ребенка, причем этот эффект проявляется не сразу, а только к году после рождения. Подобные отсроченные заболевания описаны и при внутритропной ЦМВ-инфекции. Высказано предположение, что внутритропная ВГЧ-6-инфекция связана с вирусом, интегрированным в хромосомы [5, 12, 21].

Наблюдение за детьми с *первичной ВГЧ-6-инфекцией*, у которых точно известно время заражения, выявило у большинства из них (93 %) разные клинические симптомы: лихорадку, диарею, сыпь, раздражительность [17]. Ряд исследователей считает, что половина случаев первой в жизни новорожденного лихорадки и 20–41 % случаев фебрильных судорог у детей обусловлены ВГЧ-6-инфекцией [3, 4, 6, 17].

Доказана этиологическая роль ВГЧ-6 (преимущественно ВГЧ-6В) в развитии внезапной экзантемы (*exantema subitum, roseola infantum*) — заболевания детей преимущественно до 3 лет, протекающего с лихорадкой и кожными высыпаниями [3–5, 17].

Осложнения первичной ВГЧ-6-инфекции редки (отит, поражение дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, энцефалиты, менингиты, эпилепсия). В исключительных случаях может развиваться гепатоспленомегалия, фульминантный гепатит, а у новорожденных — тяжелая септическая форма с возможным летальным исходом [22].

В Европе и Америке преобладает ВГЧ-6В, а в ряде стран Африки — ВГЧ-6А [11].

Первичная инфекция взрослых в естественных условиях наблюдается редко, сопровождается длительной лимфоаденопатией, мононуклеозоподобным синдромом, гепатитами. Заражение серонегативных взрослых возможно при трансплантации органов или гемотрансфузии от серопозитивного донора, что в условиях медикаментозной иммуносупрессии создает опасность тяжелого течения первичной ВГЧ-6-инфекции и развития осложнений, вплоть до отторжения трансплантата [3]. Как и все население, большинство доноров крови инфицированы ВГЧ-6, у 30 % из них в крови выявлен геном ВГЧ-6 [8], а у 0,5–0,8 % — хромосомно интегрированный вирус [9, 13, 23].

Заболевания, обусловленные *реактивацией латентного ВГЧ-6*, описаны не только у иммунокомпрометированных пациентов, но и людей без выраженного подавления иммунитета. У детей ВГЧ-6 может реактивироваться на фоне других вирусных инфекций и способствовать развитию височной эпилепсии, энцефалита, сахарного диабета 1-го типа [5]. У взрослых с реактивацией ВГЧ-6 ассоциируют заболевания центральной нервной системы (ЦНС) (рассеянный склероз, энцефалиты, болезнь Альцгеймера, опухоли мозга), синдром хронической усталости; в любом возрасте предполагается его участие в патогенезе злокачественных и аутоиммунных лимфопролиферативных заболеваний [1, 6]. Высказывается предположение о патогенной роли не только реактивации ВГЧ-6, но и самой хронической инфекции в патогенезе первичных опухолей ЦНС [24].

Обсуждается возможная связь классической лимфомы Ходжкина с интегрированным в хромосому ВГЧ-6, но достоверных различий в количестве носителей хи-ВГЧ-6 при лимфоме Ходжкина (16/936 — 1,7 %) и в контрольной группе (10/563 — 1,8 %) не обнаружено [11].

Реактивация ВГЧ-6 существенно повышается при иммуносупрессии. После начала химиотерапии она отмечена у 52 % больных с Т-клеточным лейкозом [25], 48 % пациентов с пересадкой стволовых клеток, 20–30 % людей с пересадкой солидного органа [26–28].

Клиническое значение реактивации ВГЧ-6 при медикаментозной иммуносупрессии оценивается неоднозначно. Ряд авторов связывают осложнения, возникающие у пациентов с пересадкой органов и гемотрансфузией (повышение температуры, кожную сыпь, пневмонию, миелосупрессию, энцефалит, отторжение трансплантированного органа), с активной ВГЧ-6-инфекцией [26]. Другие подчеркивают, что, несмотря на высокую частоту реактивации, ее влияние на клиническое течение болезни отмечено только у 1 % реципиентов [28].

У пациентов с Т-клеточным лейкозом ВГЧ-6 чаще всего активизируется одновременно с другими

герпес-вирусами: ЦМВ и вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ). Если реактивация ЦМВ сопровождается развитием тяжелых осложнений, то активность ВГЧ-6 не отражается на тяжести болезни и не влияет на выживаемость [25]. Не отмечено изменение клинической симптоматики при реактивации ВГЧ-6 у ВИЧ-инфицированных людей [6]. Полагают, что патогенное действие ВГЧ-6 может быть связано не только с непосредственной репликацией вируса, но и с различными непрямими эффектами, в частности с его костимулирующим действием на другие микроорганизмы.

Обсуждается роль реактивации ВГЧ-6 в патогенезе иммуноопосредованного DRESS/DIHS-синдрома (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome) — гиперэргической реакции на лекарства с эозинофилией, кожной сыпью и тяжелыми системными симптомами. По некоторым данным, реактивация ВГЧ-6 обнаружена только у пациентов с DRESS-синдромом и не выявлена при других заболеваниях, сопровождающихся кожной сыпью [20].

Заболевания глаз, ассоциируемые с ВГЧ-6. Офтальмопатология, ассоциированная с ВГЧ-6, изучена недостаточно. До настоящего времени не известны клинические симптомы, патогномоничные для заболеваний глаз, ассоциированных с ВГЧ-6, поэтому исследование его роли основано только на лабораторных методах. Наиболее распространенный способ диагностики — выявление генома вируса (ДНК) в жидкостях и тканях глаза с помощью ПЦР [25] (подробнее в разделе «Диагностика»).

Геном ВГЧ-6 был обнаружен в биоптатах из оболочек глаза, влаге передней камеры (ВПК) и стекловидном теле (СТ) при разных воспалительных заболеваниях глаз как у пациентов с иммуносупрессией (СПИД, пересадка органов), так и у иммунокомпетентных людей. J. Maslin и соавт. описали иммунокомпетентного пациента, у которого на фоне активной ВГЧ-6-инфекции развился острый увеоменингит с поражением обоих глаз. Этиологию заболевания подтвердили выявлением ДНК ВГЧ-6 в спинномозговой жидкости, во влаге передней камеры обоих глаз, значимым повышением титров IgM-, IgG-специфических антител в парных сыворотках крови и высокой эффективностью специфической противовирусной терапии (фоскарнет, затем ганцикловир) [29].

ВГЧ-6 обладает выраженным нейротропизмом, он не только ассоциируется с различными неврологическими синдромами, но его часто обнаруживают в нервной ткани здоровых людей [30]. Возможно, этим объясняется наблюдаемое у ряда пациентов сочетание глазных и неврологических симптомов. Так, у 31-летнего мужчины диагностировали двустороннюю оптическую нейропатию, отек дисков зрительного нерва и односторонний тонический зрачок (связанный с патологией постганглионарной

части III пары черепных нервов) [31]. Двусторонний острый некроз сетчатки с парезом 4-го черепно-мозгового нерва возник у молодого иммунокомпетентного мужчины после ВГЧ-6-инфекции ЦНС и инфекционного мононуклеоза, причиной которого был ВЭБ [32].

По данным нескольких когортных исследований, геном ВГЧ-6 во внутриглазных жидкостях иммунокомпетентных пациентов с увеитами обнаруживается редко.

I. Nahdi и соавт. исследовали ВПК от 47 иммунокомпетентных пациентов с увеитами предположительно вирусной этиологии. ДНК ВГЧ-6 выявлена только в 2 (4,5 %) образцах [33]. Аналогичные результаты получены при исследовании с помощью ПЦР-образцов СТ 101 пациента с разной офтальмопатологией (диабетическая ретинопатия, идиопатические кровоизлияния в СТ, отслойка сетчатки, ЦМВ-ретиниты, витреиты, ириты, ретиниты). Геном ВГЧ-6 был обнаружен в СТ только 2 пациентов (<2 %): у одного больного с диагнозом «ЦМВ-ретинит» в сочетании с ДНК ЦМВ; у второго, с диагнозом «идиопатический увеит», геномы других герпес-вирусов не определялись [30].

Для уточнения роли ВГЧ-6 при воспалительной офтальмопатологии S. Sugita и соавт. [34, 35] исследовали внутриглазные жидкости 500 пациентов с инфекционными кератитами, увеитами, эндофтальмитами с использованием качественного и количественного вариантов ПЦР. В целом ВГЧ-6 обнаружен у 1–2 % больных с увеитами и 1,5 % обследованных с кератитами. Только у ¼ пациентов во внутриглазных жидкостях выявлен серотип ВГЧ-6А, у остальных ВГЧ-6В. Последовательное использование двух вариантов ПЦР подтвердило активную внутриглазную репликацию ВГЧ-6, причем у половины ВГЧ-6-положительных больных одновременно в жидкостях глаза выявлялась ДНК еще одного патогена (ВЭБ, ЦМВ, вирус простого герпеса (ВПГ) или токсокары). Авторы подчеркивают, что геном ВГЧ-6 выявлен во внутриглазных жидкостях и роговице при самых разных клинических диагнозах: эндотелиит роговицы, кератит, синдром Познера — Шлоссмана, идиопатический увеит, панувеит, некротизирующий ретинит, бактериальный эндофтальмит [34, 35].

Интересные результаты получили T. Okuno и соавт. [36], обследовав при помощи ПЦР 22 пациента с разными кератитами на наличие в слезах, конъюнктивальных мазках и биоптатах роговицы ДНК вирусов герпеса человека. В целом геном ВГЧ-6 выявлен у 14 (63,6 %), а ВПГ-1 — у 9 (40,4 %) больных. Обращает на себя внимание, что геном ВГЧ-6 обнаружен в слезах у трети пациентов с древовидным кератитом, причем у 2 — в сочетании с ДНК ВПГ или герпеса зостер. С наибольшей частотой геном ВГЧ-6 определялся у пациентов с язвой роговицы или кератоувеитом (9/12 — 75 %), у 4 из них вместе с ДНК ВПГ 1-го типа. Авторы подчеркнули возмож-

ную роль ВГЧ-6 в этиопатогенезе кератитов, а также подтвердили распространенность ассоциации ВГЧ-6 с другими вирусами герпеса [36].

Ранее в эксперименте на кроликах было показано, что инокуляция в роговицу двух вирусов (ВПГ-1 и ВГЧ-6) вызывает более тяжелые кератиты, чем заражение только одним из них. Коинфекция ВГЧ-6 пролонгирует сроки выделения ВПГ-1 из роговицы [37].

По данным О.С. Слеповой и соавт., геном ВГЧ-6 обнаружен в биоптатах роговицы у 37,5 % пациентов с постоперационными язвами роговицы [38].

Патогенная роль ВГЧ-6 при кератопластике высокого риска впервые выявлена недавно [39, 40], хотя его влияние на исходы трансплантации солидных органов давно и активно обсуждается. Установлено, что на результаты сквозной кератопластики высокого риска неблагоприятное влияние существенно чаще оказывает наличие ДНК ВГЧ-6 в роговице реципиента (76,4 %), чем присутствие генома вируса в крови (29 %) [41].

Обращает на себя внимание отсутствие генома ВГЧ-6 в интраокулярных жидкостях в контрольной группе (сенильная катаракта, невоспалительные заболевания глаза) и достаточно редкое его выявление (1–2 %) при интраокулярном воспалении по сравнению с тканями мозга, в которых при аутопсии ДНК ВГЧ-6 обнаружена в 43–74 % исследованных образцов здоровой ткани [30, 33].

Подчеркивается, что при внутриглазном воспалительном процессе наличие вируса в глазу может объясняться несколькими причинами. Персистирующий ВГЧ-6 может попасть в глаз в результате распада различных инфильтрирующих глаз клеток крови. Простое выявление ВГЧ-6 в глазу не всегда подтверждает его связь с заболеванием, поэтому особое значение в диагностике имеют варианты ПЦР, позволяющие подтвердить происходящую интраокулярно репликацию вируса.

У ВИЧ-инфицированных людей описаны ВГЧ-6-ассоциированные заболевания глаз разной локализации. P. Malamos и соавт. [42] наблюдали ВИЧ-серопозитивного мужчину (без симптомов СПИДа) с рецидивирующим двусторонним задним увеитом, осложненным отслойкой сетчатки. В ВПК обнаружили геном ВГЧ-6. Антивирусная терапия валацикловиrom оказалась эффективной [42]. F. Mechai и соавт. [43] сообщили о 59-летней женщине, давно инфицированной ВИЧ, у которой после прекращения антиретровирусной терапии развился двусторонний ретробульбарный неврит. В спинномозговой жидкости и в мононуклеарах периферической крови обнаружена ДНК ВГЧ-6 с большим количеством копий. Длительное лечение, включавшее внутривенные инъекции фоскарнета и ганцикловира, а затем прием цидофовира и валганцикловира привело к значительному улучшению состояния глаза, повторное назначение антиретро-

вирусной терапии способствовало дальнейшему прогрессу в лечении неврита [43]. Несмотря на активную репликацию ВГЧ-6, о чем свидетельствовали результаты ПЦР-анализа спинномозговой жидкости, можно предположить роль смешанной (ВИЧ и ВГЧ-6) инфекции в этиологии ретробульбарного неврита, что подтверждается эффективностью сочетанной терапии.

У 59-летнего иммунокомпрометированного пациента с множественной миеломой после аллогенной трансплантации стволовых клеток появились симптомы энцефалита и двустороннего панувеита. В спинномозговой жидкости и СТ обоих глаз обнаружен геном ВГЧ-6. Хороший клинический эффект с исчезновением мозговых явлений, купированием симптомов панувеита получен после комплексной местной и системной терапии фоскарнетом и ганцикловиром. Однако в сыворотке крови длительно (7 недель после лечения) выявлялась ДНК ВГЧ-6 в большом количестве (>2 млн копий/мл), что позволило авторам предположить интеграцию генома ВГЧ-6 в хромосомы этого больного. Обращает на себя внимание, что геном ВГЧ-6 выявлен в СТ и не обнаружен в ВПК [10]. По-видимому, исследование только одной внутриглазной жидкости в ряде случаев недостаточно информативно.

Не исключают роль реактивации ВГЧ-6 в патогенезе дебюта или рецидива ювенильного хронического артрита и иридоциклита [44]. По данным О.С. Слеповой и соавт., ВГЧ-6 был обнаружен в ВПК у одного из 7 (14,3 %) пациентов с передним ревматоидным увеитом [38].

Полагают, что ВГЧ-6 редко сам вызывает инфекционное поражение сетчатки у больных СПИДом, однако он играет существенную роль, модулируя иммунную систему и потенцируя ЦМВ-инфекцию [45].

Разные лекарственные препараты, помимо кортикостероидов и цитостатиков, могут способствовать реактивации латентного вируса. У 63-летней пациентки с заболеванием нервной системы на фоне проводимой противосудорожной терапии развился ДРЕСС-синдром и двусторонний увеит, ассоциированный с реактивацией ВГЧ-6. Отмена противосудорожных препаратов привела к купированию ДРЕСС-синдрома и увеита в течение месяца без назначения противовоспалительных средств [46].

Реактивация ВГЧ-6 отмечена у отдельных больных с системными заболеваниями на фоне получаемой ими иммуномодулирующей терапии.

Описан случай острого одностороннего увеита у 47-летней пациентки с ревматоидным артритом, по поводу которого ей был назначен иммуномодулятор этанерцепт, специфически блокирующий действие ФНО- α . После выявления во влаге ДНК ВГЧ-6 было проведено лечение ганцикловиром и пиреметином (в связи с установленной сопутствующей токсоплазмозной инфекцией) с хорошим эффектом. Не вполне

ясно, был ли ВГЧ-6 этиологическим фактором или его реактивация на фоне этанерцепта способствовала активизации токсоплазмозной инфекции [47].

ДНК ВГЧ-6 вместе с геномом ЦМВ были выявлены в ВПК 67-летнего пациента с ревматоидным артритом. У больного на фоне лечения преднизолоном (per os) и абатацептом (иммуномодулятор-блокатор костимуляции Т-лимфоцитов) развился эндотелиит роговицы. Клинические симптомы (отек роговицы, монетовидные повреждения, пигментные преципитаты и минимальная реакция со стороны передней камеры) больше напоминали ЦМВ-эндотелиит. Назначение ганцикловира и валганцикловира купировало воспаление, роговица стала прозрачной. По мнению авторов [48], в этиопатогенезе эндотелиита у данного пациента ВГЧ-6, вероятно, также выступил как кофактор, усиливающий действие ЦМВ.

Не исключена возможная связь ВГЧ-6 и ретинобластомы у детей до 4 лет, так как уровень их серопозитивности несколько выше, чем у здоровых (81 и 69,8 % соответственно, $p > 0,05$) [49].

Большинство авторов подчеркивает следующее: 1) не установлены клинические симптомы, патогномичные для ВГЧ-6-ассоциированных заболеваний глаз; 2) геном ВГЧ-6 обнаруживается в тканях и жидкостях глаза при разной офтальмопатологии; 3) экстраокулярная реактивация ВГЧ-6 может усиливать интраокулярное воспаление, вызванное другим патогеном; 4) при выявлении ДНК и подтверждении репликации ВГЧ-6 в глазу целесообразно проведение специфической противогерпетической терапии.

Методы лабораторной диагностики, клиническая интерпретация результатов. Наиболее распространенными методами диагностики ВГЧ-6-инфекции являются: ПЦР, направленная на выявление ДНК вируса в различных жидкостях и тканях организма, и серологические методы (преимущественно иммуноферментный анализ, ИФА), направленные на обнаружение противовирусных антител в крови и внутриглазных жидкостях.

Выявление антител в крови подтверждает наличие инфекции, но не позволяет уверенно говорить о ее роли в этиопатогенезе заболевания глаза. Дифференциация антител по их принадлежности к IgG- или IgM-классу иммуноглобулинов необходима для уточнения стадии инфекции — первичная, хроническая, реактивация хронической. Первичная инфекция характеризуется сероконверсией с появлением в начале заболевания специфических IgM-антител, позднее происходит синтез IgG-антител, уменьшение титров и исчезновение IgM-антител. IgG-антитела сохраняются у большинства пожизненно, их титры в динамике меняются. Особой тщательности требует интерпретация положительных результатов на IgM-антитела (особенно при низких значениях) из-за возможных ложноположительных реакций.

Геном (ДНК) ВГЧ-6 в различных биологических материалах определяют с помощью ПЦР. Существует

много вариантов ПЦР для качественной (гнездовая, мультиплексная ПЦР) и количественной (ПЦР реального времени, цифровая ПЦР — digital PCR, dPCR) оценки результатов [30, 34, 35, 50, 51].

Качественной детекции генома ВГЧ-6 в тканях и жидкостях глаза недостаточно для оценки его роли в этиопатогенезе заболевания. Вирус персистирует в различных клетках, в частности в Т-лимфоцитах, моноцитах и может пассивно попасть в глаз с клетками инфильтрации либо с хромосомно интегрированным вирусом. Для оценки клинической значимости обнаруженной ДНК необходимо подтвердить активную инфекцию в глазу. С этой целью используются количественные методы ПЦР, а также ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR) [30, 34, 35, 50, 51].

Лечение. Показана эффективность специфических противогерпетических препаратов (фоскарнет, ганцикловир, цидофовир, валганцикловир) в лечении заболеваний глаз, ассоциированных с ВГЧ-6. В остром периоде заболевания их вводят внутривенно, иногда применяют одновременно два препарата, однако чаще назначают последовательно и длительно [29, 31, 42, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВГЧ-6 широко распространен во всем мире, естественным путем заражение происходит в раннем детстве. Возможно инфицирование серонегативных реципиентов при пересадке им органов или переливании крови от серопозитивных доноров. Реактивация латентного вируса чаще наблюдается у иммунокомпromетированных людей, реже — у иммунокомпетентных. 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. Характерных клинических симптомов при ВГЧ-6-ассоциированных заболеваниях глаз не обнаружено, достоверная диагностика основана на выявлении интраокулярной репликации вируса с помощью ПЦР. Активная репликация ВГЧ-6 в глазу является показанием к назначению специфических препаратов (фоскарнет, ганцикловир, цидофовир, валганцикловир) для лечения ВГЧ-6-ассоциированной патологии глаз.

Литература/References

1. Перминова Н.Г., Тимофеев И.В., Палецкая Т.Ф., Максюттов А.З., Кожина Е.М. Вирус герпеса 6-го типа (HHV-6): современное состояние вопроса. Вестник РАМН. 1998; 4: 21–4.
2. Perminova N.G., Timofeev I.V., Paletskaya T.F., Maksyutov A.Z., Kozhina E.M. Herpes virus 6 type (HHV-6): current status of the issue. Vestnik RAMN. 1998; 4: 21–4 (in Russian).
3. Salahudin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D., et al. Isolation of a new virus (HBLV) in patients with lymphoproliferative disorders. Science. 1986; 234 (4776): 596–601.
4. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Никитина А.А., Ахмедова Г.Н. Современный взгляд на лимфопролиферативную герпес-вирусную иммунопатологию человека. Научно-практическая ревматология. 2008; 1: 49–53.
5. L'vov N.D., Mel'nichenko A.V., Nikitina A.A., Akhmedova G.N. The modern view of lymphoproliferative herpes virus human immunopathology. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008; 1: 49–53 (in Russian).
6. Ващура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника). Лечащий врач; 2014; 11: 3–8.
7. Vashura L.V., Savenkova M.S. 6th type herpes (epidemiology, diagnostics, clinic). Lechashchiy vrach; 2014; 11: 3–8 (in Russian).
8. Абатуров А.Е., Шостакович-Корецкая Л.Р. HHV-6-инфекция у детей. Здоровье ребенка. 2007; 3 (6): 5–10.
9. Abaturov A.E., Shostakovich-Koretskaya L.R. HHV-6 infection in children. Zdorov'e rebenka. 2007; 3(6): 5–10 (in Russian).
10. Dockrell D.H. Human Herpesvirus 6: molecular biology and clinical features. J. Ved. Microbiol. 2003; 52 (1): 5–18.
11. Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R. et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. Arch Virol. 2014; 159 (5): 863–7.
12. Hudnall D., Chen T., Allison P., Tyring S., Heath A. Herpesvirus prevalence and viral load in healthy blood donors by quantitative real-time polymerase chain reaction. Transfusion. 2008; 48(6): 1180–7.
13. Géraudie B., Charrier M., Bonnafous P., et al. Quantitation of human herpesvirus-6A, 6-B and -7 DNAs in whole blood, mononuclear and polymorphonuclear cell fractions from healthy blood donors. J. Clin. Virol. 2012; 53 (2): 151–5.
14. Bajric J., Smith W.M. A case of bilateral human herpesvirus 6 panuveitis with genomic viral DNA integration. J. Inflamm. Infect. 2014; 19: 4–16.
15. Bell A.J., Gallagher A., Mottram T., et al. Germ-Line Transmitted, Chromosomally Integrate HHV-6 and Classical Hodgkin Lymphoma. PLoS One. 2014; 9 (11): e112642.
16. Caserta M.T., Hall C.B., Canfield R.L., et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. Pediatrics. 2014; 134 (6): 1111–8.
17. Leong H.N., Take P.W., Tedder R.S., et al. The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. J. Med. Virol. 2007; 79 (1): 45–51.
18. Nacheva E.P., Ward K.N., Brazma D., et al. Human herpesvirus 6 integrates within telomeric regions as evidenced by five different chromosomal sites. J. Med. Virol. 2008; 80 (11): 1952–8.
19. Magalhães I.M., Martins R.V., Cossatis J.J., et al. Detection of human herpesvirus 6 and 7 DNA in saliva from healthy adults from Rio de Janeiro, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010; 106 (7): 925–7.
20. Ando Y., Kakimoto K., Ekunu Y. HHV-6-infection during pregnancy and spontaneous abortion. Lancet. 1992; 340 (8830): 1289.
21. Zerr D.M., Meier A.S., Selke S.S., et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. N. Engl. J. Med. 2005; 352 (8): 768–76.
22. Ogata M. Human Herpesvirus 6 in Hematological Malignancies. Review. J. Clin Exp Hematol. 2009; 49(2): 57–67.
23. Leibovitch E., Wohler J.E., Cummings Macri S.M., et al. Novel marmoset (Callithrix jacchus) model of human Herpesvirus 6A and 6B infections: immunologic, virologic and radiologic characterization. PLoS Pathog. 2013; 9 (1): e1003138.
24. Chen Y.C., Chiang H.H., Cho Y.T., et al. Human herpes virus reactivations and dynamic cytokine profiles in patients with cutaneous adverse drug reactions - a prospective comparative study. Allergy. 2015; 70 (5): 568–75.
25. Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K., et al. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6). J. Clin Virol. 2010; 48 (1): 55–7.
26. Wiersbitzky S., Bruns R., Wiersbitzky H. Infection with herpesvirus 6—really only “exanthema subitum”? Part 2: Rare or unknown disease pictures. Fortschr Med. 1992; 110 (33): 617–20.
27. Politou M., Koutras D., Kaparos G., et al. Seroprevalence of HHV-6 and HHV-8 among blood donors in Greece. Virol J. 2014; 11: 153.
28. Saddawi-Konefka R., Crawford J.R. Chronic Viral Infection and Primary Central Nervous System Malignancy. J Neuroimmune Pharmacol. 2010; 5 (3): 387–403.
29. Ogata M., Satou T., Kawano R., Yoshikawa T., et al. High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for adult T cell leukemia. J. Med Virol. 2011; 83 (4): 702–9.
30. Yoshikawa T. Human herpesvirus-6 and -7 infections in transplantation. Pediatr. Transplant. 2003; 7 (1): 11–7.
31. Ogata M., Kikuchi H., Satou T., et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cells transplantation: incidence and clinical significance. J. Infect. Dis. 2006; 193 (1): 68–79.
32. Lautenschlager I., Razonable R.R. Human herpesvirus-6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: review. Transpl Int. 2012; 25 (5): 493–50.
33. Maslin J., Bigaillon C., Froussard F., Enouf V., Nicand E. Acute bilateral uveitis associated with an acute human herpesvirus-6 infection. J. Infect. 2007; 54 (4): 237–40.
34. Cohen J.I., Fahle G., Kemp M.A., Apakupakul K., Margolis T.P. Human herpesvirus 6-A, 6-B, and 7 in vitreous fluid samples. J Med Virol. 2010; 82 (6): 996–9.
35. Oberacher-Velten I.M., Jonas J.B., Jünemann A., Schmidt B. Bilateral optic neuropathy and unilateral tonic pupil associated with acute human herpesvirus 6 infection: a case report. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005; 243 (2): 175–7.
36. Papageorgiou E., Ch'ng S., Kulkarni A., Anwar S., Empeslidis T. Fourth cranial nerve palsy and bilateral acute retinal necrosis following human

- herpesvirus 6-infection of the central nervous system. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014; 22 (3): 228–32.
33. Nahdi I., Abdelwahed R.B., Boukoum H., et al. Herpesvirus detection and cytokine levels (IL-10, IL-6, and INF- γ) in ocular fluid from Tunisian immunocompetent patients with uveitis. *J. Med. Virol.* 2013; 85 (12): 2079–86.
 34. Sugita S., Shimizu N., Watanabe K., et al. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92 (7): 928–32.
 35. Sugita S., Shimizu N., Kawaguchi T. Virological analysis in patients with human herpes virus 6-associated ocular inflammatory disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53 (8): 4692–8.
 36. Okuno T., Hooper L.C., Ursea R., et al. Human herpes virus 6 in corneal inflammation alone or with human herpesviruses. *Cornea.* 2011; 30 (2): 204–7.
 37. Qavi H.B. Possible role of HHV-6 in the enhanced severity of HHV-1 keratitis. *In Vivo.* 1999; 13 (5): 427–32.
 38. Слепова О.С., Светлова Е.В., Ковалева Л.А. и др. ПЦР-исследование на вирус герпеса человека 6-го типа и другие вирусы группы герпеса при заболеваниях глаз. В кн.: Тезисы научно-практической конференции офтальмологов с международным участием, посвященной 50-летию кафедры глазных болезней медицинского института РУДН. Москва: РУДН; 2015: 133–4.
Slepova O.S., Svetlova E.V., Kovaleva L.A., et al. PCR to detect human herpesvirus-6 herpes and other herpes viruses in diseases of the eye. In: Proc. of the RUDN conference. Moscow: RUDN; 2015: 133–4 (in Russian).
 39. Миронкова Е.А., Макаров П.В., Слепова О.С. и др. Инфицированность донорского материала вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; XIV (4): 48–51.
Mironkova E.A., Makarov P.V., Slepova O.S., et al. Infection of the donor material by the herpes viruses as a possible cause of the disease transplant in penetrating keratoplasty. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2012; XIV (4): 48–51 (in Russian).
 40. Миронкова Е.А., Демкин В.В., Слепова О.С. и др. Диагностика и роль ВГЧ-6 инфекции при кератопластике высокого риска. *Российский офтальмологический журнал.* 2012; 5 (3): 30–4.
Mironkova E.A., Demkin V.V., Slepova O.S., et al. Diagnosis and role of HHV-6 infection in high-risk keratoplasty. *Russian Ophthalmological Journal.* 2012; 5 (3): 30–4 (in Russian).
 41. Слепова О.С., Миронкова Е.А., Макаров П.В. и др. Инфицированность роговиц донора и/или реципиента вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике. В кн.: Ерошевские чтения. Труды Всероссийской конференции. Самара. 2012; 272–4.
Slepova O.S., Mironkova E.A., Makarov P.V., et al. Infection of donor corneas and /or recipient of the herpes virus as a possible cause of the disease transplant in penetrating keratoplasty. In: Proc. of the conference “Eroshevskie chteniya”. Samara. 2012; 272–4 (in Russian).
 42. Malamos P., Maselos S., Andrianopoulos K., et al. Human herpesvirus 6 as a cause of recurrent posterior uveitis in a HIV-positive patient. *Retin Cases Brief Rep.* 2013; 7 (2): 131–3.
 43. Méchai F., Boutolleau D., Manceron V., et al. Human herpesvirus 6-associated retrobulbar optic neuritis in a HIV-infected patient: response to anti-herpesvirus therapy and long-time outcome. *J. Med Virol.* 2007; 79 (7): 931–4.
 44. Wiersbitzky S., Ratzman G.W., Bruns R., Wiersbitzky H. Reactivation in children of juvenile chronic arthritis and chronic iridocyclitis associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr Grenzgeb.* 1993; 31 (4): 203–5.
 45. Stewart M.W. Herpetic (non-cytomegalovirus) retinal infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Curr HIV Res.* 2013; 11 (3): 210–9.
 46. Shcauer P., Salaun N., Razin S., Labrouze J.M., Bourguignon G. DRESS-syndrome with bilateral panuveitis, elevated intraocular pressure, and HHV-6 reactivation: a case report. *J. Fr Ophthalmol.* 2006; 29 (6): 659–64.
 47. Glatre F., Rousseau E., Bacin F. Unilateral uveitis with HHV-6 positive polymerase chain reaction in aqueous humor for an etanercept-treated woman: a case report. *J. Fr Ophthalmol.* 2010; 33 (8): 561–3.
 48. Yokogawa H., Kobayashi A., Yamazaki N., Sugiyama K. Identification of cytomegalovirus and human herpesvirus-6 DNA in a patients with corneal endotheliitis. *Jpn J. Ophthalmol.* 2013; 57 (2): 185–90.
 49. Tacyildiz N., Dincaslan H.U., Ozdemir H. The seroprevalence of Kaposi's sarcoma associated herpes virus and human herpes virus-6 in pediatric patients with cancer and healthy children in a Turkish pediatric oncology center. 2014; 35 (3): 221–5.
 50. Achour A., Boutolleau D., Slim A., Agut H., Gautheret-Dejean A. Human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA in plasma reflects the presence of infected blood cells rather than circulating viral particles. *J. Clin. Virol.* 2007; 38 (4): 280–5.
 51. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28 (2): 313–35.

The Role of Human Herpesvirus-6 (HHV-6) in General Pathology and Ocular Inflammatory Disorders

G.I. Krichevskaya

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
gkri@yandex.ru

The paper summarizes current data on HHV-6: prevalence, modes of transmission, clinical manifestations of the primary infection and the reactivation of chronic infection, the role played in the pathogenesis of lymphoproliferative diseases, malignant tumors, CNS, DRESS-syndrome, inflammatory diseases of the eye (keratitis, uveitis, retinitis, optic neuritis) in children and adults, the methods of laboratory diagnosis and treatment.

Keywords: HHV-6, primary infection, reactivation of a persisting infection, clinical syndromes, PCR, ELISA, keratitis, uveitis, retinitis, optic nerve neuritis.

Russian Ophthalmological Journal, 2016; 1: 98–104

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
gkri@yandex.ru