

Современный взгляд на лимфопролиферативную герпесвирусную иммунопатологию человека

*Н.Д. Львов, А.В. Мельниченко, А.А. Никитина, Е.М. Ахмедова
ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва*

Герпесвирусы – филогенетически древнее семейство Herpesviridae крупных ДНК-вирусов, из которых патогенные для человека классифицируются в трех подсемействах – альфа, бета и гамма:

Вирусы альфа- и бета- подсемейств инфицируют многочисленные клеточные типы *in vivo*. Гамма – герпесвирусы лимфотропны, подразделяются на 2 группы: к 1 относится вирус Эпштейна-Барр, вызывающий инфекционный мононуклеоз, назофарингиальную карциному и лимфому Беркитта, ко 2-ой – недавно открытый герпесвирус саркомы Капоши, или герпесвирус 8 типа, наиболее близкий по геномной организации Т-клеточно-тропному обезьяньему герпесвирусу Саймири (HVS).

реактивироваться на протяжении жизни хозяина и реплицироваться с образованием инфекционного потомства в условиях полноценно функционирующей иммунной системы.

Абсолютное большинство населения земного шара поражено человеческими герпесвирусами, при этом хозяин может оставаться здоровым, а вирус способен распространяться как вертикально, так и горизонтально на протяжении нескольких десятилетий совместного с хозяином существования. Наличие герпесвирусов в организме человека требует способности иммунной системы хозяина к их устранению. Герпесвирусы способны: 1) остро инфицировать хозяина, сохраняясь в организме, вызывать минимальную

Подсемейство	Род	Название вируса
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Вирус простого герпеса (ВПГ1,2) herpes simplex virus type 1,2 (HSV-1,2)
	Varicellovirus	Вирус ветряной оспы (герпес-зостер) (3 тип ВГЗ) varicella-zoster virus (VZV)
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	Цитомегаловирус (ЦМВ) 5 тип Вирус герпеса человека 6 типа ВГЧ-6 Human herpesvirus type 6 (HHV-6)
	Roseolovirus	Вирус герпеса человека 7 типа ВГЧ-7 Human herpesvirus type 7 (HHV-7)
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Вирус Эпштейна-Барр 4 тип (ВЭБ) Epstein-Barr virus (EBV)
	Rhadinovirus	Вирус саркомы Капоши, или вирус герпеса человека 8 типа – ВГЧ-8 (Kaposi's sarcoma herpesvirus (KSHV))

Все герпесвирусы ассоциированы с малигнизацией и (по крайней мере ВЭБ и ВГЧ-8) способны трансформировать клетки *in vitro* [1, 19].

Герпесвирусы инфицируют человека в ранние сроки жизни и, как правило, переходят в латентное состояние или персистентную инфекцию с минимальным повреждающим эффектом, но способны

симптоматику; 2) находясь в латентном или персистентном состоянии, сохранять интактные вирусные геномы в организме человека в течение десятилетий; 3) реактивироваться из латентного или персистентного состояния в продуктивную инфекцию, производя дочерние генерации, достаточные для инфицирования новых хозяев в условиях полноценно функционирующей иммунной системы. Герпесвирусы достигают тщательно адаптируемой интеграции с организмом человека вследствие наличия крупных геномов, кодирующих высокоспециализированные функции, модифицирующие окружающую их хозяйскую среду

Адрес: Москва, ГУ НИИ вирусологии
им. Д.И. Ивановского РАМН

обитания.

В последние годы особое внимание привлечено к группе новых человеческих патогенов семейства *Herpesviridae* – ВГЧ 6, 7 и 8 типов в связи с их возможным участием в аутоиммунных процессах.

ВГЧ-6 был выделен в 1986г. из В-лимфоцитов периферической крови больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе инфицированных ВИЧ [37]. В последующие годы вирус был выделен от больных СПИДом [4,5], детей с внезапной экзантемой новорожденных (*exanthema subitum*, or *roseola infantum*) [44], от больных со злокачественными лимфомами, саркоидозом, синдромом Шегрена [4, 12, 21, 23, 25, 42] и здоровых лиц. Новый вирус был назван В-лимфотропным вирусом человека (*Human B-lymphotropic virus*), т.к. инфицировал только свежие В-лимфоциты человека *in vitro*. Позднее был описан более широкий спектр клеточного тропизма, преимущественно к Т-клеткам, вследствие чего вирус переименовали в ВГЧ-6 [19]. ВГЧ-6 отличается от остальных герпесвирусов по биологическим, иммунологическим свойствам, спектру чувствительных клеток, антигенной структуре, составу генома, количеству и молекулярной массе структурных вирусных белков. Геном представлен двуничейной ДНК, содержит 43% G-Ц пар. Сравнение структуры геномов выявило, что ВГЧ-6 содержит гомологичные гены ЦМВ и представителей *Alphaherpesvirinae*, однако антигенных связей с другими герпесвирусами не обнаружено. В вирионе ВГЧ-6 идентифицировано более 20 специфических протеинов, 9 гликопротеинов, из них 8 связаны с инфицированной клеточной мембраной, 6 – с вирусной оболочкой [4, 11, 19, 22].

Исследования изолятов ВГЧ-6 показали, что они принадлежат к двум вариантам: А или В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В), различающихся по клеточному тропизму *in vitro*, рестриktionному эндонуклеазному профилю, нуклеотидной последовательности, реактивности с моноклональными антителами, сероэпидемиологии и причастности к различным заболеваниям. Сегменты генома различаются в пределах 4–25%, аминокислотные последовательности перекрещиваются между вариантами ВГЧ-6. Основным этиопатогеном внезапной экзантемы (*exanthema subitum*) является ВГЧ-6В, а инфекция, индуцированная ВГЧ-6А, наблюдается реже.

Вирус ВГЧ-6 селективно тропен к CD4+ Т-клеткам, однако исследования с помощью моноклональных антител и радиоиммунопреципитации выявили, что он способен поражать и Т-клетки с детерминантами CD3+ ,CD5+ ,CD7+,CD8-, CD2, CD19, CD20[19, 47]. Вирус реплицируется во многих клеточных первичных и перевиваемых культурах различного происхождения: лимфоцитарных -Т-ряда (Molt-3,MT-4,HSB-2,CEM и др.); В-ряда (IM-9,ET-62), моноцитарно-макрофагальных(U 937), мегакариоцитах, глиабластомных, невральных, цервикальных, эпителиальных клетках, фетальных астроцитах, клет-

ках тимуса, в свежеевыделенных лимфоцитах пуповинной крови человека (CBL -cord blood lymphocytes) и в выделенных из периферической крови лимфоцитах(PBL). Подобно другим герпесвирусам, ВГЧ-6 персистирует в клетках хозяина латентно после первичной инфекции. По-видимому, такими клетками являются циркулирующие моноциты и эпителиальные клетки слюнных и бронхиальных желез.

Вирус, взаимодействуя с клеткой, может индуцировать активацию или супрессию экспрессии клеточных генов. ВГЧ-6А индуцирует С4 экспрессию на поверхности Т-клеток в популяции лимфоцитов CD3+, CD4-, CD8+ и также в НК-клетках (натуральных киллерах). ВГЧ-6А оказывает негативный эффект, а HHV-6В – меньший эффект на экспрессию CD3 на поверхности CD4- Т-клеток. CD3/TCR-регуляция зависит от вирусной ДНК-репликации. Исследователи предполагают, что процесс зависит от ранней генной экспрессии вирусных протеинов, т.к. процент клеток в культуре, проявляющий этот эффект, взаимосвязан с процентом инфицированных клеток. Не исключается прямое действие вируса на клеточный метаболизм [19, 40].

ВГЧ-6 индуцирует апоптоз CD4+, CD8+ лимфоцитов и НК-клеток, ингибирует продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2)и Т-клеточную пролиферацию, индуцирует экспрессию ИЛ -1β, фактора некроза опухоли (ФНО)-α и ИЛ-10 в периферических мононуклеарных клетках. Имеются данные о том, что ВГЧ-6В штамм U1102 кодирует бета-хемокиновый рецептор, который, как известно, является хемотаксическим фактором, активирующим цитотоксические клетки и НК-клетки и ингибирующим на ранних этапах гематопозитические стволовые клетки [19, 47].

ВГЧ-6 имеет общие с ЦМВ и ВЭБ пути передачи. Антитела к вирусу обнаруживаются более чем у 26% населения, преимущественно у детей от 0 до 4 лет (94–100%). ВГЧ-6 индуцирует у детей данной возрастной группы лимфопролиферативное заболевание с моноклональной пролиферацией В-клеток (*exanthema subitum*). Присутствие ВГЧ-6 в слюне, слюнных и бронхиальных железах, в смывах из носоглотки и гортани человека, а также способность вируса не только персистировать, но и репродуцироваться в различных клетках(лимфоциты, гистиоциты, эндотелиальные, эпителиальные) предполагают воздушно-капельный путь передачи инфекции. ДНК вируса методом ПЦР выявлена в слюне 90% обследованных детей с внезапной экзантемой[19, 44, 45]. Нельзя исключить и вертикальный путь заражения, т.к. антигены вируса обнаруживают в абортном материале при спонтанных абортах[7]. Возможна передача вируса через половые пути (в 20% образцах цервикального секрета идентифицирована ДНК ВГЧ-6) [26]. Однако реактивации вируса у беременных может не происходить. Заражение ВГЧ-6 может осуществляться при переливаниях крови, пересадке органов[16, 33].

Спектр заболеваний, связанных с ВГЧ-6, доволь-

но широк: от инаппарантных форм до диссеминированной инфекции, заканчивающейся летально. HHV-6 связывают с различными лимфопролиферативными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, аутоиммунной патологией, некоторыми заболеваниями ЦНС (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера), с синдромом хронической усталости, посттрансплантационными осложнениями и отторжениями органов и др. Реинфекция ВГЧ-6 наблюдается у больных с нарушенным иммунным статусом, иммуносупрессией (трансплантация органов, аутоиммунные заболевания, СПИД и др.).

Доказана этиологическая роль HHV-6 в развитии внезапной экзантемы - *exanthema subitum*, *roseola infantum* (розовая сыпь новорожденных, шестая болезнь) – широко распространенного заболевания детей от 3 месяцев жизни до 3 лет. Первичное инфицирование ВГЧ-6 возникает в 3-6 месячном возрасте, когда у детей уже исчезают материнские антитела и они становятся восприимчивыми к инфекции. Инкубационный период заболевания 5-15 дней. Внезапная экзантема характеризуется высокой лихорадкой (38,5-40°C) в течение 3-5 дней, с последующей 1 – 3 дневной эритематозной или макулезной кожной сыпью, которая совпадает с периодом снижения температуры тела [44, 45]. Около половины всех случаев первой в жизни лихорадки новорожденных связано с первичным инфицированием вирусом герпеса 6-го типа.

В период лихорадки (и даже предшествуя ему) вирус присутствует в CD4+ клетках ребенка. В это время выделение вируса из крови больных достигает более 90%. Наличие большого числа инфицированных мононуклеарных клеток связано с длительностью фазы высыпаний, а вирусемия уменьшает этот период, приводя к разрешению болезни [9].

Антитела к ВГЧ-6 отсутствуют в острую фазу, на 5 день лихорадки выявляются IgM антитела, которые персистируют 2-3 недели, IgG появляется на 7 день, достигая максимума через 2-3 недели, и персистируют длительное время [43, 44].

Обычно заболевание заканчивается без осложнений, но описаны клинические случаи манифестной инфекции с различными симптомами: лихорадка более 40°C, воспаление барабанной перепонки, респираторные и гастроинтестинальные симптомы, неврологические осложнения-энцефалиты, менингоэнцефалиты, асептический менингит, судороги, с последующей эпилепсией; сообщается о протекании первичной ВГЧ-6 инфекции с гепатоспленомегалией, с фатальным фульминантным гепатитом, диссеминированной инфекцией, гемафагоцитарным синдромом.

Учитывая, что инфицирование ВГЧ-6 происходит в раннем детстве, первичная инфекция среди взрослых случается довольно редко, а если и возникает, то симптомы включают некоторые формы длительных лимфаденопатий, мононуклеозоподобный синдром,

гепатиты и др.

ВГЧ-6 связывают с некоторыми посттрансплантационными осложнениями, но его роль остается до конца не ясной. Так, у 8 из 21 пациентов после трансплантации почек наблюдалась реакция отторжения органов, сопровождавшаяся значительным увеличением уровня антител к ВГЧ-6, а в двух случаях вирус был выделен из лимфоцитов периферической крови больных. У 9 остальных реципиентов с реакцией отторжения в биопсийном материале вирусный антиген был определен в эпителии почечных канальцев и в инфильтрированных в интерстициальную ткань лимфоцитах и гистиоцитах [16,33].

ВГЧ-6 может быть причастен к патологии ЦНС, поскольку рост вируса наблюдается в клеточных линиях нейроглиального происхождения [4]. Этот вирус связан с некоторыми острыми заболеваниями ЦНС детей и взрослых. В то же время вирусный антиген присутствует в головном мозге практически здоровых людей [15]. С помощью ПЦР нуклеотидные последовательности вируса были обнаружены в 70% всех образцов головного мозга у здоровых лиц и больных рассеянным склерозом (РС). ВГЧ-6 идентифицирован в нейронах и глиальных клетках, в ядрах олигодендроцитов патологических образований, характерных для РС. У пациентов с РС установлены более высокие уровни антител к вирусу, чем у здоровых лиц. Однако причастность этого вируса к патологии ЦНС, в частности при РС, нуждается в дальнейших доказательствах [6,15,19].

Серологические исследования ВГЧ-6 у пациентов с системными заболеваниями показали, что антитела класса IgG имеют 41% больных саркоидозом, 36% с синдромом Шегрена (титры антител в среднем 1:40). Более высокие титры антивирусных антител наблюдались у лиц с острой начальной стадией саркоидоза (с синдромом Лефгрена). С помощью метода гибридизации *in situ* был идентифицирован ген ВГЧ-6 в биопсийном материале лимфатического узла больного саркоидозом, у которого титр антител составил 1:640 [11]. ДНК вируса была идентифицирована также в пораженных тканях и клетках биопсийных образцов Ходжкинских, смешанных Т- и В-клеточных не-Ходжкинских лимфом, при ангиоиммунобластической лимфаденопатии, африканской лимфоме Беркитта, Т-клеточной острой лимфобластической лейкемии, лимфогранулематозе, инфекционном мононуклеозе, не связанном с вирусом Эпштейна-Барр, и при ряде других заболеваний, например, болезни Крона, аутоиммунном тиреоидите, системной красной волчанке и др. [4, 11, 21, 23, 25, 42].

В литературе дискутируется возможная роль ВГЧ-6 в генезе DRESS синдрома (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) и DIHS синдрома (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), проявляющихся лекарственно-индуцированной гиперчувствительностью с кожной сыпью и другими клиническими

симптомами (макулопапулезная эритема лица, рук, лихорадка 41°C, гепатоспленомегалия, увеличение периферических лимфатических узлов, эозинофилия, лимфоцитоз). Эти синдромы возникают на фоне приема лекарственных препаратов – сульфасалазина, аллопуринола, гидрохлортиазида, циклоспорина и др. цитостатиков, которые применяются при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, лимфомах и пр. У таких пациентов обнаружены положительные результаты исследований на ВГЧ-6 [18, 31, 34, 39, 41].

Прямое вовлечение вируса в опухолевый процесс у человека не доказано, но отмечена способность ДНК ВГЧ-6 трансформировать клетки NIH 3T3 и человеческие эпидермальные кератиноциты *in vitro*, вызывающие затем опухоли в экспериментах на мышцах. Установлено, что ВГЧ-6 способствует иммуносупрессии и трансактивации онкогенов папилломавирусов (ВПЧ-16, ВПЧ-18) при карциноме шейки матки, увеличивает экспрессию ВПЧ и может быть вовлечен в прогрессию рака [19].

ВГЧ-6 гипотетически связывают с синдромом хронической усталости (СХУ). В некоторых серологических исследованиях пациенты с характерными симптомами имели более высокие титры антител к данному агенту по сравнению с контрольной группой, эти различия были не всегда статистически значимы. Другие авторы отмечают, что подобные высокие уровни антител имелись и у здоровых лиц. ДНК ВГЧ-6А определяется чаще, чем ВГЧ-6В, в лимфоцитах пациентов с СХУ по сравнению с контролем. Этиологическая роль ВГЧ-6 в развитии данного синдрома требует дальнейших исследований [19, 24].

Сложным остается вопрос о взаимодействии ВГЧ-6 с другими вирусами. Имеются данные об индукции литической репликации вируса Эпштейна-Барр в В клетках, латентноинфицированных данным вирусом. Уровень антител к ВГЧ-6 выше у пациентов с одновременным течением ВЭБ и ЦМВ [8, 19]. ВГЧ-6 и ВИЧ-1 инфицируют CD4 лимфоциты *in vitro* и *in vivo* и могут находиться одновременно в одних и тех же клетках; при этом ВГЧ-6 может как ингибировать, так и стимулировать репликацию ВИЧ [5, 19].

Исследование 500 проб крови доноров различного возраста, пола, места жительства, произвольно отобранных с 1976-1980 гг. в США, показало, что более 80% имеют антитела к ВГЧ-6 в различных титрах [38]. Согласно шведским данным, 85% детей и взрослых серопозитивны к этому вирусу [30]. В Японии из 179 сывороток крови доноров от 10 до 59 лет 141 (79%) имели антитела к ВГЧ-6 [32]. Показано, что 95% жителей Токио имеют антитела к указанному агенту, со снижением уровня серопозитивности с возрастом [46]. Некоторые авторы сообщают о более низком уровне серопозитивности в популяции жителей Малайзии, странах Африки, Словакии, Германии и др. (45-65%). Также отмечено, что уровень серопозитивности и среднегеометрические титры антител

с возрастом могут как снижаться, так и увеличиваться после 62 лет или вовсе не изменяться [8, 14, 32, 46].

Скорее всего противоречивые результаты, полученные разными исследователями, обусловлены в большей степени использованием различных методик для диагностики ВГЧ-6 инфекции и отсутствием единых стандартизованных технологий.

ВГЧ-7 впервые был изолирован из CD+ Т-клеток здоровых людей, а затем из мононуклеаров периферической крови пациентов с СХУ и из слюны здоровых взрослых [20, 29]. Диаметр вириона 180-200 нм, ДНК-150 Кб. Анализ гибридизации ДНК показал, что ВГЧ-7 отличается от уже известных герпесвирусов, но имеет идентичные участки с ВГЧ-6 и ЦМВ. [11, 20, 47]. Сероэпидемиологические исследования установили широкую распространенность ВГЧ-7 среди населения. Частота изоляции ВГЧ-7 у детей в возрасте 0-11 месяцев составляет 0%, 12-23 месяцев – 50%, 24-35 месяцев 75% и старше 36 месяцев – 100%, в отличие от ВГЧ-6, сероконверсия которого происходит у детей в возрасте до 12 месяцев [10, 19]. Таким образом, ВГЧ-7 персистирует у хозяина уже после первичной инфекции и максимально часто изолируется от здоровых взрослых. Предполагается, что ВГЧ-7 может быть причиной внезапной экзантемы, но не прямо, а опосредованно, за счет реактивации ВГЧ-6 из латентного состояния. ВГЧ-7 селективно тропен к CD+ Т –клеткам. Показано, что вирус инфицирует CD4+ в 42%, а CD8+ в 4 % случаев [19, 47]. При взаимодействии с ВИЧ и ВГЧ-7 проявляется конкурирующий эффект за очередность инфицирования CD+лимфоцитов. До сих пор точно не установлена этиологическая роль ВГЧ-7 при каких-либо заболеваниях человека и дискутируется его роль в развитии СХУ, внезапной экзантемы новорожденных, ряда лимфопролиферативных заболеваний и лимфом. При этом не стоит забывать о его высоком тропизме к Т-лимфоцитам и непростом взаимодействии с другими вирусами, например с ВГЧ-6, ВИЧ и др.

ВГЧ-8 вирус, ассоциированный с саркомой Капоши, открыт в 1994г. и идентифицирован молекулярным клонированием с использованием тканей саркомы Капоши (СК), возникшей на фоне СПИДа. СК – мультифокальное заболевание с преимущественным поражением кожных покровов и вовлечением внутренних органов и лимфатических узлов. Выделяют 4 различные эпидемиологические формы СК: классическая, африканская/эндемическая, ятрогенная (иммуносупрессивная/ посттрансплантационная) и СПИД-ассоциированная [13]. ВГЧ-8 подразделяют на 3 варианта – А, В, С – по различиям в нуклеотидных последовательностях субсегментов генома. Вариант А связывают с классической СК и со СПИД-ассоциированными поражениями кожи и внутренних органов, а В и С – с лимфопролиферативными заболеваниями (лимфомами, генерализованными лимфаденопатиями, болезнью Кастельмана)

[13, 17, 27, 28, 35, 36]. Была выявлена также тесная связь вируса с первичной выпотной лимфомой или В-клеточной лимфомой полости тела, а также наиболее агрессивными случаями мультицентрической болезни Кастанельмана.

ВГЧ-8 содержит последовательности, гомологичные двум известным онкогенным герпесвирусам – ВЭБ и герпесвирусу Саймири, а также последовательностям генов человека, осуществляющих контроль за пролиферацией клеток. У больных всеми известными формами СК последовательности ВГЧ-8 обнаруживают практически во всех образцах опухоли, что позволяет рассматривать вирус в качестве этиологического агента этого новообразования. В пользу сказанного свидетельствует и возможность возникновения СК у ВИЧ-позитивных лиц при обнаружении в их периферической крови ДНК ВГЧ-8. При анализе степени гетерогенности слитных участков терминальных повторов ВГЧ-8 было показано, что вирусная эписомальная ДНК часто является моноклональной при нодулярной форме СК. Это свидетельствует о том, что инфицирование вирусом предшествовало экспансии опухолевых клеток.

ВГЧ-8 широко распространен в человеческой

популяции: более 25% взрослого населения и 90% ВИЧ-инфицированных имеют антитела к литическим белкам этого вируса [27, 36]. ВГЧ-8, как и ВЭБ и герпесвирус Саймири, инфицирует в первую очередь лимфоциты и ассоциирован с клеточной трансформацией и иммортализацией. Итак, ВГЧ-8 является этиологическим агентом всех форм СК, связан с развитием некоторых форм В-клеточных лимфом, ангиоиммунобластоидной лимфаденопатии, болезни Кастанельмана и ряда других лимфо-пролиферативных заболеваний. Роль этого вируса у больных, подвергающихся иммуносупрессивной терапии (трансплантация органов и тканей, больные аутоиммунными заболеваниями – ревматоидный артрит, СКВ и др., меланомой и другими опухолями), представляется высокозначимой, но требует дальнейших углубленных исследований.

Таким образом, новые представители герпесвирусов требуют дальнейшего изучения, и роль этих вирусов в патологии человека далеко не ясна, проблема является весьма актуальной в сфере вновь открывающихся современных данных о заболеваниях человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Н.Д. Разработка лечебных противовирусных препаратов и диагностических тест-систем. Автореф. дисс.д м н, 1992, 72
2. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Никитина А.А. и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций человека. *Вопр. вирусол.*, 2000, 4, 7-13
3. Мельниченко А.В. Разработка и получение диагностических тест-систем к вирусу герпеса человека 6 типа и их применение для изучения HHV-6 инфекции. Автореф. дисс. к м н, 2002, 27.
4. Ablashi D.V., Josephs S.F., Buchbinder A. et al. Human B-lymphotropic virus (human herpesvirus 6). *J. Virol. Meth.*, 1988, 21, 29-48
5. Agut H., Guetard D., Collandre H. et al. Concomitant infection by human herpesvirus 6, HTLV and HIV-2. *Lancet*, 1988, 1, 712
6. Alvarez-Lafuente R., de las Heras V., Garcia-Montojo M. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis; relapsing-remitting versus secondary progressive. *Mult. Scler.*, 2007, 13(5), 578-583
7. Ando Y., Kakimoto K., Ekunu Y. et al. HHV-6-infection during pregnancy and spontaneous abortion. *Ibid.*, 1992, 340, 2189
8. Andre M., Matz B. Antibody responses to human herpesvirus 6 and other herpesviruses. *Ibid.*, 1988, 2, 1426
9. Asano Y., Nakashiwa T., Yoshikawa T. et al. Severity of human herpesvirus 6 viremia and clinical findings in infants with exanthema subitum. *J. Pediatr.*, 1991, 118, 891.
10. Balashandra K., Ayuthaya P.I., Auwanit W. et al. Prevalence antibody to human herpesvirus 6 in women and children. *J. Microbiol. Immunol.*, 1989, 33, 515-518
11. Berneman Z.N., Ablashi D.V., Ge Li et al. Human herpesvirus 7 is a lymphotropic T virus and is related to, but significant different from human herpesvirus 6 and human cytomegalovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 10522-10556
12. Biberfeld P., Petren A.L., Eklund A. et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6, HBLV) in sarcoidosis and lymphoproliferative disorders. *J. Virol. Meth.*, 1988, 21, 49-59
13. Blasig C., Zeitz C., Haar B. et al. Monocytes in Kaposi's sarcoma lesions are productively infected by human herpesvirus 8. *Virol.*, 1997, 71, 7963-7968.
14. Brown N.A., Sumaya C.V., Liu C.R. et al. Fall in human herpesvirus 6 seropositivity with age. *Lancet*, 1988, 2, 396
15. Chaloner P.B., Smith K., Parker J. et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 7440-7444
16. Chou S., Scott K.M. Rises in antibody to human herpesvirus 6 detected by enzyme immunoassay in transplant recipients with primary cytomegalovirus infection. *J. Clin. Microbiol.*, 1990, 28, 851-854
17. Dargent J.L., Lespagnard L., Sirtaine N. et al. Plasmablastic microlymphoma occurring in human herpesvirus 8 (HHV-8)-positive multicentric Casleman's disease. *APMIS*, 2007, 115(7), 869-874
18. Debarbiex S., Deroo-Berger M.C., Grande S.

- et al. Drug hypersensitivity syndrome associated with a primary HHV-6 infection. Ann.Dermatol. Venereol., 2006, 133(2), 145-147*
19. Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. Human herpesvirus 6., Human herpesvirus 7. Fields Virology . 2006.
 20. Frenkel N., Schimer E.C., Wyatt L.S. et al. Isolation of new herpesvirus from CD4+ T-cells. Proc.Natl. Acad.Sci. USA, 1990, 87, 748-752
 21. Gompels U.A., Carrigan D., Carrs A.L. et al . Two groups human herpesvirus 6 identified by sequence analyses of laboratory strains and variations from Hodgkins lymphoma and bone marrow patients. J. Gen. Virol., 1993, 74, 613-622
 22. Josephs S.F., Salahuddin S.Z., Ablashi D.V. et al Genome analyses of the human B-lymphotropic virus (HBLV). Science, 1986, 234, 601-603
 23. Josephs S.F., Ablashi D.V., Salahudin S.Z. et al. Molecular studies of HHV-6. J.Virol.Meth., 1988, 21, 179-190
 24. Kondo K. Chronic fatigue syndrome and herpesvirus reactivation. (Article in Japanese). Nippon Rinsho, 2007, 65(6), 1043-1048
 25. Lacroix A., Jaccard A., Rouzioux C. et al. HHV-6 and EBV-DNA quantitation in lymph nodes of 86 patients with Hodgkins lymphoma. J. Med.Virol., 2007, 79(9), 1349-1356
 26. Leach C.T., Newton E.R., McParlin S. et al. Human herpesvirus 6 infection of the female genital tract. J.Infect. Dis., 1994, 169, 1281-1283
 27. Lennette E., Blackbourne D.Y., Levy J.A. et al. Antibodies to the human herpesvirus type 8 in the general population and the Kaposi's sarcoma patients. Lancet, 348, 858-861
 28. Letter for Editor. Human herpesvirus 8 strains variability in clinical conditions other than Kaposi's sarcoma. J.Virol., 1997, 71, 8082-8083
 29. Levy J.A., Ferro F., Greenspain D. et al. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. Lancet, 1990, 335, 1047-1050
 30. Linde A., Dahl H., Wahren B. et al. IgG antibodies to human herpesvirus 6 in children and adults both in primary Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infection. J.Virol.Meth., 1988, 21, 117-123
 31. Michel F., Navellou J.C., Ferrand D. et al. DRESS syndrome in patients on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine, 2005, 72(1), 82-85
 32. Okuno T., Takahachi K., Balachandra K. et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. J. Clin.Microbiol., 1989, 27, 651-653
 33. Okuno T., Higachi K., Shiraki K. et al. Human herpesvirus 6 infection renal transplantation. Transplantation, 1990, 38, 519-522
 34. Oskay T., Karademir A., Erturk O.I. et al. Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. Epilepsy Res., 2006, 70(1), 27-40
 35. Pak F., Mwakigonja A.R., Kokhaei P. et al. Kaposi's sarcoma herpesvirus load in biopsies of cutaneous and oral Kaposi's Sarcoma legions. Eur.J. Cancer., 2007, 10, 34-37
 36. Russo J.J., Bohenzky R.A., Chien M.C. et al. Nucleotide sequence of the Kaposi's sarcoma associated herpesvirus HHV-8. Proc.Natl.Sci.USA, 1996, 93, 14862.
 37. 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
 38. Saxinger C., Polesky H., Eby N. et al. Antibody reactivity with HHV-6 in U.S.populations. J.Virol.Meth., 1988, 21, 199-208
 39. Seishima M., Yamanaka S., Fujisama T. et al. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. Br.J.Dermatol, 2006, 155 (2), 344-349
 40. Takahachi K., Sonoda S., Higachi K. et al. Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus. J.Virol., 1989, 63, 3161-3163
 41. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Nara T. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus 6. Int.J.Dermatol., 2007, 46(6), 654-655
 42. Torelli G., Marasca R., Luppi M. et al Human herpesvirus 6 in human lymphomas; identification of specific sequences in Hodgkins lymphomas by polymerase chain reaction. Blood, 1991, 71, 22-51-2258
 43. Ueda K., Kusuvara K. Exanthema subitum and antibody to human herpesvirus 6. J. Infect.Dis., 1989, 77, 750-752
 44. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus 6 as a casual agent for exanthema subitum. Lancet, 1988, 1, 1065
 45. Yamanishi K., Kondo T. Exanthema subitum and human herpesvirus 6 infection. Immunol. Prof. of HHV-6, Eds. C. Lopez - New York, 1990, 29-37
 46. Yanagi K., Harada S., Ban F. et al. High prevalence of antibody to HHV-6 and decrease in titer with increase in age in Japan. J.Infect.Dis., 1990, 161, 153
 47. Yasukawa M., Yakushini Y., Takahachi K. et al. Specificity analysis of human CD 4+ T-cell clones direct against human herpesvirus 6, HHV-7, and human cytomegalovirus. J.Virol., 1993, 67, 6259.

Поступила 8.11.07